



УДК 616-006-6-085.277.3 (083.13)

ББК 55.621

П 69

П 69      **Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO)** / под редакцией: В.М. Моисеенко. – М. Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», 2015. – 456 с.  
ISBN 978-5-9903154-5-7

В сборнике представлены современные клинические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей и поддерживающей терапии в онкологии, разработанные группами экспертов Российского общества клинической онкологии (RUSSCO). Настоящие рекомендации основаны на принципах доказательной медицины и являются практическим руководством для врачей-онкологов и специалистов по поддерживающей терапии в онкологии.

УДК 616-006-6-085.277.3 (083.13)

ББК 55.621

ISBN 978-5-9903154-5-7 © Российское общество клинической онкологии, 2015



---

**ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ  
ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ  
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ**



**ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ  
ПО ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ  
В ОНКОЛОГИИ**

2015

# ОГЛАВЛЕНИЕ

| РАЗДЕЛ                                                                              | Классификация по МКБ-10* | стр. |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|------|
| Коллектив авторов                                                                   |                          | 6    |
| <b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ</b> |                          |      |
| Немелкоклеточный рак легкого                                                        | C34                      | 20   |
| Мелкоклеточный рак легкого                                                          | C34                      | 30   |
| Мезотелиома плевры                                                                  | C45                      | 35   |
| Нейроэндокринные опухоли легких и тимуса                                            | отс.                     | 38   |
| Опухоли головы и шеи                                                                | C07-C14 C32-C33          | 47   |
| Рак щитовидной железы                                                               | C73                      | 54   |
| Первичные опухоли ЦНС                                                               | C69-C72                  | 55   |
| Метастатические опухоли головного мозга                                             | C71                      | 80   |
| Рак молочной железы                                                                 | C50                      | 99   |
| Рак яичников                                                                        | C56                      | 116  |
| Неэпителиальные опухоли яичников                                                    | C56                      | 127  |
| Рак шейки матки                                                                     | C53                      | 139  |
| Рак тела матки                                                                      | C54                      | 151  |
| Меланома кожи                                                                       | C43                      | 162  |
| Саркома Юинга                                                                       | C40                      | 171  |
| Остеосаркома                                                                        | C41                      | 175  |
| Саркомы мягких тканей                                                               | C49                      | 180  |
| Опухоли невыясненной первичной локализации                                          | C76-C80                  | 187  |
| Рак пищевода                                                                        | C15                      | 198  |
| Рак желудка                                                                         | C16                      | 210  |
| Рак ободочной кишки                                                                 | C18                      | 214  |
| Рак прямой кишки                                                                    | C20                      | 230  |
| Рак анального канала                                                                | C21                      | 247  |
| Злокачественные опухоли печени                                                      | C22                      | 253  |
| Рак желчевыводящей системы                                                          | C22-C24                  | 261  |
| Рак поджелудочной железы                                                            | C25                      | 264  |
| Гастроинтестинальные опухоли (GIST)                                                 | C15-C18, C20, C48.1      | 268  |

|                                                     |      |     |
|-----------------------------------------------------|------|-----|
| Нейроэндокринные опухоли ЖКТ и поджелудочной железы | отс. | 273 |
| Рак коры надпочечников                              | C74  | 279 |
| Почечноклеточный рак                                | C64  | 281 |
| Рак мочевого пузыря                                 | C67  | 286 |
| Рак предстательной железы                           | C61  | 291 |
| Герминогенные опухоли яичка                         | C62  | 301 |

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ В ОНКОЛОГИИ**

|                                                                  |     |
|------------------------------------------------------------------|-----|
| Анемия                                                           | 316 |
| Тошнота и рвота                                                  | 327 |
| Остеомодифицирующие агенты                                       | 338 |
| Г-КСФ                                                            | 342 |
| Реактивация хронических вирусных гепатитов                       | 350 |
| Гепатотоксичность                                                | 358 |
| Кардиоваскулярная токсичность                                    | 369 |
| Дерматологические реакции                                        | 379 |
| Нутритивная поддержка                                            | 386 |
| Органная недостаточность                                         | 395 |
| Тромбоэмболические осложнения                                    | 399 |
| Экстравазация                                                    | 404 |
| Синдром анорексии-кахексии                                       | 412 |
| Хронический болевой синдром                                      | 417 |
| Ладонно-подошвенный синдром и ладонно-подошвенная кожная реакция | 429 |
| Ферментная терапия                                               | 435 |
| Оценка качества жизни                                            | 439 |
| Синдром слабости                                                 | 444 |
| Радионуклидная терапия                                           | 448 |

\* В России Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) принята как единый нормативный документ для учета заболеваемости, причин обращений населения в медицинские учреждения всех ведомств, причин смерти.

МКБ-10 внедрена в практику здравоохранения на всей территории РФ в 1999 году приказом Минздрава России от 27.05.97г. №170

Выход в свет нового пересмотра (МКБ-11) планируется в 2017 году.

## КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ

**Главный редактор: Моисеенко В. М.,  
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения  
Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр  
специализированных видов медицинской помощи (онкологический),  
Санкт-Петербург**

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ**

Немелкоклеточный рак  
легкого

**Председатель:** Горбунова В.А., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва

**Экспертная группа:**

- Артамонова Е.В., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Бредер В.В., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Лактионов К.К., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Моисеенко Ф.В., ГБУЗ СПб КНПЦСВМП (о), Санкт-Петербург
- Реутова Е.В., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Сакаева Д.Д., ГБУЗ РКОД МЗ РБ, Уфа

Мелкоклеточный рак  
легкого

**Председатель:** Бычков М.Б., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва

**Экспертная группа:**

- Багрова С.Г., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Борисова Т.Н., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Кузьминов А.Е., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Насхлеташвили Д.Р., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Чубенко В.А., ГБУЗ СПб КНПЦСВМП(о), Санкт-Петербург

Мезотелиома плевры

**Председатель:** Бычков М.Б., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва

**Экспертная группа:**

- Багрова С.Г., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Карпенко Т.Д., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Кузьминов А.Е., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва

Нейроэндокринные  
опухоли легких и тимуса

**Председатель:** Орел Н.Ф., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва

**Экспертная группа:**

- Горбунова В.А., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Емельянова Г.С., ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, Москва
- Кузьминов А.Е., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Любимова Н.В., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Маркович А.А., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Одинцова А.С., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Чубенко В.А., ГБУЗ СПб КНПЦСВМП(о), Санкт-Петербург

Опухоли головы и шеи

**Председатель:** Болотина Л.В., ФГБУ МНИОИ им. П.А. Герцена МЗ РФ, Москва

**Экспертная группа:**

- Бяхов М.Ю., ГБУЗ МКНЦ ДЗМ, Москва
- Владимирова Л.Ю., ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ, Ростов-на-Дону
- Деньгина Н.В., ГУЗ ОКОД, Ульяновск
- Михайличенко Т.Д., ГКБ № 122, Санкт-Петербург
- Новик А.В., ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова МЗ РФ, Санкт-Петербург
- Романов И.С., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва

Опухоли ЦНС

**Председатель:** Кобяков Г.Л., ФГБУ НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко МЗ РФ, Москва

**Экспертная группа:**

- Абсальмова О.В., ФГБУ НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко МЗ РФ, Москва
- Аникеева О.Ю., НИИ патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина МЗ РФ, Новосибирск
- Бекашев А.Х., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Голанов А.В., ФГБУ НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко МЗ РФ, Москва
- Коновалов А.Н., ФГБУ НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко МЗ РФ, Москва
- Кривошапкин А.Л., Европейский медицинский центр, Москва
- Олюшин В.Е., ФГБУ СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова МЗ РФ, Санкт-Петербург
- Потапов А.А., ФГБУ НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко МЗ РФ, Москва
- Пронин И.Н., ФГБУ НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко МЗ РФ, Москва
- Рыжова М.В., НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко МЗ РФ, Москва
- Смолин А.В., ФГКУ ГВКГ им. Н.Н. Бурденко МО РФ, Москва
- Таяншин С.В., ФГБУ НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко МЗ РФ, Москва
- Трунин Ю.Ю., ФГБУ «НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко МЗ РФ, Москва
- Улитин А.Ю., ФГБУ СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова МЗ РФ, Санкт-Петербург
- Шишкина Л.В., ФГБУ НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко МЗ РФ, Москва

## Метастатические опухоли головного мозга

**Председатель:** Насхлеташвили Д.Р., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва

### Экспертная группа:

- Абсалимова О.В., ФГБУ НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко МЗ РФ, Москва
- Алешин В.А., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Банов С.М. ФГБУ НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко МЗ РФ, Москва
- Бежашев А.Х., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Белов Д.М., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Ветлова Е.Р. ФГБУ НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко МЗ РФ, Москва
- Голанов А.В., ФГБУ НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко МЗ РФ, Москва
- Долгушин М.Б., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Ильялов С.Р., ФГБУ НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко МЗ РФ, Москва
- Карахан В.Б., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Кобяков Г.Л., ФГБУ НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко МЗ РФ, Москва
- Медведев С.В., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Митрофанов А.А., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Москвина Е.А., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Назаренко А.В., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Прозоренко Е.В., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Севян Н.В., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Смолин А.В., ФГКУ ГВКГ им. Н.Н. Бурденко МО РФ, Москва

## Рак молочной железы

**Председатель:** Стенина М.Б., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва

### Экспертная группа:

- Владимирова Л.Ю., ФГБУ РНИОИ МЗ РФ, Ростов-на-Дону
- Гладков О.А., ООО «Эвимед», Челябинск
- Копп М.В., ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», Самара
- Королева И.А., ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», Самара
- Малыгин С.Е., ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва
- Портной С.М., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Проценко С.А., ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова МЗ РФ, Санкт-Петербург
- Семиглазова Т.Ю., ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова МЗ РФ, Санкт-Петербург
- Слонимская Е.М., ФГБНУ Томский НИИ онкологии, Томск
- Тюляндин С.А., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Фролова М.А., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва

## Рак яичников

**Председатель:** Тюляндин С.А., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва

### Экспертная группа:

- Деньгина Н.В., ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер, Ульяновск
- Коломиец Л.А., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Любченко Л.Н., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Морхов К.Ю., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Нечушкина В.М., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Покатаев И.А., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Тюляндина А.С., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Урманчеева А.Ф., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Хохлова С.В., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва



Стромальные  
и герминогенные опухоли  
яичника (неэпителиальные)

Рак шейки матки

Рак тела матки

**Председатель:** Хохлова С.В., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва

**Экспертная группа:**

- Давыдова И.Ю., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Коломиец Л.А., ФГБНУ Томский НИИ онкологии, Томск
- Кравец О.А., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Крикунова Л.И., ФГБУ МРНЦ МЗ РФ, Обнинск
- Кузнецов В.В., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Морхов К.Ю., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Нечушкина В.М., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Новикова Е.Г., ФГБУ МНИОИ им. П.А. Герцена МЗ РФ, Москва
- Телетаева Г.М., ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова МЗ РФ, Санкт-Петербург
- Трякин А.А., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Ульрих Е.А., ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова МЗ РФ, Санкт-Петербург
- Урманчеева А.Ф., ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова МЗ РФ, Санкт-Петербург

Меланома кожи

**Председатель:** Демидов Л.В., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва

**Экспертная группа:**

- Булавина И.С., ГБУЗ Свердловской области «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург
- Гладков О.А., ООО «Эвимед», Челябинск
- Зинькевич М.В., СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург
- Марочко А.Ю., ГБОУ ВПО Дальневосточный государственный медицинский университет МЗ РФ, Хабаровск
- Новик А.В., ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова МЗ России, Санкт-Петербург
- Носов Д.А., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Орлова К.В., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Проценко С.А., ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова МЗ РФ, Санкт-Петербург
- Самойленко И.В., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Хамидуллин Р.Г., ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер», Казань
- Харатишвили Т.К., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Харкевич Г.Ю., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Яргунин С.А., ГБУЗ КОД №1 КК, Краснодар

Саркома Юинга

**Председатель:** Феденко А.А., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва

**Экспертная группа:**

- Боян А.Ю., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Горбунова В.А., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Махсон А.Н., МГОБ №62 ДЗ г. Москвы, Москва
- Тепляков В.В., ФГБУ РНЦР МЗ РФ, Москва

Остеосаркома

Саркомы мягких тканей

Опухоли неясной  
первичной локализации

**Председатель:** Новик А.В., ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова МЗ РФ, Санкт-Петербург

**Экспертная группа:**

- Имянитов Е.Н., ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова МЗ РФ, Санкт-Петербург
- Новиков С.Н., ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова МЗ РФ, Санкт-Петербург
- Проценко С.А., ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова МЗ РФ, Санкт-Петербург
- Семенова А.И., ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова МЗ РФ, Санкт-Петербург

Рак пищевода

**Председатель:** Трякин А.А., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва

**Экспертная группа:**

- Бесова Н.С., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Болотина Л.В., МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ НМИРЦ МЗ РФ, Москва
- Бяхов М.Ю., ГБУЗ МКНЦ ДЗМ, Москва
- Волков Н.М., ГБУЗ СПб КНПЦСВМП(о), Санкт-Петербург
- Гладков О.А., ООО «Эвимед», Челябинск
- Иванов С.М., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Кононец П.В., Московская городская онкологическая больница №62 ДЗМ, Москва
- Левченко Е.В., ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова МЗ РФ, Санкт-Петербург
- Моисеенко Ф.В., ГБУЗ СПб КНПЦСВМП (о), Санкт-Петербург
- Покатаев И.А., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Строяковский Д.Л., Московская городская онкологическая больница №62 ДЗМ, Москва
- Ткачев С.И., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Туркин И.Н., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва

Рак желудка

**Председатель:** Бяхов М.Ю., ГБУЗ МКНЦ ДЗМ, Москва

**Экспертная группа:**

- Бесова Н.С., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Владимирова Л.Ю., ФГБУ РНИОИ МЗ РФ, Ростов-на-Дону
- Волков Н.М., ГБУЗ СПб КНПЦСВМП(о), Санкт-Петербург
- Левченко Е.В., ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова МЗ РФ, Санкт-Петербург
- Сакаева Д.Д., ГБУЗ РКОД МЗ РБ, Уфа
- Трякин А.А., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва

## Рак ободочной кишки

**Председатель:** Трякин А.А., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва**Экспертная группа:**

- Артамонова Е.В., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Бесова Н.С., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Болотина Л.В., МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ НМИРЦ МЗ РФ, Москва
- Владимирова Л.Ю., ФГБУ РНИОИ МЗ РФ, Ростов-на-Дону
- Гладков О.А., ООО «Эвимед», Челябинск
- Гордеев С.С., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Манзюк Л.В., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Моисеенко В.М., ГБУЗ СПб КНПЦСВМП (о), Санкт-Петербург
- Расулов А.О., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Секачева М.И., ФГБНУ РНЦХ им. акад. В.Б. Петровского РАМН, Москва
- Строяковский Д.Л., Московская городская онкологическая больница №62 ДЗМ, Москва
- Федянин М.Ю., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва

## Рак прямой кишки

**Председатель:** Трякин А.А., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва**Экспертная группа:**

- Артамонова Е.В., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Бесова Н.С., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Болотина Л.В., МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ НМИРЦ МЗ РФ, Москва
- Гладков О.А., ООО «Эвимед», Челябинск
- Глебовская В.В., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Гордеев С.С., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Манзюк Л.В., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Моисеенко В.М., ГБУЗ СПб КНПЦСВМП (о), Санкт-Петербург
- Расулов А.О., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Секачева М.И., ФГБНУ РНЦХ им. акад. В.Б. Петровского РАМН, Москва
- Строяковский Д.Л., Московская городская онкологическая больница №62 ДЗМ, Москва
- Ткачев С.И., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Федянин М.Ю., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва

## Рак анального канала

**Председатель:** Бесова Н.С., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва**Экспертная группа:**

- Глебовская В.В., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Горбунова В.А., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Гордеев С.С., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Расулов А.О., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Ткачев С.И., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Федянин М.Ю., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва

Злокачественные опухоли  
печени

**Председатель:** Бредер В.В., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва

**Экспертная группа:**

- Базин И.С., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Гладков О.А., ООО «Эвимед», Челябинск
- Горбунова В.А., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Долгушин Б.И., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Косырев В.Ю., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Сагайдак И.В., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва

Рак желчевыводящей  
системы

**Председатель:** Бредер В.В., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва

**Экспертная группа:**

- Базин И.С., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Гладков О.А., ООО «Эвимед», Челябинск
- Горбунова В.А., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Долгушин Б.И., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Косырев В.Ю., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Сагайдак И.В., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва

Рак поджелудочной  
железы

**Председатель:** Бяхов М.Ю., ГБУЗ МКНЦ ДЗМ, Москва

**Экспертная группа:**

- Бесова Н.С., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Владимирова Л.Ю., ФГБУ РНИОИ МЗ РФ, Ростов-на-Дону
- Волков Н.М., ЛДЦ МИБС им. С.М. Березина, Санкт-Петербург
- Левченко Е.В., ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова МЗ РФ, Санкт-Петербург
- Покатаев И.А., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Сакаева Д.Д., ГБУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер, Уфа
- Трякин А.А., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва

Гастроинтестинальные  
стромальные опухоли  
(GIST)

**Председатель:** Никулин М.П., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва

**Экспертная группа:**

- Архири П.П., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Владимирова Л.Ю., ФГБУ РНИОИ МЗ РФ, Ростов-на-Дону
- Жабина А.С., ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова МЗ РФ, Санкт-Петербург
- Носов Д.А., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Стилиди И.С., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва

Нейроэндокринные  
опухоли ЖКТ  
и поджелудочной железы

**Председатель:** Орел Н.Ф., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва

**Экспертная группа:**

- Горбунова В.А., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Емельянова Г.С., ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, Москва
- Кузьминов А.Е., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Любимова Н.В., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Маркович А.А., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Одинцова А.С., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Чубенко В.А., ГБУЗ СПб КНПЦСВМП(о), Санкт-Петербург

Рак коры надпочечников

**Председатель:** Горбунова В.А., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва  
**Экспертная группа:**

- Бельцевич Д.Г., ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ, Москва
- Коломейцева А.А., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Переводчикова Н.И., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва

Почечноклеточный рак

**Председатель:** Носов Д.А., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва  
**Экспертная группа:**

- Воробьев Н.А., ЛДЦ МИБС им. С.М. Березина, Санкт-Петербург
- Гладков О.А., ГБОУ ВПО ЮУГМУ МЗ РФ, Челябинск
- Матвеев В.Б., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва,
- Русаков И.Г., ГБУЗ ГКБ №57 ДЗМ, Москва
- Харкевич Г.Ю., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва

Рак мочевого пузыря

**Председатель:** Носов Д.А., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва  
**Экспертная группа:**

- Болотина Л.В., ФГБУ МНИОИ им П.А. Герцена МЗ РФ, Москва
- Воробьев Н.А., ЛДЦ МИБС им. С.М. Березина, Санкт-Петербург
- Гладков О.А., ООО «Эвимед», Челябинск
- Матвеев В.Б., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Русаков И.Г., ГБУЗ ГКБ №57 ДЗМ, Москва

Рак предстательной  
железы

**Председатель:** Носов Д.А., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва  
**Экспертная группа:**

- Воробьев Н.А., ЛДЦ МИБС им. С.М. Березина, Санкт-Петербург
- Гладков О.А., ООО «Эвимед», Челябинск
- Королева И.А., ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», Самара
- Матвеев В.Б., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва,
- Русаков И.Г., ГБУЗ ГКБ №57 ДЗМ, Москва

Герминогенные опухоли  
яичка

**Председатель:** Трякин А.А., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва  
**Экспертная группа:**

- Гладков О.А., ООО «Эвимед», Челябинск
- Матвеев В.Б., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Моисеенко Ф.В., ГБУЗ СПб КНПЦСВМП (о), Санкт-Петербург
- Полоцкий Б.Е., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Тюляндин С.А., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Федянин М.Ю., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Фигурин К.М., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ В ОНКОЛОГИИ

Анемия

**Председатель:** Снеговой А.В., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва

**Экспертная группа:**

- Аарго М., Институт мультидисциплинарной онкологии, Женеве, Швейцария
- Давиденко И.С., ГБУЗ КОД №1 ДЗ КК, Краснодар
- Давыдкин И.Л., ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Самара
- Королева И.А., ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», Самара
- Ларионова В.Б., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Манзюк Л.В., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Моисеенко В.М., ГБУЗ СПб КНПЦСВМП (о), Санкт-Петербург
- Поддубная И.В., ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, Москва
- Поспелова Т.И., ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Новосибирск
- Птушкин В.В., ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ, Москва
- Тюляндин С.А., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Чернов В.М., ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ, Москва

Тошнота и рвота

**Председатель:** Снеговой А.В., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва

**Экспертная группа:**

- Абрамов М.Е., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Булавина И.С., ГБУЗ СО СООД, Екатеринбург
- Бяхов М.Ю., ГБУЗ МКНЦ ДЗМ, Москва
- Владимирова Л.Ю., ФГБУ РНИОИ МЗ РФ, Ростов-на-Дону
- Возный Э.К., ГБУЗ ГКБ №57 ДЗМ, Москва
- Казанцева М.В., ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер», Томск
- Кононенко И.Б. ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Ларионова В.Б., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Личиницер М.Р., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Манихас Г.М., СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург
- Поддубная И.В., ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, Москва
- Птушкин В.В., ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева МЗ России, Москва
- Хасанов Р.Ш., ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ», Казань

Остеомодифицирующие  
агенты

**Председатель:** Снеговой А.В., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва

**Экспертная группа:**

- Алексеев Б.Я., ФГБУ МНИОИ им П.А. Герцена МЗ РФ, Москва
- Гарин А.М., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Горбунова В.А., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Манзюк Л.В., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Мусаев Э.Р., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Семенов Н.Н., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Семиглазова Т.Ю., ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова МЗ РФ, Санкт-Петербург
- Стенина М.Б., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва

Г-КСФ

**Председатель:** Снеговой А.В., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва

**Экспертная группа:**

- Когония Л.М., ГБУ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва
- Кононенко И.Б., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Ларионова В.Б., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Лунин В.В., ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, Москва
- Манзюк Л.В., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва

Реактивация хронических  
вирусных гепатитов

**Экспертная группа:**

- Богомолов П.О., ГБУ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва
- Буеверов А.О., ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ, Москва

Гепатотоксичность

**Председатель:** Снеговой А.В., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва

**Экспертная группа:**

- Громова Е.Г., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
- Ларионова В.Б., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва

Кардиоваскулярная  
токсичность

**Председатель:** Снеговой А.В., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва

**Экспертная группа:**

- Виценя М.В., ФГБУ РКНПК МЗ РФ
- Копп М.В., ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», Самара
- Ларионова В.Б., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва

|                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Дерматологические реакции     | <p><b>Председатель:</b> Снеговой А.В., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва</p> <p><b>Экспертная группа:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Болотина Л.В., ФГБУ МНИОИ им П.А. Герцена МЗ РФ, Москва</li> <li>• Горбунова В.А., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва</li> <li>• Кононенко И.Б., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва</li> <li>• Манзюк Л.В., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва</li> <li>• Моисеенко В.М., ГБУЗ СПб КНПЦСВМП (о), Санкт-Петербург</li> <li>• Орлова Е.В., ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ, Москва</li> <li>• Поддубная И.В., ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, Москва</li> <li>• Птушкин В.В., ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ, Москва</li> <li>• Стряжковский Д.Л., Московская городская онкологическая больница №62 ДЗМ, Москва</li> <li>• Трякин А.А., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва</li> </ul>                                                                                                    |
| Нутритивная поддержка         | <p><b>Председатель:</b> Снеговой А.В., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва</p> <p><b>Экспертная группа:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Бесова Н.С., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва</li> <li>• Борисова Т.Н., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва</li> <li>• Ларионова В.Б., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва</li> <li>• Лейдерман И.Н., НННПМУ «Клинический институт мозга», Екатеринбург</li> <li>• Манзюк Л.В., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва</li> <li>• Обухова О.А., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва</li> <li>• Попова Т.С., ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва</li> <li>• Салтанов А.И., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва</li> <li>• Сельчук В.Ю., ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, Москва</li> <li>• Ткачев С.И., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва</li> <li>• Тюляндин С.А., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва</li> <li>• Шестопалов А.И., ФГАОУ ВО РУДН, Москва</li> </ul> |
| Органная недостаточность      | <p><b>Председатель:</b> Снеговой А.В., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва</p> <p><b>Экспертная группа:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Громова Е.Г., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва</li> <li>• Ларионова В.Б., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Тромбоэмболические осложнения | <p><b>Председатель:</b> Снеговой А.В., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва</p> <p><b>Экспертная группа:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Елизарова А.Л., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва</li> <li>• Маджуга А.В., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва</li> <li>• Соменова О.В., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва</li> <li>• Черкасов В.А., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Экстравазация                 | <p><b>Председатель:</b> Снеговой А.В., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва</p> <p><b>Экспертная группа:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Буйденко Ю.В., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва</li> <li>• Кононеко И.Б., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва</li> <li>• Ларионова В.Б., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |



|                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Синдром анорексии-кахексии                                       | <p><b>Председатель:</b> Снеговой А.В., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва</p> <p><b>Экспертная группа:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Кононенко И.Б., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва</li> <li>• Ларионова В.Б., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва</li> <li>• Манзюк Л.В., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва</li> <li>• Салтанов А.И., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва</li> <li>• Сельчук В.Ю., ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, Москва</li> </ul>                                                                                                              |
| Болевой синдром                                                  | <p><b>Экспертная группа:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Абузарова Г.Р., ФГБУ МНИОИ им. П.А. Герцена МЗ РФ, Москва</li> <li>• Когония Л.М., ГБУ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва</li> <li>• Ларионова В.Б., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва</li> <li>• Снеговой А.В., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Ладонно-подошвенный синдром и ладонно-подошвенная кожная реакция | <p><b>Председатель:</b> Снеговой А.В., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва</p> <p><b>Экспертная группа:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Гладков О.А., ООО «Эвимед», Челябинск</li> <li>• Кононенко И.Б., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва</li> <li>• Королева И.А., ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», Самара</li> <li>• Ларионова В.Б., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва</li> <li>• Львов А.Н., ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» ДЗМ, Москва</li> </ul>                                            |
| Ферментная терапия                                               | <p><b>Экспертная группа:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Андреев Д.Н., МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ России, Москва</li> <li>• Бордин Д.С., ГБУЗ МНЦ ДЗМ, Москва</li> <li>• Кучерявый Ю.А., МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ России, Москва</li> <li>• Маев И.В., МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ России, Москва</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Оценка качества жизни                                            | <p><b>Экспертная группа:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ионова Т.И., Санкт-Петербургский клинический комплекс «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова», Санкт-Петербург</li> <li>• Никитина Т.П., Санкт-Петербургский клинический комплекс «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова», Санкт-Петербург</li> <li>• Новик А.А., Санкт-Петербургский клинический комплекс «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова», Санкт-Петербург</li> </ul>                                                                               |
| Синдром слабости                                                 | <p><b>Председатель:</b> Снеговой А.В., ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва</p> <p><b>Экспертная группа:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ионова Т.И., Санкт-Петербургский клинический комплекс «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова», Санкт-Петербург</li> <li>• Никитина Т.П., Санкт-Петербургский клинический комплекс «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова», Санкт-Петербург</li> <li>• Новик А.А., Санкт-Петербургский клинический комплекс «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова», Санкт-Петербург</li> </ul> |

Радионуклидная терапия

**Экспертная группа:**

- Белозерова М.С., ФГБУ МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал НМИРЦ МЗ РФ, Обнинск
- Кочетова Т.Ю., ФГБУ МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал НМИРЦ МЗ РФ, Обнинск
- Крылов В. В., ФГБУ МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал НМИРЦ МЗ РФ, Обнинск



---

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ**

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

**Цитирование:** Горбунова В. А., Артамонова Е. В., Бредер В. В., Лактионов К. К., Моисеенко Ф. В., Реутова Е. В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4, спецвыпуск. – С. 20–29.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2015-4s-20-29

**Ключевые слова:** НМРЛ, аденокарцинома, рак легкого, транслокация ALK.

## ДИАГНОСТИКА

Диагноз устанавливается на основании морфологического исследования, материал для которого получен при биопсии или аспирате из первичной опухоли или метастатического очага (или экссудата), предпочтительна гистологическая (возможна и цитологическая) верификация диагноза. Следует стремиться к уточнению морфологической формы рака легкого – аденокарцинома/плоскоклеточный, в том числе с использованием иммуногистохимического исследования (TTF1 – аденокарцинома, P63/P40 – плоскоклеточный рак).

Для назначения химиотерапии больным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) необходимо морфологическое подтверждение диагноза и определение варианта опухоли. Возможность проведения химиотерапии зависит от объективного состояния больного, распространенности процесса, наличия и выраженности сопутствующей патологии.

При выявлении неплоскоклеточного (в том числе смешанного – адено-плоскоклеточного) рака рекомендовано проведение молекулярно-генетических исследований (гистологический или цитологический материал) на наличие активирующих мутаций гена EGFR (18, 19 и 21 экзоны) и транслокации гена ALK. Молекулярно-генетическое тестирование может быть оправдано и в случаях плоскоклеточного рака или при затруднении (мало материала) в определении гистологического подтипа у некурящих молодых больных.

### Обследование пациента включает в себя:

- сбор анамнеза и осмотр;
- клинический анализ крови;

- биохимический анализ крови;
- коагулограмму;
- общий анализ мочи;
- электрокардиографию;
- компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки;
- фибробронхоскопию;
- УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства (КТ выполняется для уточнения изменений, выявленных при УЗИ);
- радионуклидную диагностику костей скелета;
- КТ/МРТ головного мозга с контрастным усилением, позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) (ПЭТ/КТ выполняется для оценки распространенности опухолевого процесса, связи опухоли с окружающими тканями, метаболической активности опухолевых очагов).

## ЛЕКАРСТВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЛОКАЛИЗОВАННЫХ СТАДИЙ

### IA стадия

Адювантная химиотерапия не проводится.

### IB стадия

Наблюдение или адъювантная химиотерапия для больных высокого риска: опухоли > 4 см, вовлечение висцеральной плевры, сосудистая инвазия, низкая дифференцировка, атипичная резекция, Nx.

Паллиативную химиотерапию (см. ниже) применяют как самостоятельный вариант лечения (при отсутствии противопоказаний) в случаях невозможности проведения хирургического или лучевого лечения (см. Лекарственное лечение больных IV стадией).

### II-IIIА стадии

Адювантная химиотерапия после радикальных операций показана, так как улучшает безрецидивную и общую 5-летнюю выживаемость. При II стадии заболевания в случае невозможности проведения хирургического лечения проводится химиолучевая терапия, или лучевая терапия, или химиотерапия.

Адювантную химиотерапию начинают проводить не позднее 8 недель после операции при восстановлении пациента (ECOG 0-1), проводится 3-4 цикла лечения. Для адъювантной химиотерапии могут быть использованы любые платиносодержащие комбинации с включением химиопрепаратов III поколения или этопозида. Наиболее изученными и часто применяемыми комбинациями являются сочетания

винорельбина и цисплатина, гемцитабина и цисплатина, паклитаксела и карбоплатина. При неплоскоклеточном раке легкого оправдано применение режима пеметрексед + цисплатин. При противопоказаниях к применению цисплатина можно использовать карбоплатин.

При исходно нерезектабельной опухоли на первом этапе проводится одновременная химиолучевая терапия с последующими 3-4 консолидирующими курсами химиотерапии.

Одновременная химиолучевая терапия показана больным с ECOG 0-1, при ECOG 2 предпочтительнее последовательное использование двух методов.

Неoadъювантная химиотерапия может рассматриваться у отдельных пациентов с IIIA – N2 стадией болезни в качестве этапа комбинированного лечения.

Химиотерапия (как самостоятельный метод при противопоказаниях к хирургическому и/или лучевому лечению, при прогрессировании опухолевого процесса после радикального лечения) (см. Лекарственное лечение больных IV стадией).

### **Наблюдение после радикального лечения при начальных стадиях НМРЛ**

Наблюдение пациентов в удовлетворительном состоянии после радикального лечения НМРЛ следует проводить каждые 6 месяцев в течение первых двух лет, а затем ежегодно с оценкой физического состояния и выполнением компьютерной томографии.

Режимы адъювантной и неoadъювантной химиотерапии НМРЛ

- Цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день, винорелбин 25 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й день 21-дневного цикла; до 4 циклов лечения.
- Цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день, гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й день 21-дневного цикла; до 4 циклов лечения.
- Цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день, этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й, 2-й и 3-й день 28-дневного цикла; до 4 циклов лечения.
- Цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день, пеметрексед 500 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й день 21-дневного цикла; до 4 циклов лечения.
- Цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день, доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день 21-дневного цикла; до 4 циклов лечения.
- Паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день, карбоплатин AUC = 5-6 в/в в 1-й день 21-дневного цикла, до 4 циклов лечения.

### **IIIB стадия**

Химиолучевая терапия является стандартным подходом при лечении больных НМРЛ с местнораспространенной, неоперабельной III стадией.

Одновременная химиолучевая терапия дает лучшие результаты по сравнению с последовательной, однако она более токсична. Проводится больным с ECOG 0-1,

при ECOG 2 предпочтительнее последовательное применение химио- и лучевой терапии. Планируемая суммарная очаговая доза должна быть не менее 60 Гр.

Оптимальный объем химиотерапии в составе химиолучевой терапии – еженедельное введение паклитаксела и цис/карбоплатина. При невозможности использовать эти комбинации возможно применение комбинации этопозида и цис/карбоплатина в еженедельном режиме. Возможно применение стандартной химиотерапии (паклитаксел + карбоплатин 1 раз в 3 недели, пеметрексед + цисплатин 1 раз в 3 недели) одновременно с лучевой терапией.

**Таблица 1. Режимы, часто применяемые в лечении IIIA, B стадии немелкоклеточного рака легкого в комбинации с лучевой терапией.**

|                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Паклитаксел 50 мг/м <sup>2</sup> в 1-й, 8-й, 15-й дни в/в<br>Карбоплатин AUC-2 в 1-й, 8-й, 15-й дни в/в              |
| Паклитаксел 50 мг/м <sup>2</sup> в 1-й, 8-й, 15-й дни в/в<br>Цисплатин 25 мг/м <sup>2</sup> в 1-й, 8-й, 15-й дни в/в |
| Этопозид 100 мг/м <sup>2</sup> в 1-й, 8-й, 15-й дни в/в<br>Цисплатин 25 мг/м <sup>2</sup> в 1-й, 8-й, 15-й дни в/в   |
| Этопозид 100 мг/м <sup>2</sup> в 1-й, 8-й, 15-й дни в/в<br>Карбоплатин AUC-2 в 1-й, 8-й, 15-й дни в/в                |

При противопоказаниях к химиолучевому лечению проводится системная химиотерапия по принятым схемам (см. Лекарственное лечение больных IV стадией).

## IV стадия

Гистологический вариант опухоли и молекулярно-генетические характеристики являются важными факторами при выборе варианта лечения.

## Химиотерапия первой линии

Лечение больных IV стадией немелкоклеточного рака легкого следует расценивать только как паллиативное. Двухкомпонентные химиотерапевтические режимы на основе производных платины в комбинации с этопозидом, винорельбином, гемцитабином, таксанами, и пеметрекседом увеличивают продолжительность жизни, улучшают качество жизни и эффективно контролируют симптомы болезни (табл. 2).

Комбинация пеметрекседа с цисплатином у больных неплоскоклеточным НМРЛ в рандомизированном исследовании показала преимущество по сравнению с комбинацией с гемцитабином.

Неплатиновые комбинации могут быть использованы в том случае, если назначение производных платины противопоказано.

Бевацизумаб (только неплоскоклеточный рак), назначенный больным в удовлетворительном состоянии (и без кровохаркания) в сочетании с химиотерапией, применяется до прогрессирования процесса.

Для пациентов с наличием мутаций рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) в 18-м, 19-м или 21-м экзонах в качестве терапии первой линии следует рассматривать ингибиторы тирозинкиназы EGFR (гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб). При выявлении мутации гена EGFR в 19-м (Del) экзоне назначение афатиниба в первой линии лечения позволяет увеличить выживаемость в сравнении с химиотерапией.

Пациентам с транслокацией гена ALK (метод диагностики – FISH, ИГХ, ПЦР) в качестве первой линии лечения показан кризотиниб.

Молекулярно-направленная терапия может быть назначена ослабленным больным (ECOG 3-4), имеющим в опухоли молекулярную мишень для ее применения.

Для лечения пожилых пациентов или больных с ECOG 2 рекомендовано использование монотерапии одним из препаратов (винорелбин, пеметрексед, гемцитабин).

У пациентов с контролем роста опухоли (стабилизация, полная или частичная регрессия) проводится 4-6 курсов химиотерапии с последующим динамическим наблюдением (обследование каждые 2 месяца).

Оценка эффективности лечения проводится каждые 2-3 курса химиотерапии.

В случае метастатического поражения костей (литического и смешанного характера) назначаются бисфосфонаты или деносумаб, при угрозе перелома либо с обезболивающей целью проводится паллиативная лучевая терапия.

У пациентов с достигнутой на фоне лечения стабилизацией или регрессией заболевания может использоваться поддерживающая терапия до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности.

## **Оптимальный объем химиотерапии**

Лечение назначается с учетом предиктивных и прогностических факторов. У больных неплоскоклеточным НМРЛ на первом этапе проводится генетический анализ для определения наличия мутаций гена EGFR (18-й, 19-й и 21-й экзоны) и транслокации ALK. При наличии мутации EGFR больным в первой линии назначают ингибиторы тирозинкиназы EGFR – афатиниб, эрлотиниб или гефитиниб. При наличии транслокации ALK больным (предпочтительно в первой линии) назначают кризотиниб. Если мутации не обнаружены, проводится химиотерапия, предпочтителен режим пеметрексед + цисплатин или паклитаксел + карбоплатин с бевацизумабом или без него.

Молекулярно-направленная (таргетная) терапия проводится непрерывно до появления клинических признаков прогрессирования процесса. Однако при локальном прогрессировании (олигометастатический процесс, например в головном мозге) оправдано и возможно продолжение лечения ингибиторами тирозинкиназ с одновременной лучевой терапией (в том числе стереотаксической лучевой терапией или радиохирургией) или в сочетании с оперативным удалением солитарного очага.



## Поддерживающая терапия

У пациентов с достигнутой на фоне лечения стабилизацией или регрессией заболевания может быть продолжена поддерживающая терапия после 4-6 циклов ХТ первой линии с учетом токсичности и эффективности. В качестве продолженной поддерживающей терапии возможно применение пеметрекседа, бевацизумаба или их комбинации (все опции – при неплоскоклеточном НМРЛ) или гемцитабина, если эти препараты входили в схему лечения.

У пациентов с мутацией гена EGFR (18-й/19-й/21-й экзоны) в опухоли после проведения цитотоксической терапии в первой линии целесообразно продолжение терапии ингибиторами тирозинкиназ EGFR (афатиниб/гефитиниб/эрлотиниб) в качестве поддерживающей терапии непрерывно до клинико-рентгенологического прогрессирования опухолевого процесса.

**Таблица 2. Активные режимы химиотерапии НМРЛ.**

|                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Этопозид 120 мг/м<sup>2</sup> в 1-й – 3-й день в/в.<br/>Цисплатин 80 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день в/в.<br/>Каждые 3 недели.</p>                                                         |
| <p>Винорелбин 25 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й день в/в.<br/>Цисплатин 80 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день в/в.<br/>Каждые 3 недели.</p>                                                        |
| <p>Винорелбин 25 мг/м<sup>2</sup> в 1-й, 8-й, 15-й день в/в.<br/>Каждые 4 недели.</p>                                                                                                     |
| <p>Этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> в 1-й – 3-й день в/в.<br/>Карбоплатин AUC-5 в 1-й день в/в.<br/>Каждые 3 недели.</p>                                                                     |
| <p>Паклитаксел 175-200 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день.<br/>Карбоплатин AUC 5-6 в 1-й день.<br/>Каждые 3 недели.</p>                                                                          |
| <p>Гемцитабин 1000-1250 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни.<br/>Цисплатин 80 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день.<br/>Каждые 3 недели.</p>                                                          |
| <p>Пеметрексед 500 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день.<br/>Цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup>.<br/>Каждые 3 недели с премедикацией фолиевой кислотой и витамином В12 за 5-7 дней до начала курса.</p> |
| <p>Паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день.<br/>Цисплатин 80 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день.<br/>Каждые 3 недели.</p>                                                                    |
| <p>Доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день.<br/>Каждые 3 недели.</p>                                                                                                                    |
| <p>Пеметрексед 500 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день.<br/>Каждые 3 недели.</p>                                                                                                                  |
| <p>Гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни.<br/>Карбоплатин AUC5 в 1 день.<br/>Каждые 3 недели.</p>                                                                              |

## Химиотерапия второй линии

Химиотерапия второй линии уменьшает симптоматику, обусловленную основным заболеванием, и увеличивает продолжительность жизни отдельных больных.

Вторая линия химиотерапии должна назначаться только при прогрессировании опухолевого процесса

Для пациентов с известными активирующими мутациями в опухоли (EGFR, ALK), не получавших молекулярно-направленного лечения в первой линии, следует прежде всего рассмотреть возможность его применения во второй линии терапии.

У пациентов, получавших в первой линии ингибиторы тирозинкиназы EGFR (гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб) или ALK (кризотиниб), в случае прогрессирования опухолевого процесса, сопровождающегося клиническими симптомами, при ECOG 0-I возможно использование одной из платиновых комбинаций. После окончания курсов второй линии цитотоксической химиотерапии возможно продолжение приема ингибиторов тирозинкиназ EGFR при подтверждении присутствия исходной активирующей мутации (ребиопсия, повторное тестирование).

Пациентам в ослабленном состоянии (ECOG = 2) возможно проведение монотерапии гемцитабином или винорельбином до клинического прогрессирования.

При невозможности определения активирующих мутаций гена EGFR как при аденокарциноме, так и плоскоклеточном раке легкого оправдана попытка молекулярно-направленной терапии (гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб.) При эффективности/стабилизации лечение может быть продолжено до клинического прогрессирования.

Препараты, рекомендованные к применению:

- таксаны (доцетаксел, паклитаксел);
- пеметрексед (при неплоскоклеточном НМРЛ);
- гемцитабин;
- ингибиторы тирозинкиназы EGFR (эрлотиниб, гефитиниб, афатиниб);
- кризотиниб (при транслокации ALK, если ранее не применялся);
- винорельбин.

## Паллиативная лучевая терапия

Используется на любых этапах заболевания для локального контроля солитарных метастазов, для симптоматического лечения (болевого синдром, кровохаркание, обструкция).

## Метастазы в головной мозг

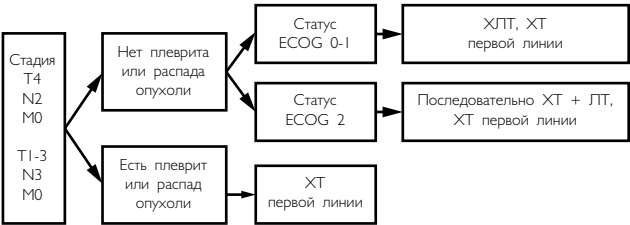
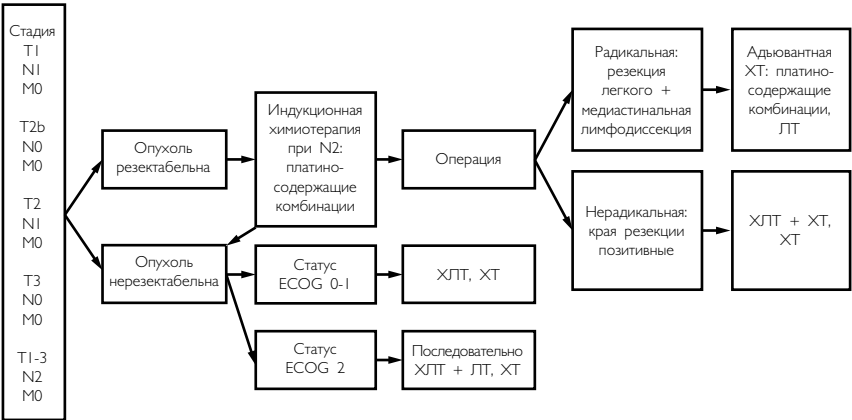
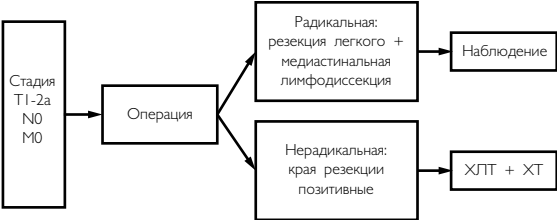
Частое проявление прогрессирования рака легкого, в основном аденокарциномы (до 30%). При выявлении одиночных солитарных метастазов малого размера (менее 30 мм) возможно локальное лечение: оперативное удаление и/или лучевая терапия (на

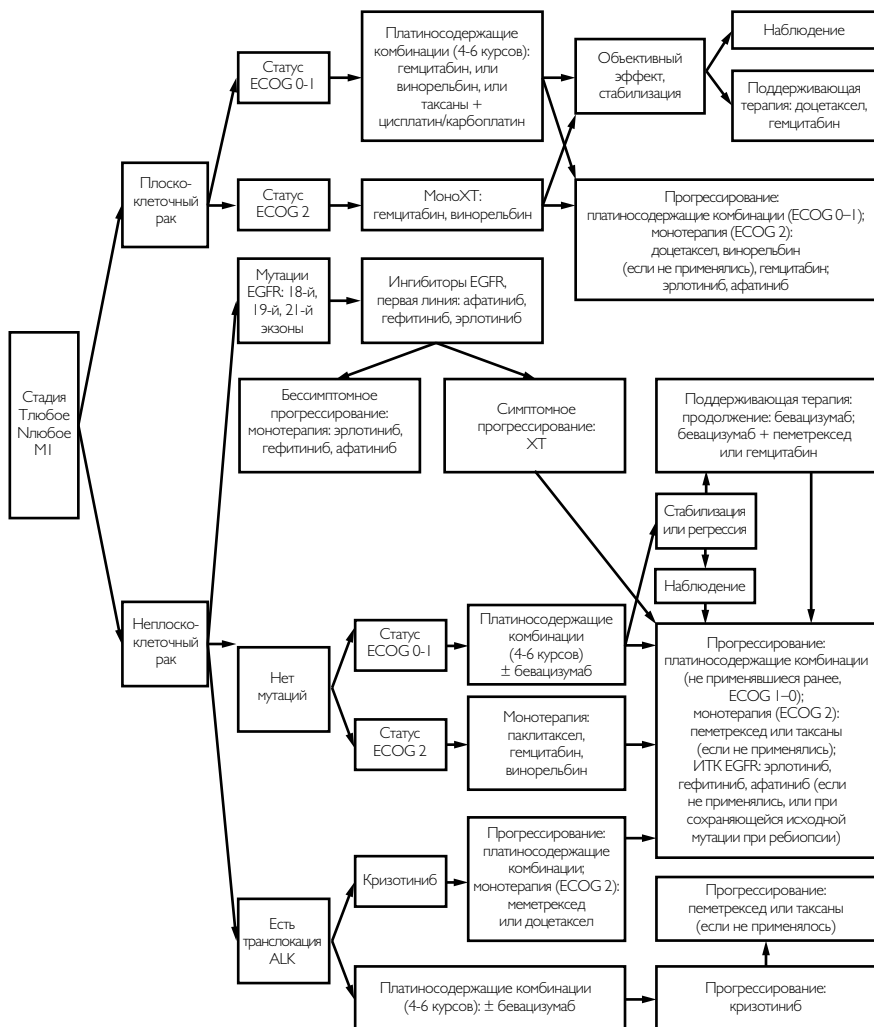
весь головной мозг РОД = 2,5-3 Гр, СОД = 30) и/или стереотаксическая лучевая терапия или радиохирургическое лечение. Симптомные метастазы в головной мозг могут быть показанием к нейрохирургическому лечению на первом этапе с последующей химиолучевой терапией. Высокие дозы глюкокортикоидов (дексаметазон до 24 мг/сутки) – обязательный компонент симптоматического лечения, направленного на уменьшение проявлений отека вещества мозга; при неэффективности глюкокортикоидов в рекомендованной дозе дальнейшее повышение дозы неэффективно, что свидетельствует о неблагоприятном прогнозе.

При несимптомном метастатическом поражении вещества мозга лечение может быть начато с применения системной химиотерапии.

Развитие метастазов в головном мозге на фоне эффективной таргетной терапии (гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб, кризотиниб) может свидетельствовать об особенностях фармакокинетики препаратов – плохой проницаемости через гематоэнцефалический барьер; в таком случае целесообразно проведение лучевой терапии на головной мозг и продолжение таргетного лечения.

**АЛГОРИТМЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ  
НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО**





# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ МЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

**Цитирование:** Бычков М.Б., Багрова С.Г., Борисова Т.Н., Кузьминов А.Е., Насхлеташвили Д.Р., Чубенко В.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению мелкоклеточного рака легкого // Злокачественные опухоли. – 2015. – №. 4, спецвыпуск. С. 30–34.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2015-4s-30-34

**Ключевые слова:** МРЛ, курение, химиолучевая терапия.

Мелкоклеточный рак легкого (МРЛ) – особая форма рака легкого, который в начале 70-х годов прошлого столетия был выделен в отдельную группу благодаря необычному клиническому течению, быстрому росту первичной опухоли, раннему метастазированию, высокой чувствительности к химиотерапии и лучевой терапии. МРЛ встречается почти исключительно у пациентов с табакокурением в анамнезе, а также с активным курением по 2-3 пачки сигарет в день.

## ДИАГНОСТИКА

Стандартом обследования являются: сбор анамнеза и физикальный осмотр, клинический и биохимический анализ крови, КТ или УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, КТ органов грудной клетки и МРТ головного мозга (с в/в контрастированием), скintiграфия костей.

По показаниям: цитологическое исследование костного мозга, ПЭТ.

Точный диагноз устанавливается на основании гистологического исследования, материал для которого может быть получен при биопсии из первичной опухоли или метастатического очага. Возможна и цитологическая верификация диагноза.

## СТАДИРОВАНИЕ

Стадирование должно проводиться на основании TNM-классификации (7-е издание, 2009 г., см. табл.).

| Стадия | T     | N     | M          |
|--------|-------|-------|------------|
| 0      | Tis   | N0    | M0         |
| IA     | T1    | N0    | M0         |
| IB     | T2a   | N0    | M0         |
| IIA    | T2b   | N0    | M0         |
|        | T1    | N1    | M0         |
|        | T2a   | N1    | M0         |
| IIB    | T2b   | N1    | M0         |
|        | T3    | N0    | M0         |
| IIIA   | T1-2  | N2    | M0         |
|        | T3    | N1-2  | M0         |
|        | T4    | N0-1  | M0         |
| IIIB   | T1-2  | N3    | M0         |
|        | T3    | N3    | M0         |
|        | T4    | N2-3  | M0         |
| IV     | Любое | Любое | M1a<br>M1b |

Однако до настоящего времени используется стадирование МРЛ на две группы: «локализованный процесс» (не выходящий за пределы одной половины грудной клетки) и «распространенный процесс» (с отдаленными метастазами).

## ЛЕЧЕНИЕ

**Оперативное лечение** МРЛ (лобэктомия) показано лишь при I стадии (IA и IB) и в отдельных случаях при II стадии с обязательной адъювантной химиотерапией по схеме EP (или EC), 4 курса с интервалом в 3-4 недели. Также показано профилактическое облучение мозга в СД – 25 Гр (по 2,5 Гр × 10 фракций).

При локализованной стадии МРЛ стандартом лечения является химиолучевая терапия. Существуют два равноценных варианта химиолучевой терапии. Первый вариант – одновременное применение ХТ и ЛТ, когда лечение начинается с ХТ по схеме EP, а ЛТ на область опухоли и средостения присоединяется с первой недели лечения («ранняя» ЛТ) или после третьего цикла («поздняя» ЛТ). Второй вариант – последовательное применение ХТ и ЛТ, когда проводятся 2-3 курса ХТ, а после их окончания начинается ЛТ. Отмечено преимущество «ранней» ЛТ над «поздней».

**Лучевая терапия** проводится в дозе 2,0 Гр ежедневно, пять раз в неделю. Суммарная доза ЛТ – 50-60 Гр. Возможно гиперфракционирование ЛТ – облучение 2 раза в день по 1,5 Гр, которое незначительно повышает цифры выживаемости ценою значительного увеличения числа эзофагитов III-IV степени.

**При распространенной стадии МРЛ** стандартом лечения является ХТ по схеме EP или EC (этопозид + цисплатин или этопозид + карбоплатин), а также может быть использована схема IP (иринотекан + цисплатин или карбоплатин).

Обычно проводится 4-6 циклов ХТ первой линии с интервалами 3 недели между циклами. В случае необходимости оказания «срочной» помощи больному с выраженным синдромом сдавления ВПВ возможно применение схемы CAV в первой линии лечения. При наличии ОЭ возможно проведение ЛТ на область первичной опухоли и л/у средостения после любой схемы ХТ.

Профилактическое облучение мозга (ПОМ), ввиду высокого риска появления метастазов в мозге (до 70%), показано больным после оперативного лечения, после достижения полной или частичной ремиссии при любой стадии МРЛ. Суммарная доза ПОМ – 25 Гр (10 сеансов по 2,5 Гр в день). ПОМ увеличивает продолжительность жизни больных МРЛ.

Таблица 1. Рекомендуемые режимы химиотерапии при МРЛ.

| Режим                                             | Схема                                                                                                                                                          |
|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Первая линия</b>                               |                                                                                                                                                                |
| EP                                                | Этопозид 120 мг/м <sup>2</sup> в 1-й – 3-й дни<br>Цисплатин 80 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день<br>Интервал 21 день                                                |
| EC                                                | Этопозид 100 мг/м <sup>2</sup> в 1-й – 3-й дни<br>Карбоплатин AUC = 5 в 1-й день<br>Интервал 21 день                                                           |
| IP                                                | Иринотекан 65 мг/м <sup>2</sup> в 1-й, 8-й дни<br>Цисплатин 75 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день<br>Интервал 21 день                                                |
| <b>Вторая линия</b>                               |                                                                                                                                                                |
| CAV                                               | Циклофосфан 1000 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день<br>Доксорубицин 50 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день<br>Винкристин 1 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день<br>Интервал 21 день |
| Топотекан                                         | 1,5 мг/м <sup>2</sup> в 1-й – 5-й дни<br>Интервал 21 день                                                                                                      |
| <b>Схемы резерва (для второй – третьей линий)</b> |                                                                                                                                                                |
| Этопозид (Гастет)                                 | 50 мг/м <sup>2</sup> в 1-й – 7-й дни внутрь<br>Интервал 28 дней                                                                                                |
| Паклитаксел (Таксол)                              | 80 мг/м <sup>2</sup> еженедельно №3<br>Перерыв 2 нед.                                                                                                          |

При метастатическом поражении костей рекомендовано применение бисфосфонатов.

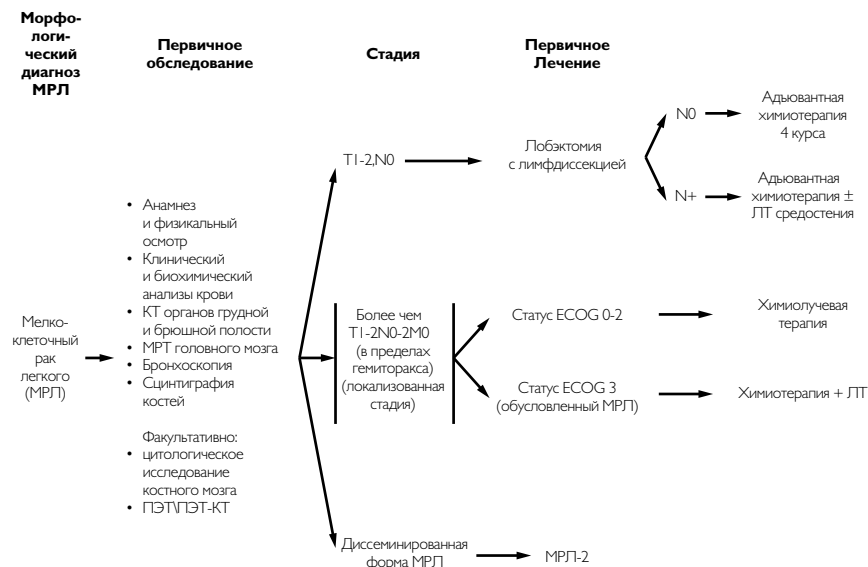
При дальнейшем прогрессировании или плохой переносимости используются схемы II-III линии, а также паллиативная ЛТ.

При наличии метастазов в головном мозге проводится ЛТ на весь мозг в СД – 30-40 Гр.



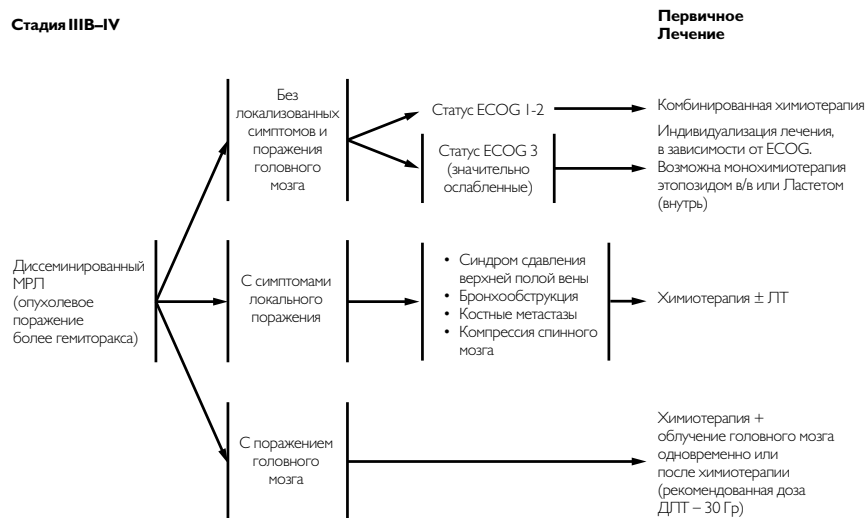
Таргетная терапия оказалась неэффективной при МРЛ: многие таргетные препараты были изучены при этом заболевании, однако все они не изменили возможности лечения МРЛ.

### МРЛ-1



### МРЛ-2

#### Стадия IIIB-IV



**МРЛ-3**

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТА, ПОСЛЕ ПЕРВИЧНОЙ ТЕРАПИИ**

- Рентгенография органов грудной полости
- КТ органов грудной и брюшной полости, включая надпочечники
- Контрольная бронхоскопия при ПР
- МРТ/КТ головного мозга
- Клинико-биохимические исследования крови

Полный эффект  
или выраженный  
частичный  
эффект

**АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ**

Профилактическое  
облучение головного  
мозга

**НАБЛЮДЕНИЕ**

Наблюдение  
онколога  
каждые 2-3 мес.  
в течение 1-го года;  
3-4 мес. в период  
от 2 до 3 лет;  
каждые 4-6 мес.  
в период  
от 4 - 5 лет

При  
прогрессировании

МРЛ-4

**МРЛ-4**

**ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

**ПОСЛЕДУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ**

**«Чувствительные формы»**  
через 3 мес. и более  
после окончания ХТ

Повторение  
2-3 курсов  
ХТ I линии

Продолжение  
до максимального эффекта  
или до развития  
непереносимой токсичности

Паллиативная  
локальная ЛТТ  
в зависимости  
от симптомов

**«Резистентные формы»**  
(до 3 мес.)

Вторая линия ХТ,  
2-3 курса

**«Рефрактерная форма»** –  
прогрессирование  
болезни во время  
лечения

Вторая линия или  
паллиативная терапия

Изучение новых  
препаратов

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ МЕЗОТЕЛИОМЫ ПЛЕВРЫ

**Цитирование:** Бычков М.Б., Багрова С.Г., Карпенко Т.Д., Кузьминов А.Е. Практические рекомендации по лекарственному лечению мезотелиомы плевры // Злокачественные опухоли. – 2015. – №. 4, спецвыпуск. – С. 35–37.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2015-4s-35-37

**Ключевые слова:** мезотелиома, канцерогенные факторы, химиотерапия.

Мезотелиома плевры (МП) – злокачественная агрессивно растущая опухоль, которая возникает при трансформации мезотелиальных клеток. Заболеваемость МП значительно варьирует от 8 случаев на 100 000 населения в Англии до 3,1 – в Австралии, 1 – в США, Испании, Польше. Частота МП увеличивается в последние годы в России, странах Западной Европы, Китае, Индии. Пик заболеваемости ожидается в 2020-2025 гг. Мужчины болеют значительно чаще, в соотношении 6:1.

В этиологии МП основную роль играют канцерогенные факторы окружающей среды (асбест, минерал эрионит). Риск развития МП выше у лиц, занятых в горнорудной и обрабатывающей промышленности. Среди работников асбестового производства МП встречается в 300 раз чаще, чем у лиц, не контактирующих с асбестом. Латентный период между первым контактом с асбестом и возникновением опухоли обычно составляет 30-40 лет. Наиболее часто заболевание диагностируется в возрасте 60-70 лет.

В последние годы появляются указания на вирусную природу болезни (вирус SV-40) и генетическую предрасположенность.

Гистологические подтипы мезотелиомы по классификации ВОЗ включают в себя 3 формы: эпителиоидную, бифазную, или смешанную, и саркоматоидную. Наиболее часто встречается эпителиоидная – у 50-70% больных. Бифазная встречается у 20-25% и саркоматоидная – у 7-20%. У пациентов с эпителиоидной формой отмечаются лучшие отдаленные результаты лечения, чем у пациентов с бифазным и саркоматоидным гистологическими подтипами.

## ДИАГНОСТИКА

Диагностика мезотелиомы плевры включает в себя сбор анамнеза, физикальное обследование, компьютерную томографию или МРТ (диагноз МП невозможно поставить на обычных рентгенограммах), затем желательна торакоскопия с биопсией. Дифференциальный диагноз проводится между метастазами по плевре различных

первичных опухолей (легкого, толстой кишки, яичников, молочной железы и др., а также синовиальной саркомы). Диагноз МП может считаться на 100% доказанным только после иммуногистохимического исследования (ИГХ). Для МП характерно наличие таких маркеров как: кальретицин, антиген WT-1, виментин, мезотелин.

## СТАДИРОВАНИЕ

Рекомендации Международной группы по изучению мезотелиомы (IMIG-2012)

| Стадии | T       | N          | M  |
|--------|---------|------------|----|
| I      | T1      | N0         | M0 |
| IA     | T1a     | N0         | M0 |
| IB     | T1b     | N0         | M0 |
| II     | T2      | N0         | M0 |
| III    | T1, T2  | N1         | M0 |
|        | T1, T2  | N2         | M0 |
|        | T3      | N0, N1, N2 | M0 |
| IV     | T4      | Любая N    | M0 |
|        | Любая T | N3         | M0 |
|        | Любая T | Любая N    | M1 |

## ЛЕЧЕНИЕ

При установлении операбельной стадии решается вопрос о хирургическом лечении (плеврэктомия, плевропульмонэктомия), однако по рекомендациям ESMO 2013 г. эти операции могут проводиться только у отобранных больных опытным торакальным хирургом в крупных медицинских центрах. В этих случаях возможно использование предоперационной химиотерапии. При невозможности выполнения оперативного вмешательства применяется химиотерапия.

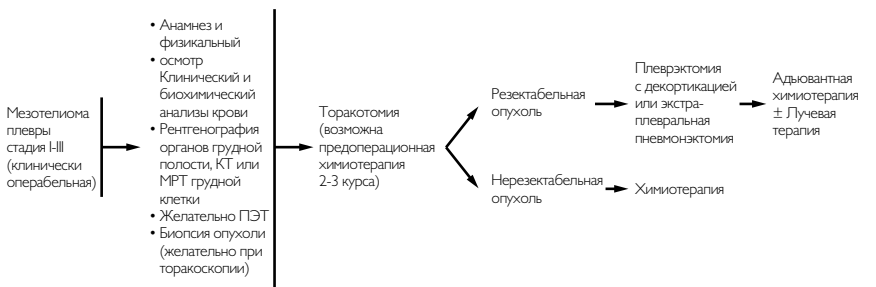
### Химиотерапия

Оптимальный объем: пеметрексед + цисплатин (карбоплатин).  
Минимальный объем: гемцитабин + цисплатин (карбоплатин).

| Схемы лечения | Режим химиотерапии                                                                                |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PP            | Пеметрексед 500 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день +цисплатин 75 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день           |
| PC            | Пеметрексед 500 мг/м <sup>2</sup> в 1 день +карбоплатин AUC5 в 1-й день                           |
| GP            | Гемцитабин 1000 мг/м <sup>2</sup> в 1-й, 8-й, 15-й дни +цисплатин 75 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день |
| GC            | Гемцитабин 1000 мг/м <sup>2</sup> в 1-й, 8-й день +карбоплатин AUC5 в 1-й день                    |
| винорельбин   | Винорельбин 25-30 мг/м <sup>2</sup> 1 раз в неделю (вторая линия лечения)                         |

Лучевая терапия

Лучевая терапия используется для уменьшения частоты локальных рецидивов после операции в СД – 50-70 Гр, а также в качестве паллиативного метода с обезболивающей целью в СД – 20-30 Гр. Лучевая терапия как метод самостоятельного лечения не улучшает эффективность и не увеличивает выживаемость больных МП.



Существуют данные о том, что адъювантная ХТ увеличивает выживаемость больных МП.

В качестве первой линии лечения мезотелиомы плевры желательна схема пеметрексед + цисплатин или карбоплатин, но схема гемцитабин + цисплатин или карбоплатин также эффективна в первой линии лечения МП.

|                                               |              |                           |                                                                                   |
|-----------------------------------------------|--------------|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Мезотелиома плевры стадия IV (неоперабельная) | Химиотерапия | <b>Первая линия</b>       | <b>Вторая линия</b>                                                               |
|                                               |              | Пеметрексед + цисплатин   | Пеметрексед (в комбинации с цис/карбоплатином), если не применялся в первой линии |
|                                               |              | Пеметрексед + карбоплатин | Гемцитабин (в комбинации с цис/карбоплатином), если не применялся в первой линии) |
|                                               |              | Гемцитабин + цисплатин    | Винорельбин (может быть также использован в третьей линии)                        |
|                                               |              | Гемцитабин + карбоплатин  |                                                                                   |

| Схемы химиотерапии                                                                                                                  |                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Пеметрексед – 500 мг/м <sup>2</sup> внутривенно в 1-й день;<br>цисплатин – 75 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день или карбоплатин – AUC-5. | 1 раз в 3 недели   |
| Гемцитабин 1000 мг/м <sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни;<br>цисплатин – 75 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день или карбоплатин – AUC-5.          | 1 раз в 3 недели   |
| Винорельбин – 20 мг/м <sup>2</sup> в 1-й, 8-й, 15-й дни.                                                                            | 1 раз в 3-4 недели |

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЛЕГКИХ И ТИМУСА

**Цитирование:** Орел Н. Ф., Горбунова В. А., Емельянова Г. С., Кузьминов А. Е., Любимова Н. В., Маркович А. А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению нейроэндокринных опухолей легких и тимуса // Злокачественные опухоли. – 2015. – №. 4, спецвыпуск. – С. 38–46.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2015-4s-38-46

**Ключевые слова:** нейроэндокринные заболевания, иммунотерапия, химиотерапия.

## НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ЛЕГКИХ

Нейроэндокринные опухоли легких составляют 1–2% всех опухолей легких у взрослых, заболеваемость – 0,6/100 000 человек в год.

## ДИАГНОСТИКА

Диагностика нейроэндокринных опухолей легких включает в себя следующие мероприятия:

- сбор анамнеза;
- клиническое обследование;
- рентгенографию органов грудной клетки;
- КТ/МРТ грудной клетки, брюшной полости, печени, надпочечников;
- бронхоскопию, биопсию (морфологию + ИГХ, G, Ki-67);
- УЗИ периферических лимфоузлов;
- УЗИ щитовидной/паращитовидной желез (по показаниям);
- сцинтиграфию костей;
- факультативно:
  - октреоскан G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>;
  - ПЭТ G<sub>3</sub>;
- КТ, МРТ головного мозга (по показаниям).

Диагноз устанавливается на основании гистологического исследования и определения нейроэндокринных маркеров иммуногистохимическим методом.

Маркеры сыворотки крови:

- хромогранин А;
- НСЕ (нейронспецифическая енолаза);
- серотонин;
- АКТГ (адренокортикотропный гормон)/кортизол (по показаниям).

Маркеры мочи:

- 5ГИУК (5-гидроксииндолуксусная кислота).

При стадировании заболевания рекомендуется использовать систему TNM с последующей группировкой по стадиям, как для немелкоклеточного рака легкого (7-е издание 2010 г.).

## ЛЕЧЕНИЕ

Комплексное лечение предусматривает оперативное вмешательство, химиотерапию, биотерапию, лучевую терапию, симптоматическое лечение.

### Локализованные и локорегиональные опухоли

Основным методом лечения локализованных нейроэндокринных опухолей легких является хирургический. Его варианты определяются локализацией опухоли, наличием метастазов и осложнений опухолевого процесса. При локализованных формах возможно дистанционное облучение очага в комбинации с химиотерапией, если не планируется проведение хирургического вмешательства.

Положительное влияние послеоперационной (адьювантной) терапии не доказано. Согласно рекомендациям ENETS 2015 года, только пациенты с атипичным карциноидом легких (особенно с высоким пролиферативным индексом), с метастазами в регионарные лимфоузлы могут рассматриваться мультидисциплинарной комиссией как кандидаты для проведения адьювантной терапии. Кроме того, адьювантная терапия считается оправданной при иссечении G<sub>3</sub>-опухоли.

### Метастатические и рецидивные опухоли

Стандартным методом лечения метастатических карциноидов легких (G<sub>1</sub> – G<sub>2</sub>) является иммунотерапия, гормонотерапия, химиотерапия, таргетная терапия в сочетании с хирургией, когда это возможно.

- При карциноидном синдроме, а также при повышении маркеров без клинических проявлений целесообразно назначение аналогов соматостатина в дополнение к другим методам лекарственного лечения.
- Как самостоятельный вид лечения АС могут назначаться в качестве первой линии (октреотид 30 мг в/м, ланреотид 120 мг п/к 1 раз в 28 дней) при распространенных высокодифференцированных легочных карциноидах при наличии SSR.

- При множественном висцеральном метастатическом поражении возможно проведение циторедуктивных операций, эмболизации, химиоэмболизации (с доксорубицином, реже с митомицином или цисплатином) печеночной артерии, аблятивной терапии (радиочастотная абляция, криотерапия). При этом у большинства больных удается достичь временного (3-12 месяцев) значительного уменьшения проявлений карциноидного синдрома (при наличии).
- При поражении костей показано проведение паллиативной лучевой терапии и введение бисфосфонатов.
- Атипичный карциноид ( $G_2$ ) легкого относится к более агрессивным опухолям с высокой степенью пролиферативной активности и требует назначения в первой линии лечения химиотерапии (режимы, как при мелкоклеточном раке легкого), таргетной терапии,  $\alpha$ -интерферонов.
- Химиотерапия неоперабельного мелкоклеточного рака легкого (низкодифференцированного нейроэндокринного рака,  $G_3$ ) изложена в соответствующем разделе.

### Режимы лекарственной терапии

Для выбора оптимального варианта лекарственного лечения необходимо подробное заключение от патоморфолога, в котором должны быть отражены: степень дифференцировки (высоко- или низкодифференцированная опухоль); грация (митотический индекс). Желательно также указать и иммуногистохимические маркеры: хромогранин А, синаптофизин, нейроспецифическая енолаза, рецепторы к соматостатину, АКТГ. При крупноклеточной карциноме и мелкоклеточном раке легкого могут обнаруживаться мутации хромосомы р53.

### ВАРИАНТЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО ТИПА НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ (ENETS, 2015)

Высокодифференцированные опухоли:

- типичный карциноид, низкий митотический индекс  $< 2/10$  РПЗ<sup>1</sup>  $G_1$ ;
- атипичный карциноид, высокий митотический индекс  $2-10/10$  РПЗ<sup>1</sup>  $G_2$ .

Используются:

- $\alpha$ -интерфероны;
- аналоги соматостатина;
- $\alpha$ -интерфероны + аналоги соматостатина;
- эверолимус  $\pm$  аналоги соматостатина;
- химиотерапия  $\pm$  аналоги соматостатина.

<sup>1</sup> РПЗ репрезентативные поля зрения при увеличении 400.



Низкодифференцированные опухоли ( $G_3$ ):

- крупноклеточная нейроэндокринная карцинома, митотический индекс  $> 10/10$  РПЗ;
- мелкоклеточный рак легких, митотический индекс  $> 10/10$  РПЗ (чаще  $> 80/10$  РПЗ).

Используются:

- химиотерапия;
- аналоги соматостатина (при наличии карциноидного синдрома или повышении маркеров).

Возможна химиотерапия + лучевая терапия.

Лекарственная терапия проводится для лечения опухоли и купирования симптомов карциноидного синдрома.

### Биотерапия

- Аналоги соматостатина: октреотид предпочтительно использовать пролонгированного действия в дозе 20-30 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней. Ланреотид пролонгированный используется в дозе 120 мг подкожно 1 раз в 28 дней. Используются при наличии карциноидного синдрома, также целесообразно их применение при повышении маркеров. Как самостоятельное лечение показаны для больных с высокодифференцированными опухолями в дозе 30 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней. Возможны комбинации с  $\alpha$ -интерферонами, цитостатиками, таргетными препаратами.

При необходимости доза пролонгированного октреотида может повышаться до 60 мг 1 раз в 28 дней, либо возможно уменьшение интервалов введения аналогов соматостатина до 1 раза в 14 дней.

- $\alpha$ -интерфероны короткого действия применяются в дозе 3-5 млн МЕ подкожно или внутримышечно 3 раза в неделю длительно. Могут использоваться в монотерапии при  $G_1$ . Также возможны комбинации с другими препаратами и использование пролонгированных интерферонов (пег-ИФН) 1 раз в неделю.

### Химиотерапия

Обычно используются комбинации из небольшого числа препаратов: этопозид, цисплатин/карбоплатин, доксорубин, циклофосфан, винкристин, 5-фторурацил. В последнее время активно изучаются темозоломид, капецитабин, оксалиплатин, гемцитабин, таксаны.

## Обязательные режимы

| Режим                                                                                                            | Разовая доза                                                                                              | Периодичность, дни                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Цисплатин<br>Этопозид                                                                                            | 75-80 мг/м <sup>2</sup> внутривенно капельно<br>120 мг/м <sup>2</sup> внутривенно капельно                | 1-й<br>1-й, 2-й, 3-й                                |
| Карбоплатин<br>Этопозид                                                                                          | AUC4-5 внутривенно<br>120 мг/м <sup>2</sup> внутривенно                                                   | 1-й<br>1-й, 2-й, 3-й                                |
| 5-фторурацил<br>Доксорубин<br>Цисплатин                                                                          | 400 мг/м <sup>2</sup> внутривенно<br>50 мг/м <sup>2</sup> внутривенно<br>70 мг/м <sup>2</sup> внутривенно | 1-й, 2-й, 3-й<br>1-й<br>1-й                         |
| Эверолимус<br>Аналоги соматостатина (при карциноидном синдроме):<br>– пролонгированный октреотид;<br>– Ланреотид | 10 мг внутрь<br><br>20-30 мг в/м<br>120 мг в/м                                                            | Ежедневно<br><br>1 раз в 28 дней<br>1 раз в 28 дней |

Циклы химиотерапии повторяют каждый 21 день.

Химиотерапия при мелкоклеточном раке легкого изложена в соответствующем разделе.

Возможно использование темозоломида 150-200 мг/м<sup>2</sup> в 1-й – 5-й дни каждые 28 дней. Могут быть комбинации с доксорубицином, 5-фторурацилом, капецитабином, иринотеканом, таргетная терапия эверолимусом.

Альтернативные схемы:

- Темозоламид + капецитабин ± авастин.
- Оксалиплатин + капецитабин (XELOX).
- Паклитаксел + карбоплатин/цисплатин.
- Доцетаксел + карбоплатин/цисплатин.
- Гемцитабин + оксалиплатин (GEMOX).
- Оксалиплатин + 5-фторурацил + лейковорин (FOLFOX).

Комбинация этопозид + цисплатин в основном используется при опухолях с высокой пролиферативной активностью. Преимуществом при лечении НЭО со степенью дифференцировки G<sub>2</sub> обладают схемы на основе темозоломида. При метастатическом процессе в печени с проявлениями карциноидного синдрома может использоваться химио/эмболизация, радиочастотная абляция и радиоэмболизация метастазов. Возможна паллиативная лучевая терапия при метастазах в головной мозг и кости.

## НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ТИМУСА

Нейроэндокринные опухоли тимуса – редкие и агрессивные новообразования. Стандартизованное соотношение мужчин и женщин – 3:1.

Часто сочетаются с гиперэкспрессией гормонов (например, АКТГ), вызывающих синдром Кушинга (30%) или релизинг гормона роста с акромегалией. Могут быть проявлением синдрома МЭН.

### ДИАГНОСТИКА

Диагностика нейроэндокринных опухолей тимуса включает следующие мероприятия:

- сбор анамнеза;
- клиническое обследование;
- рентгенография органов грудной клетки;
- КТ/МРТ (грудная клетка, брюшная полость);
- медиастиноскопия;
- трансторакальная биопсия (морфология + ИГХ, G, Ki67);
- УЗИ периферических л/у;
- скенирование костей.

Факультативно – октреоскан (сцинтиграфия с использованием изотопов к рецепторам соматостатина).

Диагноз устанавливается на основании гистологического исследования и определения нейроэндокринных маркеров иммуногистохимическим методом.

Маркеры сыворотки крови:

- хромогранин А;
- АКТГ, кортизол;
- NSE.

При стадировании могут использоваться общие правила, применимые к опухолям тимуса. Морфологическая классификация соответствует НЭО легких.

### ЛЕЧЕНИЕ

- хирургия;
- лучевая терапия;
- химиотерапия;
- биотерапия;
- симптоматическое лечение.

Локализованные и локорегиональные опухоли тимуса

- хирургическое лечение при локализованных опухолях;
- роль адъювантной терапии неясна, в основном используется при низкодифференцированных опухолях;
- возможно использование адъювантной лучевой терапии.

Метастатические и рецидивные опухоли

Использование химиотерапии ± пролонгированные аналоги соматостатина при наличии карциноидного и других синдромов.

**Химиотерапия**

Обязательные режимы:

| Режим                                     | Разовая доза                                                                                              | Периодичность, дни          |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Цисплатин<br>Этопозид                     | 75-80 мг/м <sup>2</sup> внутривенно, капельно<br>120 мг/м <sup>2</sup> внутривенно, капельно              | 1-й<br>1-й, 2-й, 3-й        |
| Карбоплатин<br>Этопозид                   | AUC4-5 внутривенно<br>120 мг/м <sup>2</sup> внутривенно                                                   | 1-й<br>1-й, 2-й, 3-й        |
| 5-фторурацил<br>Доксорубицин<br>Цисплатин | 400 мг/м <sup>2</sup> внутривенно<br>50 мг/м <sup>2</sup> внутривенно<br>70 мг/м <sup>2</sup> внутривенно | 1-й, 2-й, 3-й<br>1-й<br>1-й |

Курсы повторяют каждый 21 день.

Альтернативные схемы:

- Ифосфамид + этопозид;
- Темозоламид в виде монотерапии и в комбинации;
- Эверолимус;
- Паклитаксел + карбоплатин/цисплатин;
- Доцетаксел + карбоплатин/цисплатин.

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТА И НАБЛЮДЕНИЕ**

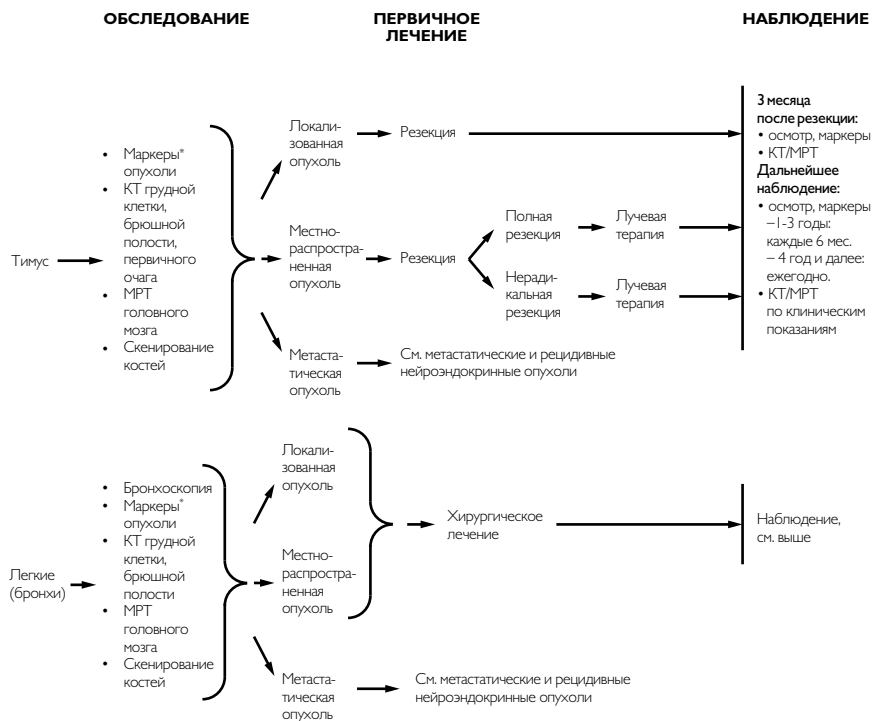
После хирургического удаления типичного и атипичного карциноида больные должны наблюдаться в течение длительного времени.

Во время лекарственного лечения должна производиться оценка эффекта каждые 3-6 месяцев.

Согласно рекомендациям ESMO 2012 года, длительность наблюдения при карциноидах легких после радикальных операций составляет 15 лет. Биохимические маркеры (хромогранин А и NSE) должны контролироваться каждые 3-6 месяцев.

Компьютерную томографию рекомендуется выполнять при атипичном карциноиде 1 раз в год, при типичном карциноиде – каждые 2-3 года.

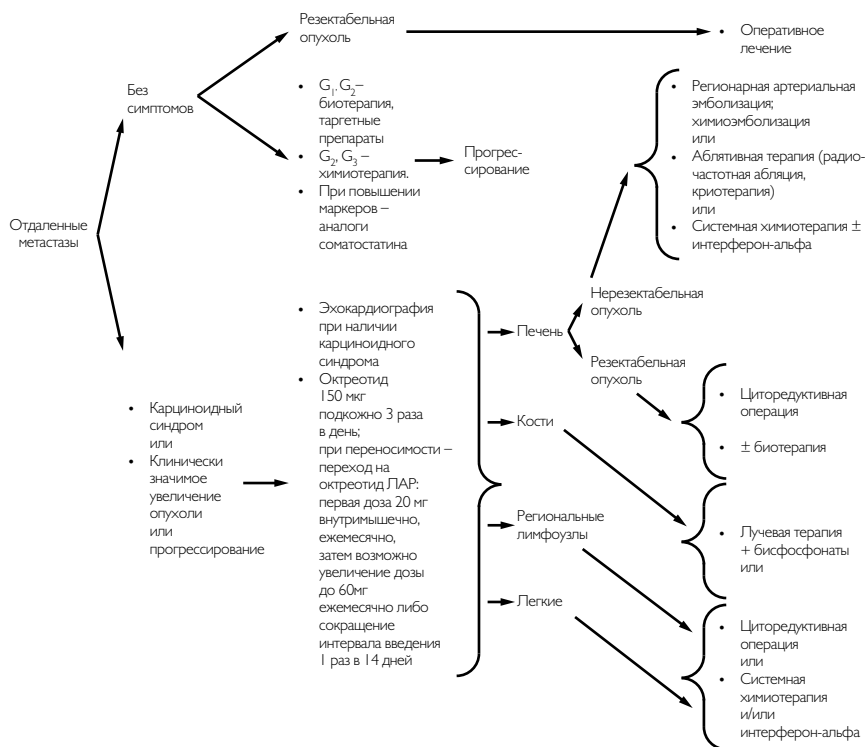
НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ЛЕГКИХ И ТИМУСА



Маркеры\* :

- иммуногистохимические маркеры: хромогранин А, синаптофизин, нейронспецифическая энолаза;
- уровень в плазме крови: хромогранин А, гистамин, АКТГ, соматотропин, инсулиноподобный фактор роста, NSE; уровень в моче: кортизол, 5-ГИУК

## МЕТАСТАТИЧЕСКИЕ И РЕЦИДИВНЫЕ НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ЛЕГКИХ И ТИМУСА



# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ

**Цитирование:** Болотина Л.В., Бяхов М.Ю., Владимирова Л.Ю., Деньгина Н.В., Михайличенко Т.Д., Новик А.В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению опухолей головы и шеи // Злокачественные опухоли. – 2015. – №. 4, спецвыпуск. – С. 47–54.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2015-4s-47-54

**Ключевые слова:** опухоли головы и шеи, плоскоклеточный рак, химиотерапия, рак носоглотки, рак щитовидной железы.

## ДИАГНОСТИКА

- Анамнез;
- физикальный осмотр;
- осмотр ЛОР-врача
- эндоскопическое исследование верхних дыхательно-пищеварительных путей
- рентгенография/КТ органов грудной клетки;
- КТ/МРТ головы и шеи (предпочтительно выполнять КТ с контрастированием магистральных сосудов, а не МРТ, так как изображение на МРТ чаще искажается при данной локализации);
- эзофагогастродуоденоскопия
- биопсия опухоли и тонкоигольная аспирационная биопсия измененных лимфатических узлов;
- гистологическое исследование (90% опухолей – плоскоклеточный рак).

При стадировании заболевания должна быть использована классификация TNM (7-е издание, 2010 г.)

## ЛЕЧЕНИЕ

### Резектабельные опухоли

Стандартным подходом является хирургическое лечение с последующей лучевой или химиолучевой терапией (при высоком риске прогрессирования).

Неоадьювантная (индукционная) химиотерапия не является стандартом при лечении резектабельных опухолей органов головы и шеи.

Индукционная химиотерапия (с последующим оперативным лечением) применяется при местнораспространенных опухолях. Решение о применении трехмодального

подхода (индукционная химиотерапия, операция, химиолучевая/лучевая терапия) принимается мультидисциплинарной командой до начала лечения. Основная цель – сохранение органа (гортани).

Таблица 1. Режим индукционной полихимиотерапии.

| Схема химиотерапии | Препарат     | Доза                          | Путь введения | Дни приема                     | Длительность цикла, дни | Количество циклов                  |
|--------------------|--------------|-------------------------------|---------------|--------------------------------|-------------------------|------------------------------------|
| TRF                | Доцетаксел   | 75 мг/м <sup>2</sup>          | в/в           | 1-й                            | 21                      | 2-3 цикла в зависимости от эффекта |
|                    | Цисплатин    | 75 мг/м <sup>2</sup>          | в/в           | 1-й                            |                         |                                    |
|                    | 5-фторурацил | 1000 мг/м <sup>2</sup> /сутки | в/в           | 1-й – 4-й (96-часовая инфузия) |                         |                                    |

Нерезектабельные опухоли

Стандартным лечебным подходом является химиолучевая терапия.

ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК

Таблица 2. Стандартные режимы химиотерапии.

| Схема химиотерапии | Препарат     | Доза                          | Путь введения | Дни приема                      | Длительность цикла, дни | Количество циклов                |
|--------------------|--------------|-------------------------------|---------------|---------------------------------|-------------------------|----------------------------------|
| PF                 | 5-фторурацил | 1000 мг/м <sup>2</sup> /сутки | в/в           | 1-й – 4-й (96-часовая инфузия)  | 21                      | В зависимости от эффекта лечения |
|                    | Цисплатин    | 75-100 мг/м <sup>2</sup>      | в/в           | 1-й                             | 21                      |                                  |
|                    | 5-фторурацил | 1000 мг/м <sup>2</sup> /сутки | в/в           | 1-й – 4-й (96-часовая инфузия)  |                         |                                  |
|                    | Карбоплатин  | AUC – 5                       | в/в           | 1-й                             |                         |                                  |
| TRF                | Доцетаксел   | 75 мг/м <sup>2</sup>          | в/в           | 1-й                             | 21                      |                                  |
|                    | Цисплатин    | 75 мг/м <sup>2</sup>          | в/в           | 1-й                             |                         |                                  |
|                    | 5-фторурацил | 1000 мг/м <sup>2</sup> /сутки | в/в           | 1-й – 4-й (96-часовая инфузия)  |                         |                                  |
| PC                 | Паклитаксел  | 175 мг/м <sup>2</sup>         | в/в           | 1-й                             | 21                      |                                  |
|                    | Карбоплатин  | AUC – 5-6                     | в/в           | 1-й                             |                         |                                  |
| PF + Цетуксимаб    | Цетуксимаб   | 400 мг/м <sup>2</sup>         | в/в           | 1-й (1 цикл)                    | 21                      |                                  |
|                    |              | 250 мг/м <sup>2</sup>         |               | 1-й, 8-й, 15-й со второго цикла |                         |                                  |
|                    | Цисплатин    | 75-100 мг/м <sup>2</sup>      | в/в           | 1-й                             |                         |                                  |
|                    | 5-фторурацил | 1000 мг/м <sup>2</sup> /сутки | в/в           | 1-й – 4-й (96-часовая инфузия)  |                         |                                  |
| GemCis             | Гемцитабин   | 1250 мг/м <sup>2</sup>        | в/в           | 1-й, 8-й                        | 21                      |                                  |
|                    | Цисплатин    | 70 мг/м <sup>2</sup>          | в/в           | 1-й                             |                         |                                  |
|                    | Метотрексат  | 40 мг                         | в/в           | еженедельно                     |                         |                                  |



### Оптимальный вариант

Стандартной схемой конкурентного химиолучевого лечения является введение цисплатина  $100 \text{ мг/м}^2$  каждые три недели в процессе проведения лучевой терапии. Снижение дозы цисплатина до  $40 \text{ мг/м}^2$  еженедельно в процессе лучевой терапии позволяет снизить токсичность, но при этом отмечено ухудшение показателей ОВ..

Применение карбоплатина в дозе 1,5-2,0 AUC еженедельно в процессе лучевой терапии рекомендовано только при наличии противопоказаний к лечению цисплатином или после проведения индукционной полихимиотерапии по схеме TRF.

Альтернативным вариантом может быть одновременное с лучевой терапией назначение цетуксимаба ( $400 \text{ мг/м}^2$  за неделю до лучевой терапии и  $250 \text{ мг/м}^2$  еженедельно в процессе ее), что обеспечивает увеличение общей продолжительности жизни и улучшает локорегионарный контроль в сравнении с лучевой терапией, но не увеличивает токсичность. По данным последних исследований, этот вариант одновременного лечения является равноценной заменой лучевой терапии с конкурентным введением цисплатина или карбоплатина в схемах последовательного химиолучевого лечения после проведения индукционной химиотерапии.

## ЖЕЛЕЗИСТЫЙ РАК

**Таблица 3. Стандартные режимы химиотерапии.**

| Схема химиотерапии | Препарат                                | Доза                                                 | Путь введения     | Дни приема                   | Длительность цикла, дни | Количество циклов                |
|--------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------|------------------------------|-------------------------|----------------------------------|
|                    | Доксорибуцин<br>Цисплатин               | $60 \text{ мг/м}^2$<br>$40 \text{ мг/м}^2$           | в/в<br>в/в        | 1-й<br>1-й                   | 21                      | В зависимости от эффекта лечения |
|                    | Доксорибуцин<br>Цисплатин               | $30 \text{ мг/м}^2$<br>$50 \text{ мг/м}^2$           | в/в<br>в/в        | 1-й, 8-й<br>1-й, 8-й         | 21                      |                                  |
|                    | Доксорибуцин<br>Блеомицин<br>Цисплатин  | $50 \text{ мг/м}^2$<br>15 мг<br>$20 \text{ мг/м}^2$  | в/в<br>в/в<br>в/в | 1-й<br>1-й<br>1-й            | 21                      |                                  |
|                    | Доксорибуцин<br>Блеомицин<br>Винкристин | $60 \text{ мг/м}^2$<br>10 мг<br>$1,4 \text{ мг/м}^2$ | в/в<br>в/в<br>в/в | 1-й<br>1-й – 5-й<br>1-й, 8-й | 21                      |                                  |

РАК НОСОГЛОТКИ

При неметастатическом раке носоглотки стандартным методом лечения является химиолучевая терапия.

Таблица 4. Стандартная схема конкурентной химиолучевой терапии.

| Схема химиотерапии | Препарат        | Доза                                       | Путь введения | Дни введения            | Длительность цикла, дни | Количество циклов |
|--------------------|-----------------|--------------------------------------------|---------------|-------------------------|-------------------------|-------------------|
|                    | Цисплатин       | 100 мг/м <sup>2</sup>                      | в/в<br>в/в    | 1-й, 22-й, 43-й<br>1-й  |                         |                   |
|                    | Лучевая терапия | Стандартное фракционирование 2,0 Гр в день |               | До суммарной дозы 70 Гр |                         |                   |

По завершении химиолучевой терапии рекомендовано продолжить лекарственное лечение в режиме:

| Схема химиотерапии | Препарат                  | Доза                                                      | Путь введения | Дни приема                               | Длительность цикла, дни | Количество циклов |
|--------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------|------------------------------------------|-------------------------|-------------------|
| PF                 | 5-фторурацил<br>Цисплатин | 1000 мг/м <sup>2</sup> /сутки<br>75-100 мг/м <sup>2</sup> | в/в<br>в/в    | 1-й – 4-й<br>(96-часовая инфузия)<br>1-й | 21                      |                   |

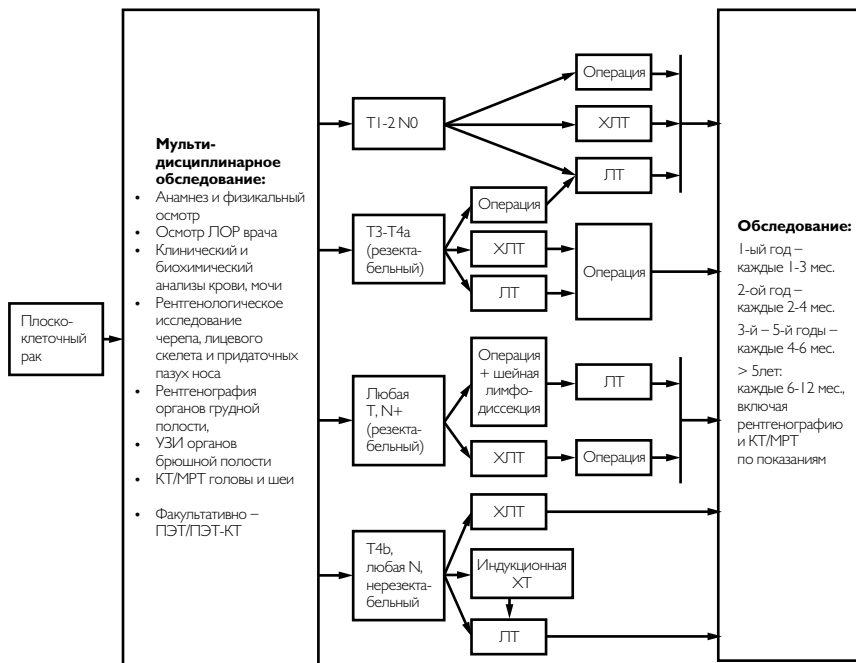
При метастатическом раке носоглотки или обширном распространении, в том числе при наличии интракраниального роста, не позволяющем применить лучевую терапию, используются следующие комбинации цитостатиков.

Таблица 5. Стандартные режимы химиотерапии.

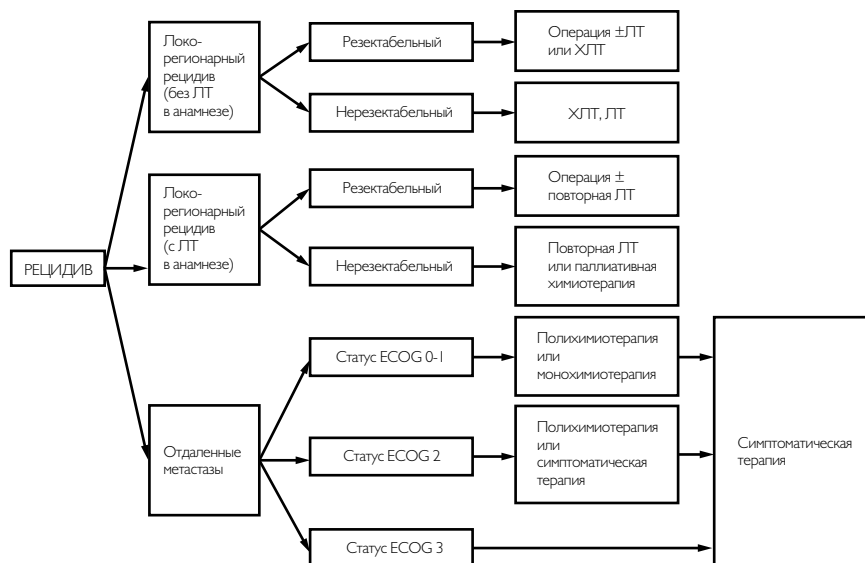
| Схема химиотерапии | Препарат                   | Доза                                              | Путь введения | Дни приема                        | Длительность цикла, дни | Количество циклов |
|--------------------|----------------------------|---------------------------------------------------|---------------|-----------------------------------|-------------------------|-------------------|
| PF                 | 5-фторурацил               | 1000 мг/м <sup>2</sup> /сутки                     | в/в           | 1-й – 4-й<br>(96-часовая инфузия) | 21                      |                   |
|                    | Цисплатин                  | 100 мг/м <sup>2</sup>                             | в/в           | 1-й                               |                         |                   |
| PC                 | Паклитаксел<br>Карбоплатин | 175 мг/м <sup>2</sup><br>AUC – 5-6                | в/в<br>в/в    | 1-й<br>1-й                        | 21                      |                   |
| DC                 | Доцетаксел<br>Цисплатин    | 75 мг/м <sup>2</sup><br>75 мг/м <sup>2</sup>      | в/в<br>в/в    | 1-й<br>1-й                        | 21                      |                   |
| GemCis             | Гемцитабин<br>Цисплатин    | 1250 мг/м <sup>2</sup><br>70-75 мг/м <sup>2</sup> | в/в<br>в/в    | 1-й, 8-й<br>1-й                   | 21                      |                   |

При эффекте от проведенной химиотерапии целесообразно повторно рассмотреть вопрос о проведении вторым этапом лучевой терапии.

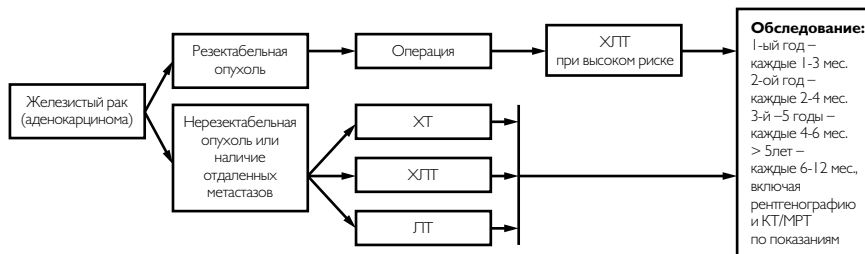
### АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РЕЗЕКТАБЕЛЬНЫМИ И МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ОРГАНОВ ГОЛОВЫ И ШЕИ



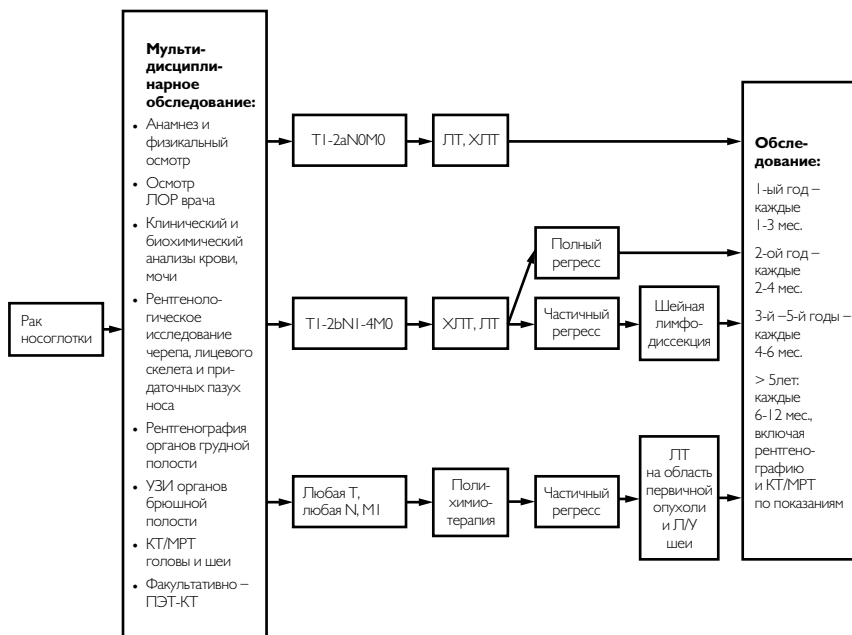
### АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВА ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ОРГАНОВ ГОЛОВЫ И ШЕИ



### АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЖЕЛЕЗИСТЫМ РАКОМ ОРГАНОВ ГОЛОВЫ И ШЕИ



## АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ НОСОГЛОТКИ



## РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Основным методом лечения рака щитовидной железы является хирургический. Для лечения нерезектабельного местнораспространенного или метастатического медуллярного рака щитовидной железы показано назначение вандетаниба в дозе 300 мг в сутки. Длительность лечения определяется достигнутым эффектом, и терапию следует продолжать до тех пор, пока пациенты не перестанут получать от нее пользу.

Для лечения нерезектабельного местнораспространенного или метастатического папиллярного или фолликулярного рака щитовидной железы при развитии радиоодрезистентности показано назначение сорафениба в дозе 800 мг в сутки.

**При анапластическом раке щитовидной железы** с паллиативной целью могут использоваться следующие режимы химиотерапии:

| Режим химиотерапии | Доза препаратов                                                       | Частота назначения |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------|
| РС                 | Паклитаксел 60-100 мг/м <sup>2</sup> + карбоплатин AUC 2 в/в          | Еженедельно        |
| РС                 | Паклитаксел 135-175 мг/м <sup>2</sup> + карбоплатин AUC 5-6 в/в       | 21-28 дней         |
| АТ                 | Доцетаксел 20 мг/м <sup>2</sup> + доксорубин 20 мг/м <sup>2</sup> в/в |                    |
| АТ                 | Доцетаксел 60 мг/м <sup>2</sup> + доксорубин 60 мг/м <sup>2</sup> в/в | 21-28 дней         |
| Р                  | Паклитаксел 60-90 мг/м <sup>2</sup> в/в                               | Еженедельно        |
| Р                  | Паклитаксел 135-175 мг/м <sup>2</sup> в/в                             | 21 день            |
| А                  | Доксорубин 20-25 мг/м <sup>2</sup> в/в                                | Еженедельно        |
| А                  | Доксорубин 60 мг/м <sup>2</sup>                                       | 21 день            |

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ПЕРВИЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

**Цитирование:** Кобяков Г. Л., Абсаямова О. В., Аникеева О. Ю., Бекашев А. Х., Голанов А. В., Коновалов А. Н. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению первичных опухолей центральной нервной системы // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4, спецвыпуск. – С. 55–79.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2015-4s-55-79

**Ключевые слова:** опухоли центральной нервной системы, химиотерапия.

## ДИАГНОСТИКА

### Минимальный объем обследований

- Осмотр невролога:
  - сбор анамнеза (включая историю эпилептических припадков);
  - оценка неврологического статуса (и функционального статуса по шкале Карновского);
  - направление на МРТ головного и/или спинного мозга.
- МРТ головного и/или спинного мозга:
  - МРТ головного мозга в трех проекциях (или в одной проекции с режимом SPGR с последующей реконструкцией) и в стандартных режимах (T1, T2, FLAIR, T1 + контраст);
  - в случаях, когда МРТ не может быть выполнена (например, при наличии кардиостимуляторов или ферромагнитных имплантов), выполняется КТ с контрастным усилением и без него.
- Анализы:
  - клинический анализ крови;
  - биохимический анализ крови (электролиты, глюкоза, общий белок, альбумины, АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, креатинин, мочеви́на, билирубин);
  - общий анализ мочи;
  - при показаниях (опухоль пинеальной области) – анализ крови на опухолевые маркеры: АФП,  $\beta$ -ХГЧ, ЛДГ;
  - анализ свертывающей системы крови.
- Осмотр терапевта (с оценкой соматического статуса).
- УЗИ вен нижних конечностей.

- Консультация нейрохирурга.
- Морфологический диагноз:
  - во всех случаях следует стремиться к гистологической верификации опухоли; диагноз формулируется в соответствии с классификацией ВОЗ опухолей ЦНС 2007 г. и включает в себя название опухоли с указанием степени злокачественности.

### **Оптимальный объем обследований**

- Осмотр невролога:
  - сбор анамнеза (включая историю эпилептических припадков);
  - оценка неврологического статуса (и функционального статуса по шкале Карновского);
  - направление на МРТ головного и/или спинного мозга.
- МРТ головного и/или спинного мозга:
  - МРТ головного мозга в трех проекциях (или в одной проекции с режимом SPGR с последующей реконструкцией) и в стандартных режимах (T1, T2, FLAIR, T1 + контраст);
  - функциональная МРТ (фМРТ двигательных зон, речевых зон) и МР-трактография;
  - дополнительно может быть выполнена МР-ангиография, МР-спектроскопия, МР-перфузия;
  - при подозрении на опухоль с риском диссеминации по оболочкам головного и спинного мозга (медуллобластома, пинеобластома, первичные герминативно-клеточные опухоли ЦНС и пр.) выполняется МРТ всего спинного мозга с контрастным усилением;
  - дополнительно может быть выполнена ПЭТ головного мозга с аминокислотами (метионином, тирозином);
  - в случаях, когда МРТ не может быть выполнена (например, при наличии кардиостимуляторов или ферромагнитных имплантов), выполняется КТ с контрастным усилением и без него;
  - КТ головного мозга выполняется также в дополнение к МРТ в случаях костных опухолей, при показаниях к выполнению КТ-перфузии, КТ-ангиографии.
- Осмотр офтальмолога (на предмет глазодвигательных, зрительных нарушений, а также для оценки признаков внутричерепной гипертензии на глазном дне).
- ЭЭГ головного мозга.
- Анализы:
  - клинический анализ крови;
  - биохимический анализ крови (электролиты, глюкоза, общий белок, альбумины, АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, креатинин, мочевины, билирубин);
  - общий анализ мочи;



- при показаниях (опухоль пинеальной области) – анализ крови на опухолевые маркеры: ХГЧ и АФП;
- анализ свертывающей системы крови (+ Д-димер).
- Осмотр терапевта (с оценкой соматического статуса).
- УЗИ вен нижних конечностей.
- Консультация нейрохирурга (в специализированном, хорошо оснащенном нейрохирургическом центре или отделении, где есть опыт лечения нейроонкологических пациентов);
  - в сложных случаях документы (или сам пациент) направляются для консультации в федеральный нейрохирургический центр;
  - желателен консилиум с участием нейрохирурга, рентгенолога, радиолога, онколога.
- Морфологический диагноз:
  - во всех случаях следует стремиться к гистологической верификации опухоли; диагноз формулируется в соответствии с классификацией ВОЗ опухолей ЦНС 2007 г. и включает в себя название опухоли с указанием степени злокачественности;
  - для уточнения прогноза при анапластической астроцитоме и глиобластоме дополнительно определяются мутация гена IDH-1 и метилирование гена MGMT, при олигодендроглиоме (Grade II-III) и олигоастроцитоме (grade II-III) – коделеция 1p/19q.

## КЛАССИФИКАЦИЯ

Морфологическая классификация ВОЗ опухолей ЦНС 2007 г. см. в рекомендациях RUSSCO от 2014 г. или в изданиях «Стандарты, опции, рекомендации опухолей ЦНС» (Москва, 2013) или The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System [Acta Neuropathol (2007) 114:97-109] – в свободном интернет-доступе.

## ЛЕЧЕНИЕ

Стандартными лечебными процедурами у больных с первичными опухолями ЦНС в настоящее время являются хирургия, радиотерапия, химиотерапия. В процессе лечения регулярно должен проводиться контроль его эффективности: МРТ с контрастным усилением и без него в трех проекциях (или в одной проекции с режимом SPGR с последующей реконструкцией) и в стандартных режимах (T1, T2, FLAIR, T1 + контраст). Частота выполнения зависит от гистологического диагноза и этапа лечения (см. Алгоритмы лечения). Оценка динамики опухоли проводится согласно критериям RANO (см. приложение 2).

Другие методы лечения, не подтвержденные достаточно доказательными научными исследованиями (иммунотерапия, фотодинамическая терапия, иные подходы), могут быть предложены пациентам в рамках специально оформленных клинических исследований.

## Хирургия

Варианты хирургического вмешательства:

- стереотаксическая биопсия (СТБ);
- открытая биопсия;
- частичное удаление (debulking);
- тотальная резекция опухоли<sup>1</sup>.

Хирургическое удаление производится для максимально возможного уменьшения объема опухоли с целью разрешения внутричерепной гипертензии и уменьшения неврологического дефицита и получения достаточного количества морфологического материала. В послеоперационном периоде после удаления опухоли обязательно выполнение КТ с контрастированием и без него, а также выполнение МРТ с контрастным усилением и без него в течение 24-72 часов. В случае расположения опухоли вблизи и/или в проекции функционально важных зон мозга (двигательной и/или речевой) показана операция с электрофизиологическим интраоперационным контролем двигательных зон или в условиях интраоперационного пробуждения с определением речевых и двигательных зон. Для повышения радикальности удаления опухоли показано применение интраоперационной метаболической навигации с 5-аминолевулиновой кислотой.

Стереотаксическая биопсия (СТБ) должна быть использована в случаях затрудненного дифференциального диагноза (при подозрении на первичную лимфому ЦНС, с воспалительными, дегенеративными заболеваниями, метастатическим поражением ЦНС и пр.), а также в случаях, когда хирургическое удаление невозможно или нецелесообразно (мультифокальное поражение, диффузный характер роста опухоли, двухстороннее распространение, локализация с вовлечением мозолистого тела, поражение срединных структур и т.п.). При подозрении на лимфому головного мозга по данным нейровизуализации и клинической картины предпочтительнее выполнение СТБ (а не удаления опухоли).

В некоторых исключительных случаях, например у пациентов пожилого возраста, пациентов с плохим общим статусом, грубой неврологической симптоматикой, при расположении опухоли в жизненно важных структурах, – то есть когда как удаление опухоли, так и стереотаксическая биопсия сопряжены с высоким риском, – лечение (химиотерапия, лучевая терапия) может планироваться на основании данных нейровизуализации и клинической картины.

---

<sup>1</sup> В случаях, когда это осуществимо (под тотальной резекцией понимается удаление более чем 90% опухоли).

## ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Дистанционная фракционированная лучевая терапия (ЛТ) является основным компонентом лечения для большинства пациентов с глиомами, а также часто необходима в лечении других опухолей (эпендимомы, медуллобластомы, герминативно-клеточные опухоли и пр.).

ЛТ может проводиться как на область опухоли (при глиомах), так и на пути метастазирования (например – краниоспинальное облучение в лечении медуллобластомы). Ранее применявшиеся гамма-аппараты в настоящее время вытесняются более современными линейными ускорителями, оснащенными техническими и программными средствами конформного облучения. Как правило, ЛТ применяется в режиме стандартного фракционирования (1 сеанс в день с разовой дозой около 1,8-2,2 Гр).

При злокачественных опухолях (Grade III-IV) ЛТ следует начинать в сроки от 2 до 4 недель после операции, в ряде случаев комбинируя ее с химиотерапией (см. Химиотерапия).

При первом контроле (через 1 мес.) после комбинированного химиолучевого лечения глиобластомы можно наблюдать феномен псевдопрогрессии: увеличение контрастируемой части опухоли при отсутствии нарастания неврологической симптоматики и стабильных дозах кортикостероидов. В таком случае рекомендован МРТ-контроль через 1 мес. (суммарно 2-3 мес. после завершения лучевой терапии) с целью окончательной оценки динамики болезни.

Через месяцы и годы после проведения ЛТ возможно возникновение постлучевых повреждений вещества головного мозга, в том числе лучевого некроза. В таких ситуациях необходим анализ методики облучения (разовая и суммарная доза) и сопоставление объема облучения с данными МРТ до и после лучевого лечения. Для дифференциации постлучевых осложнений и рецидива опухоли целесообразно использование дополнительного к МРТ с контрастированием ПЭТ головного мозга с метионином (тирозином), МР-спектроскопии, КТ-перфузии и др.

## Лекарственная противоопухолевая терапия

### СХЕМЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ ПО МОРФОЛОГИЧЕСКИМ ТИПАМ

Показания к химиотерапии, точнее – к противоопухолевой лекарственной терапии, зависят от гистологического диагноза: глиальные опухоли, первичные нейроэктодермальные опухоли (ПНЭО – медуллобластома и супратенториальная ПНЭО), первичные герминогенные опухоли ЦНС, паренхиматозные опухоли шишковидной железы (пинеобластома и пинеоцитома с промежуточной дифференцировкой), хориоидкарцинома и др. Ниже приведены основные режимы химиотерапии первичных опухолей ЦНС.

## I. ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ГЛИОМЫ GRADE III-IV (А ТАКЖЕ ГЛИОМЫ GRADE IIIC ВЫСОКИМ ИНДЕКСОМ НАКОПЛЕНИЯ РФП ПО ДАННЫМ ПЭТ-КТ С МЕТИОНИНОМ/ТИРОЗИНОМ)

### I.1. Анапластическая астроцитома Grade III, олигодендроглиальные опухоли Grade III-IV

Базисный вариант (как правило, после лучевой терапии):

- PCV
  - ломустин 100 мг/м<sup>2</sup> – день 1;
  - винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup> – дни 1, 8;
  - прокарбазин 70 мг/м<sup>2</sup> – дни 8-21;
  - курсы каждые 6 недель; 6 курсов лечения).

Возможные варианты:

- темозоломид (например, химиолучевая терапия с темозоломидом или режим 5/23 – см. ниже);
- фотемустин (110 мг/м<sup>2</sup> – дни 1, 8, 15 индукционного цикла, далее 1 раз в 3-5 недель, всего 6-8 инфузий).

### I.2. Глиобластома Grade IV

Базисный вариант:

- химиолучевая терапия с темозоломидом (75 мг/м<sup>2</sup> – во все дни лучевой терапии; затем 150-200 мг/м<sup>2</sup> – дни 1-5; каждые 28 дней; планируется от 6 курсов при полном ответе на лечение до 12 курсов и более при стабильном контроле опухоли);

Возможные варианты:

- темозоломид + цисплатин/карбоплатин (карбоплатин 3 AUC или цисплатин 80 мг/м<sup>2</sup> – день 1; темозоломид 150 – 200 мг/м<sup>2</sup> – дни 1-5; такие курсы каждые 4 недели; 6 курсов; режим можно использовать у больных с неоперабельными глиомами);
- фотемустин + цисплатин/карбоплатин + этопозид (карбоплатин 3 AUC или цисплатин 80 мг/м<sup>2</sup> – день 1; этопозид 80 мг/м<sup>2</sup> – дни 1-3; фотемустин 100 мг/м<sup>2</sup> – день 3; курсы каждые 6 недель; 6 курсов лечения).

Оптимальные варианты при рецидиве (глиобластомы, анапластической астроцитомы):

- бевацизумаб + иринотекан (бевацизумаб 5-10 мг/кг – дни 1, 15; иринотекан 200 мг/м<sup>2</sup> – дни 1, 15; каждые 28 дней; планируется от 6 курсов; режим рекомендован для лечения больных с рецидивом глиобластомы или озлокачествившейся глиомы);

- бевацизумаб + ломустин (бевацизумаб 5-10 мг/кг – дни 1, 15; ломустин 90 мг/м<sup>2</sup> – 1 раз в 6 недель; планируется от 6 курсов; режим рекомендован для лечения больных с рецидивом глиобластомы или озлокачествившейся глиомы);
- темозоломид 150-200 мг/м<sup>2</sup> – дни 1-5; курсы каждые 28 дней; планируется не менее 6 курсов; режим используется для лечения больных с рецидивом глиом Grade II-IV.

## 2. ПЕРВИЧНАЯ ЛИМФОМА ГОЛОВНОГО МОЗГА

Базисный режим (проводится только в стационарных условиях гематологического отделения или опытного отделения химиотерапии):

- режимы на основе высоких доз метотрексата, например:
  - метотрексат 3-8 г/м<sup>2</sup>, каждые 3 недели (+ сакцифинат кальция 0,5 мг/кг внутривенно, каждые 6 часов, начиная через 24 часа после введения метотрексата и под контролем снижения его концентрации в крови);
  - ритуксимаб 375 г/м<sup>2</sup>, каждые 3 недели;
  - дексаметазон 8 мг/сутки – дни 1-3 каждого 21-дневного цикла.

Оптимальный режим при рецидиве первичной лимфомы (если прошло более 6 месяцев с момента полного ответа на лечение, возобновляется режим на основе метотрексата):

- темозоломид 150-200 мг/м<sup>2</sup> – дни 1-5; курсы каждые 28 дней, планируется не менее 6 курсов;
- ритуксимаб – 375 г/м<sup>2</sup>, каждые 3 недели.

## 3. ПЕРВИЧНЫЕ ГЕРМИНАТИВНО-КЛЕТОЧНЫЕ ОПУХОЛИ ЦНС

### 3.1. Первичная герминома ЦНС (а также хориодкарцинома)

- цисплатин + этопозид (цисплатин 25 мг/м<sup>2</sup> – дни 1-4; этопозид 80 мг/м<sup>2</sup> – дни 1-4; курсы повторяются каждые 21 день); 2 курса ХТ до лучевой терапии с облучением всего головного мозга СОД 24 Гр и 2 курса после ЛТ.

### 3.2. Негерминогенные герминативно-клеточные опухоли ЦНС

- цисплатин + этопозид + ифосфамид (цисплатин 20 мг/м<sup>2</sup> – дни 1-5; этопозид 80 мг/м<sup>2</sup> – дни 1-5; ифосфамид 1500 мг/м<sup>2</sup> – дни 1, 3, 5; курсы повторяются каждые 3-4 недели, в зависимости от картины крови); 3-4 курса ХТ (до нормализации опухолевых маркеров) с последующим решением вопроса об удалении остаточной опухоли и/или лучевой терапией с карниоспинальным облучением СОД 35 Гр, при необходимости – бустом до 54 Гр.

#### 4. МЕДУЛЛОБЛАСТОМА (А ТАКЖЕ ПИНЕОБЛАСТОМА)

- цисплатин + этопозид + циклофан (цисплатин 20 мг/м<sup>2</sup> – дни 1–4; этопозид 80 мг/м<sup>2</sup> – дни 1–4; циклофосфан 600 мг/м<sup>2</sup> – день 4; курсы проводятся через 4–8 недель краниоспинального облучения и повторяются каждые 4–6 недель, всего 6 курсов лечения).

#### Сопроводительная терапия

Кортикостероидная и дегидратационная терапия. Основными противоотечными препаратами у больных с опухолями ЦНС являются кортикостероидные производные (дексаметазон, преднизолон и др.), а также салуретики (фуросемид), осмотические диуретики (маннитол). Дозы и интенсивность противоотечной терапии определяются индивидуально на основании клинической симптоматики и данных нейровизуализации (КТ или МРТ). Параллельно с назначением кортикостероидов для профилактики возможных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта необходимо использование H<sub>2</sub>-гистаминных блокаторов (циметидин, ранитидин, омепразол и др.). В случае подозрения на лимфому использование кортикостероидных препаратов не желательно до гистологической верификации, за исключением ситуаций, когда отек и дислокация головного мозга угрожают жизни больного.

Противосудорожная терапия. Антиконвульсанты в до- и послеоперационном периоде назначаются в случаях наличия у пациентов судорожного синдрома (клинических событий) или признаков эпилептиформной активности на ЭЭГ. У пациентов, которым предполагается проведение химиотерапии, желательно использование антиконвульсантов, не индуцирующих ферменты печени (вальпроат натрия, ламотриджил, леветирацетам; нежелательно использование карбамазепина, дифенина, фенобарбитала и др.).

Обезболивающая терапия. Болеутоляющая терапия назначается симптоматически, главным образом используются нестероидные противовоспалительные препараты, трамадол. В предоперационном периоде рекомендуется отмена нестероидных противовоспалительных препаратов за 5–7 суток до операции (для снижения риска паренхиматозного кровотечения из структур головного мозга в ближайшем послеоперационном периоде) или же контроль гемостаза с использованием тромбоэластограммы. Больным с болевым синдромом, обусловленным поражением спинного мозга и/или позвоночника, показано применение наркотических препаратов (промедол, фентанил и пр.).

Использование антикоагулянтов. В предоперационном периоде рекомендуется отмена нестероидных противовоспалительных препаратов (в том числе аспирин) за 5–7 суток до операции (для снижения риска паренхиматозного кровотечения из структур головного мозга в ближайшем послеоперационном периоде), а также контроль гемостаза с использованием тромбоэластограммы. При использовании

пациентами антикоагулянтов (варфарин, клопидогрел, фениндион, аценокумарол и т.п.) показано переводение на низкомолекулярные гепарины (под контролем тромбоэластограммы) не менее чем за 7 суток до операции с последующей отменой гепаринов за 12-24 часа до операции и восстановлением через одни – двое суток. Для предупреждения ТЭЛА, начиная с третьих суток после операции, назначаются низкомолекулярные гепарины (надропарин кальция, эноксапарин натрия, далтепарин натрия и др.).

## **ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ: СХЕМЫ И КОММЕНТАРИИ**

С целью обеспечения комплексного подхода к лечению больных со злокачественными глиомами необходимо формирование «нейроонкологической команды» с участием нейрохирургов, радиологов, онкологов. Для хирургического лечения или биопсии больной должен быть помещен в специализированное нейрохирургическое учреждение.

При обследовании основным вопросом тактики лечения является вопрос о возможности обеспечения оптимального лечения. Под оптимальным лечением подразумевается использование лучевой и/или химиотерапии после удаления опухоли или гистологической верификации диагноза путем СТБ. Удаление опухоли предпочтительнее биопсии, вопрос об удалении решается на основании оценки критериев операбельности опухоли. В случаях диффузного характера роста опухоли в проекции функционально важных зон, пожилого возраста пациента, неудовлетворительного неврологического и соматического статуса для получения гистологического диагноза выполняется стереотаксическая биопсия.

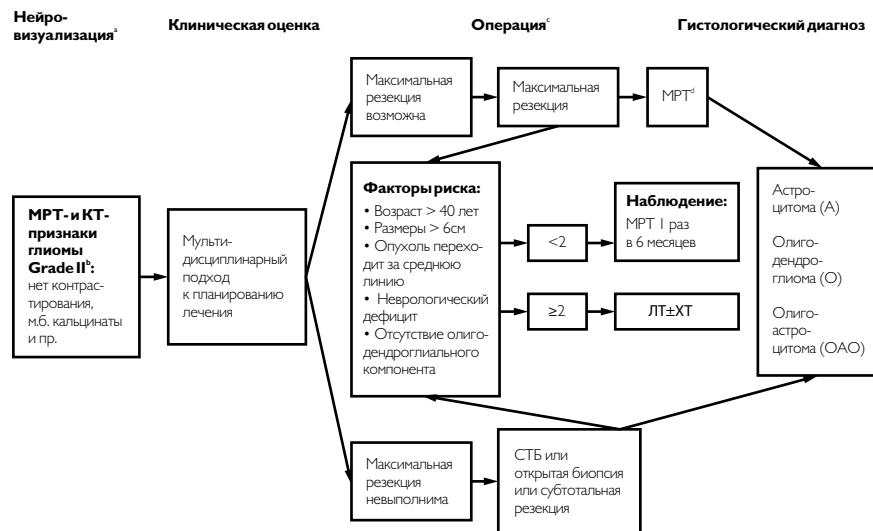
### **I. ГЛИОМЫ НИЗКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ (GRADE I-II)**

У пациентов с глиомами II степени злокачественности длительное время могут наблюдаться минимальные симптомы проявления заболевания без явных признаков прогрессирования опухоли. Назначаемое лечение (ЛТ, ХТ) обычно имеет целью задерживать превращение опухоли в анапластические формы. Неблагоприятными прогностическими факторами для данной группы пациентов являются: возраст > 40 лет, низкий балл (< 70) по шкале Карновского, признаки ВЧГ, большой объем опухоли, локализация опухоли в жизненно важных структурах, очаги накопления контраста в опухоли по данным МРТ головного мозга.

Диагноз (дооперационный) глиомы Grade II основан на данных МРТ с контрастом: обычно гиподенсивная в режиме T1 и гиперденсивная в режиме T2 и FLAIR опухоль компактного или диффузного распространения, вызывающая умеренную компрессию окружающих мозговых структур, без существенного сдавления желудочковой системы (если не распространяется на несколько долей головного мозга),

как правило, или совсем не накапливает контрастное вещество, или накапливает его незначительно. При этом в клинической картине обычно превалирует судорожный синдром, нередко с достаточно долгим анамнезом (в несколько лет), нехарактерно наличие признаков внутричерепной гипертензии, нечасто выявляются симптомы неврологического дефицита. Чаше такие опухоли диагностируются в молодом возрасте (до 40 лет), но иногда встречаются и в старших возрастных группах. По ПЭТ-КТ головного мозга с метионином – умеренная метаболическая активность (индекс накопления радиофармпрепарата – до 1,6-1,8). Данные характеристики типичны для глиом низкой степени злокачественности, за исключением пилоидной астроцитомы (см. ниже). Кроме того, в олигодендроглиальных опухолях Grade II также бывает весьма высоким индекс накопления РФП (2,0-3,5 и даже больше).

**Рисунок 1. Алгоритм лечения глиом Grade I-II.**



<sup>а</sup> См. принципы визуализации опухолей мозга.

<sup>б</sup> Сначала биопсия, если глиому следует дифференцировать с лимфомой ЦНС.

<sup>с</sup> См. принципы хирургического лечения опухолей ЦНС.

<sup>к</sup> Послеоперационная МРТ с Gd должна быть выполнена в течение 24-72 часов после операции.

Среди методов лечения глиом I-II степени рассматриваются следующие:

- удаление;
- лучевая терапия суммарной очаговой дозой от 50 до 54 Гр;



- химиотерапия (назначается при олигодендроглиоме и олигоастроцитоме, или при прогрессировании астроцитарных глиом, или при распространенном диффузном характере их роста).

Выбор тактики лечения основывается на критериях операбельности опухоли, определяемых по наличию или отсутствию предрасполагающих факторов. Стандартом является удаление опухоли (если оно возможно) при наличии более одного фактора неблагоприятного прогноза.

При наличии не более одного прогностически неблагоприятного фактора показано проведение биопсии или просто наблюдение. Если оптимальное удаление опухоли невозможно, даже при наличии прогностически неблагоприятных факторов проводится частичное удаление с последующей лучевой терапией и/или химиотерапией. Лучевая и ХТ назначаются только после гистологического подтверждения. При полном отсутствии прогностически неблагоприятных факторов в сочетании с операбельностью опухоли больному может быть предложено удаление опухоли с последующим наблюдением или только наблюдение.

## 2. РЕДКИЕ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ ГЛИОМЫ

Эти опухоли заслуживают отдельного внимания. К ним относятся: плеоморфная ксантоастроцитома, субэпендимарная гигантоклеточная астроцитома и пилоидная астроцитома.

### 2.1. Плеоморфная ксантоастроцитома

На МРТ – как правило, кистозная, хорошо отграниченная от окружающего мозгового вещества опухоль, солидная часть которой интенсивно накапливает контраст и расположена асимметрично относительно кисты.

### 2.2. Субэпендимарная гигантоклеточная астроцитома

Чаще всего является одним из проявлений туберозного склероза (болезни Бурневилля) (сочетается с характерными изменениями на глазном дне – множественными гамартомами сетчатки, гипопигментированными пятнами на теле, а также с покраснением и изменением кожи лица вокруг области носа по типу ангиофибром или опухолевидных фиброматозных очагов). На МРТ представлена солидной опухолью, расположенной чаще всего в проекции одного или обоих отверстий Монро, гиподенсивной в T1-режиме и интенсивно накапливающей контраст. На КТ характерно наличие симметричных кальцинатов в проекции зрительных бугров. Нередко показанием к операции является окклюзионная гидроцефалия.

Стандартом лечения этих опухолей является оптимальное (тотальное) удаление. При обнаружении признаков анаплазии (это в большей степени относится

к плеоморфной ксантоастроцитоме) показано назначение ЛТ вне зависимости от радикальности проведенной операции. В последующем показано клиническое и нейровизуализационное наблюдение. Каждые 3-6 месяцев в течение 5 лет, а затем с меньшей периодичностью пациентам должна выполняться МРТ. При наличии признаков продолженного роста опухоли показана повторная операция и/или лучевая терапия и/или химиотерапия. У больных с туберозным склерозом тактика лечения зависит от скорости прогрессирования заболевания.

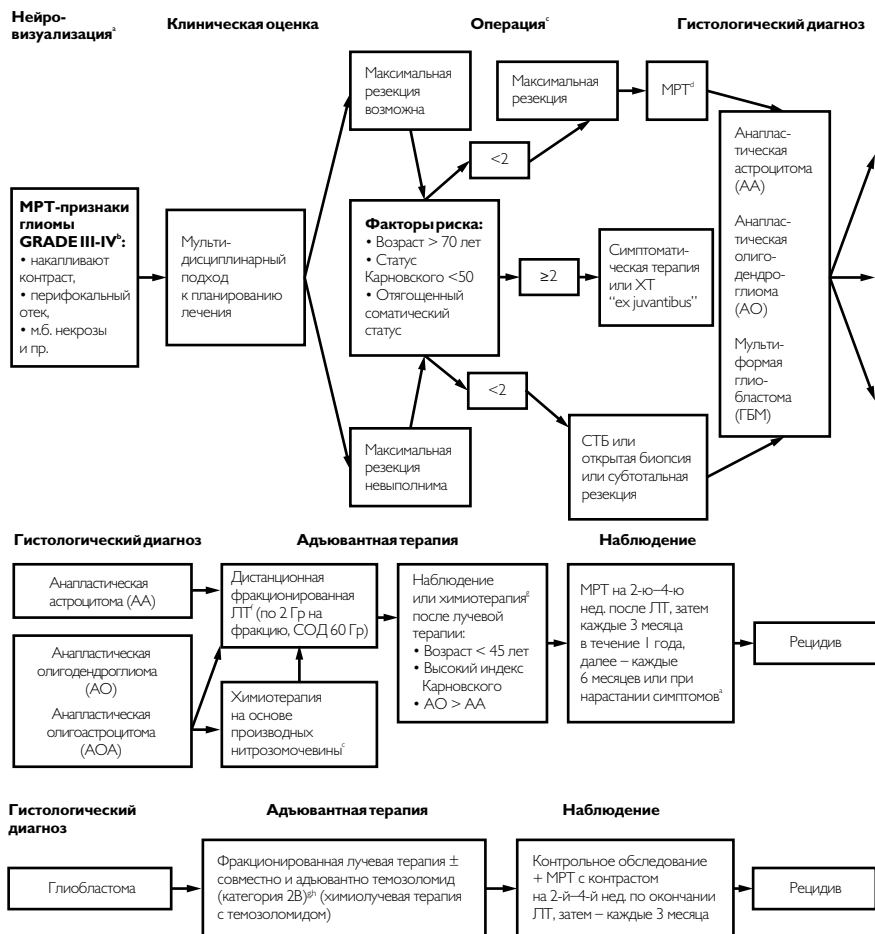
### **2.3. Пилоидная астроцитома**

Чаше встречаются в детском возрасте, но наблюдается также и у молодых взрослых, и редко – в пожилом возрасте. В последние годы показана неоднородность этой морфологической формы как при различной локализации опухоли (хиазма и зрительные пути, средний мозг, каудальные отделы ствола мозга), так и в смысле наличия агрессивных форм с прогрессирующим течением и даже метастазированием. В классическом варианте по МРТ-характеристикам это гиподенсивная в T1-режиме и гиперденсивная в T2-режиме опухоль, как правило, хорошо и равномерно накапливающая контрастное вещество, нередко с наличием кистозного компонента. Оптимальным методом лечения является хирургическое удаление (при условии операбельности опухоли). В случае невозможности радикального удаления может быть выполнено неполное удаление опухоли с последующей лучевой терапией. Обязательным является выполнение МРТ в послеоперационном периоде. В случае радикального удаления опухоли больному показано наблюдение. При неполном удалении показано систематическое клиническое и МРТ-наблюдение. При небольших остатках опухоли после операции возможно проведение радиохирургии. Лучевая терапия, радиохирургия и/или химиотерапия показаны при продолженном росте опухоли.

## **3. ГЛИОМЫ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ (GRADE III-IV)**

Если у пациента имеются клинические и радиологические признаки злокачественной астроцитарной/олигодендроглиальной опухоли, необходимо провести хирургическое вмешательство с целью осуществления максимально возможной резекции. Объем резекции должен быть подтвержден при помощи МРТ головного мозга с контрастом и без него в течение 72 часов или КТ головного мозга с контрастированием и без него. Если максимальная резекция опухоли сопряжена с высоким риском нарастания неврологической симптоматики, то есть фактически невыполнима, необходимо выполнить СТБ или открытую биопсию. Если по данным МРТ нельзя исключить лимфому ЦНС, пациенту необходимо сначала выполнить СТБ.

Рисунки 2, 3, 4. Алгоритмы лечения злокачественных глиом.



<sup>a</sup> См. принципы визуализации опухолей мозга.

<sup>b</sup> Сначала биопсия, если не исключен диагноз лимфомы ЦНС.

<sup>c</sup> См. принципы хирургического лечения опухолей ЦНС.

<sup>d</sup> Послеоперационная МРТ с Gd должна быть выполнена в течение 24-72 часов после операции.

<sup>f</sup> См. принципы лучевой терапии опухолей мозга.

<sup>g</sup> См. принципы химиотерапии опухолей мозга.

<sup>g</sup> См. принципы химиотерапии опухолей мозга.

<sup>h</sup> Комбинирование препаратов может привести к усилению побочного действия или радиографическим изменениям.

После хирургического вмешательства с верификацией диагноза астроцитарной глиомы Grade III-IV показано продолжение лечения в виде лучевой терапии и химиотерапии.

Для пациентов с глиобластомой режим выбора послеоперационного лечения должен быть режим химиолучевой терапии с темозоломидом: пациентам с глиобластомой (моложе 70 лет, с высоким индексом Карновского) показана химиолучевая терапия с ежедневным приемом темозоломида ( $75 \text{ мг/м}^2$ ) в течение всего курса лучевой терапии (30 фракций по 2 Гр на фракцию) с последующими 6-10 курсами темозоломида (курс по  $150\text{-}200 \text{ мг/м}^2/\text{день}$  в течение 5 дней каждый месяц).

Для пациентов с глиобластомой, анапластической астроцитомой, анапластической олигодендроглиомой, анапластической олигоастроцитомой лучевая терапия (30 фракций по 2 Гр на фракцию) является стандартом. Химиотерапия в режимах PCV или в виде монотерапии нитрозопроизводными (ломустин, фотемустин) должна быть назначена после лучевой терапии больным с анапластической астроцитомой

Поскольку олигодендроглиома и анапластическая олигодендроглиома, особенно те, у которых подтверждена хромосомная коделеция 1p/19q, – химиочувствительные опухоли, при них в послеоперационном периоде может быть назначены как лучевая терапия, так и химиотерапия (PCV (ломустин, винкристин, прокарбазин)/монотерапия фотемустин). В случае полного ответа на химиотерапию лучевая терапия у пациентов такими опухолями может быть отложена в качестве резерва лечения при рецидиве.

У отдельных пациентов в пожилом возрасте с обширными опухолями лучевая терапия не проводится. Назначение лучевой и химиотерапии пациентам с низким индексом Карновского после операции решается индивидуально.

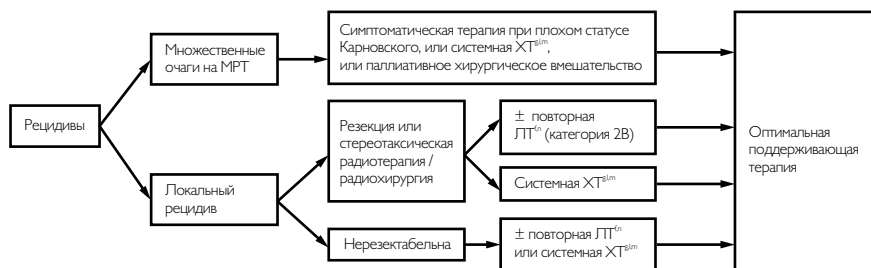
После окончания курса лучевой терапии пациентам должны быть назначены контрольные МРТ (на 2-й – 4-й неделе, а затем каждые 2-3 месяца в течение 2-3 лет).

Методами лечения больных с рецидивами глиом являются: повторная хирургия, системная химиотерапия, повторное облучение и паллиативная терапия. Показания к хирургии должны обсуждаться мультидисциплинарно. В некоторых случаях может быть предложено повторное облучение (если с момента лучевой терапии прошло не менее 8 месяцев). При небольших локальных рецидивах могут рассматриваться радиохирургия или гипofракционированная лучевая терапия.

В качестве химиотерапии у больных с рецидивами анапластических астроцитарных и олигодендроглиальных опухолей Grade III показано назначение темозоломида (если ранее не использовался или если использовался, но был достаточно длительный – не менее 6 месяцев – контроль болезни без лечения).

**Рисунок 5. Алгоритм лечения рецидивов злокачественных глиом.**

**Рецидив глиом Grade III-IV**



<sup>а</sup> См. принципы лучевой терапии опухолей мозга.

<sup>б</sup> См. принципы химиотерапии опухолей мозга.

<sup>к</sup> Необходима МР-спектроскопия, МР/КТ-перфузия, ПЭТ (с метионином) для исключения постлучевого некроза.

<sup>l</sup> Для АО и АОА предпочтительна ХТ темозоломидом или нитрозомочевинной в баовых режимах.

<sup>м</sup> Ответ после двух последовательных неудачных режимов ХТ маловероятен, особенно если интервал от первой ЛТ большой (больше 18 мес.).

Нитрозопроизводные могут также быть предложены, если они раньше не использовались. При ОДГ и анапластических ОА стратегия зависит от использованной ранее схемы лечения. В случае применения радиотерапии назначается химиотерапия PCV; если использовались радиотерапия и химиотерапия PCV, то предпочтение отдается химиотерапии темозоломидом. В случае первичного лечения только химиотерапией PCV прежде всего должна обсуждаться радиотерапия. Если радиотерапия не проводилась (главным образом, пациентам в пожилом возрасте, с обширными опухолями и др.), может быть предложена вторая линия химиотерапии (например, темозоломид после PCV).

### 3.1. Глиоматоз головного мозга.

При наличии у больного глиоматоза могут рассматриваться три подхода к лечению: химиотерапия, наблюдение (если у больного нет клинических симптомов заболевания) и ЛТ головного мозга, в зависимости от клинической ситуации, данных нейровизуализации и мнения специалистов. Показана также верификация диагноза путем СТБ, так как от гистологического диагноза может зависеть выбор лечебной тактики (например, при олигодендроглиальных опухолях, как обычно, показано определение коделеции 1p/19q, при ее выявлении – назначение химиотерапии на основе нитрозопроизводных).

### 3.2. Глиомы ствола головного мозга

На разных уровнях поражения ствола головного мозга встречаются различные по анатомо-морфологическим характеристикам и клиническим проявлениям глиальные опухоли. Часть этих опухолей (как, например, глиома четверохолмной пластинки) носит доброкачественный характер и может не прогрессировать без лечения в течение всей жизни человека. Другие (например, злокачественные глиомы моста) характеризуются, напротив, агрессивным течением с ограниченными возможностями специализированной помощи этим больным.

При узловых формах опухолей ствола мозга, экзофитном характере роста, вообще при МР-признаках полной или частичной отграниченности от структур ствола (например, при пилоидной астроцитоме) может осуществляться удаление опухоли (или открытая биопсия). Далее, в зависимости от гистологического диагноза, возраста и радикальности удаления назначается лучевая и/или химиотерапия. При диффузном характере роста опухолей ствола (например, при диффузной глиоме моста – «диффузной понтинной глиоме») показано использование лучевой и химиотерапии. При глиомах четверохолмной пластинки после разрешения гидроцефалии осуществляется регулярное клиническое и МРТ-наблюдение (далее в случае прогрессирования опухоли рассматривается вопрос об удалении с последующей лучевой терапией).

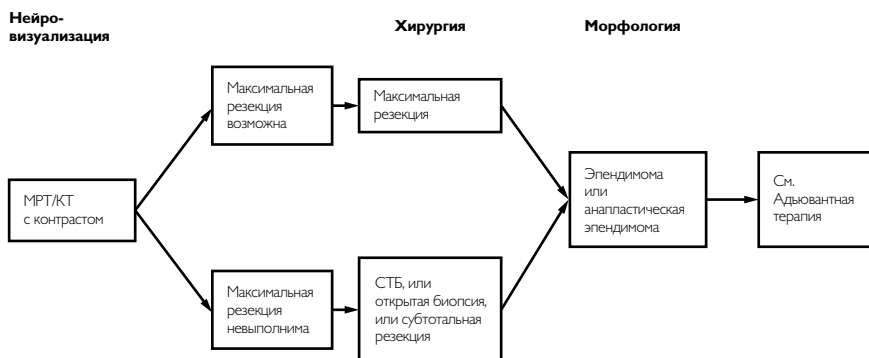
## 4. ЭПЕНДИМОМЫ

Эти редкие опухоли, гистологически возникающие из эпендимы головного или спинного мозга, примерно одинаково часто встречаются у детей и у взрослых.

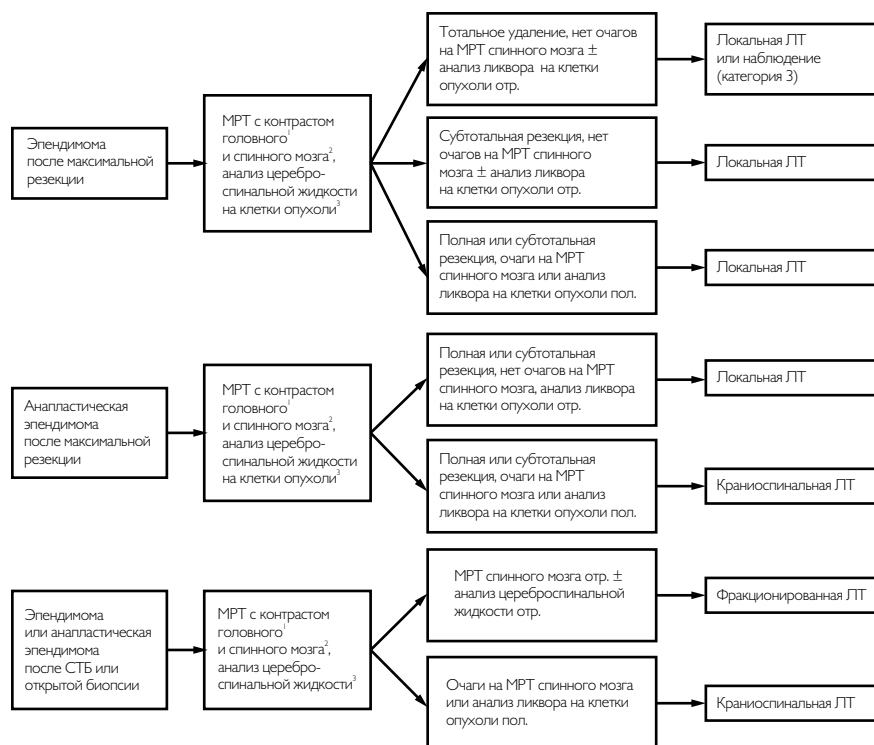
Чаще эпендимомы располагаются в пределах желудочковой системы головного мозга. Реже выявляются экстравентрикулярные эпендимомы. Другую группу составляют эпендимомы спинного мозга, которые растут интрадурально (нередко в проекции расширенного центрального канала). Часто эти опухоли достаточно хорошо отграничены от окружающего мозгового вещества и по мере роста вызывают расширение соответствующих отделов желудочковой системы (или центрального канала спинного мозга, соответственно). Примерно в половине случаев на КТ и МРТ выявляются признаки мелких кальцинатов. Хорошо накапливают контрастное вещество, чаще – негетерогенно.

По классификации ВОЗ 2007 г. выделяют эпендимому (Grade II) и анапластическую эпендимому (Grade III).

Рисунок 6. Схема лечения эпендимом (часть I).



Ведущую роль в лечении эпендимомы играет хирургическое удаление опухоли. Поэтому при выполнении операции следует стремиться к максимальной резекции опухоли. При установлении гистологического диагноза эпендимомы или анапластической эпендимомы показано проведение МРТ головного и спинного мозга с контрастированием (с целью определения радикальности операции и выявления возможных спинальных метастазов) и исследование спинномозговой жидкости на опухолевые клетки.

**Рисунок 7. Схема адьювантного лечения эпендимом.**

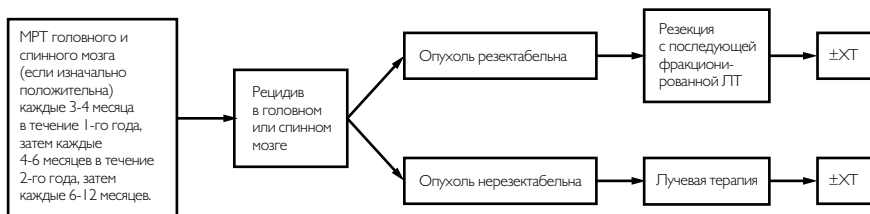
<sup>1</sup> В течение 24-72 часов после удаления опухоли.

<sup>2</sup> МРТ спинного мозга должно быть отсрочено на 2-3 недели с момента операции, чтобы избежать артефактов.

<sup>3</sup> Люмбальная пункция должна быть отложена минимум на 2 недели, чтобы избежать ложноположительных результатов.

В случае выполнения максимальной резекции опухоли рекомендовано наблюдение (при отсутствии признаков метастазирования в виде наличия клеток опухоли в ликворе или спинальных метастазов на МРТ спинного мозга с контрастом). Если же радикальная операция невыполнима или после операции есть остаточная опухоль, адьювантным методом лечения является лучевая терапия, объем которой определяется выявленной распространенностью опухоли: см. схему.



**Рисунок 8. Схема лечения рецидива эпендимомы.**

Химиотерапия может использоваться в случаях рецидива эпендимомы.

Режимы химиотерапии при эпендимомах следующие:

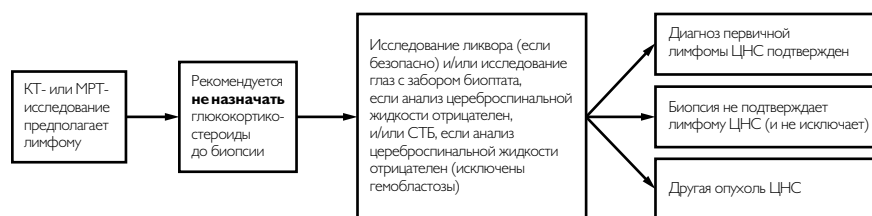
- цисплатин + этопозид,
- прокарбазин в монотерапии (21 день приема в дозе 50 мг/м<sup>2</sup>, затем 7 дней перерыв и возобновление курса),
- темозоломид (либо стандартный 5-дневный режим каждые 28 дней, либо 7 дней приема в дозе 75мг/м<sup>2</sup>, 7 дней перерыв – повторные циклы).

Контрольные обследования (МРТ с контрастированием и клиническое обследование) осуществляются не реже 1 раза в 3 месяца на протяжении первого года наблюдения, затем при отсутствии данных за прогрессирование – не реже 1 раза в 6 месяцев. В случае прогрессирования в виде солитарного очага рассматривается вопрос о повторной операции или, при небольших размерах рецидива, о радиохирургии.

## 5. ПЕРВИЧНАЯ ЛИМФОМА ЦНС (ПЛЦНС)

Относительно редкая опухоль ЦНС (5-7% от всех первичных опухолей ЦНС), относящаяся, согласно онкогематологическим классификациям, к редким формам неходжкинских экстранодальных лимфом. Морфологически более чем в 90% случаев представлена В-клеточным вариантом. Различают лимфомы ЦНС у иммунокомпетентных пациентов и ВИЧ-ассоциированные лимфомы. Примерно у 10-15% больных с ПЛЦНС выявляется поражение опухолью стекловидного тела глаза.

**Рисунок 9. Схема диагностики первичной лимфомы ЦНС.**



Методом выбора в установлении диагноза лимфомы ЦНС является СТБ. Прямая операция с целью верификации диагноза выполняется в случаях локализации опухоли в опасных для выполнения СТБ областях мозга (например, мосто-мозжечковый угол, четвертый желудочек, небольшая опухоль в проекции третьего желудочка и пр.) или с целью разрешения угрожающих жизни состояний, обусловленных большим объемом опухоли.

После установления диагноза «лимфома ЦНС» больной должен быть направлен к гематологам (онкологам) для продолжения лечения. При индексе Карновского  $> 50$ , сохраненных функциях печени и почек, возрасте не старше 65 лет методом выбора лечения является использование химиотерапии на основе высокодозного метотрексата ( $3\text{--}8 \text{ г/м}^2$ , см. выше). Данное лечение возможно только в стационарном режиме в условиях гематологического отделения или в стационаре химиотерапии с обязательным контролем уровня метотрексата в крови после его введения.

В случае достижения полной ремиссии заболевания после проведения химиотерапии в течение года от верификации диагноза пациент может быть оставлен под наблюдением.

В случае неполного ответа на лечение показано проведение лучевой терапии с облучением всего головного мозга в дозе 36 Гр (20 фракций по 1,8 Гр) с последующим проведением МРТ головы с к/у и при необходимости добавлением boost до СОД 45 Гр на сохраняющийся очаг контрастирования. При выявлении лимфомы глаза показано дополнение лечения интравитреальным введением метотрексата и/или лучевой терапией пораженного глазного яблока (20 фракций по 1,8 Гр).

Рисунок 10. Схема лечения первичной лимфомы ЦНС.

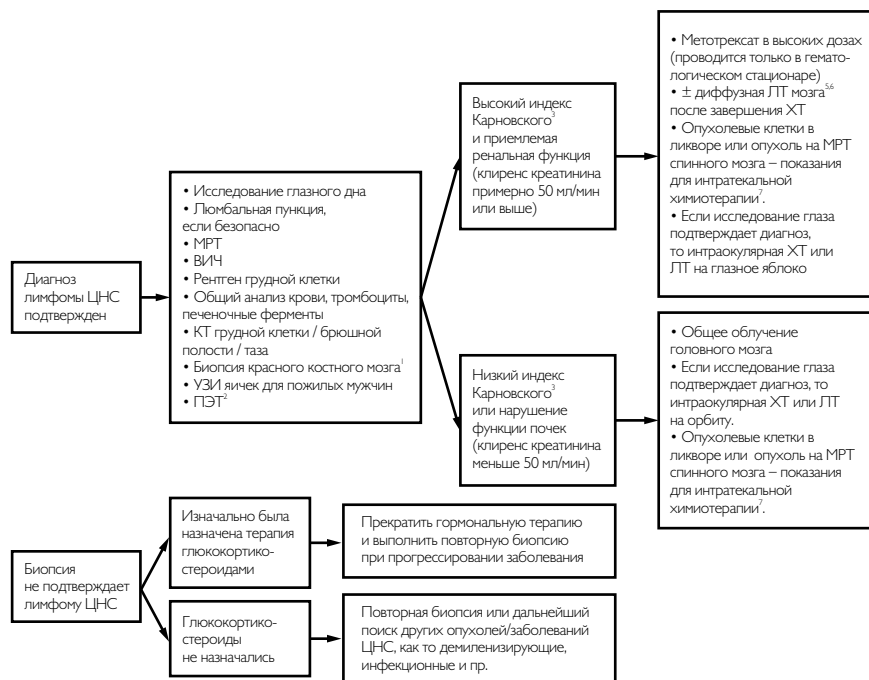
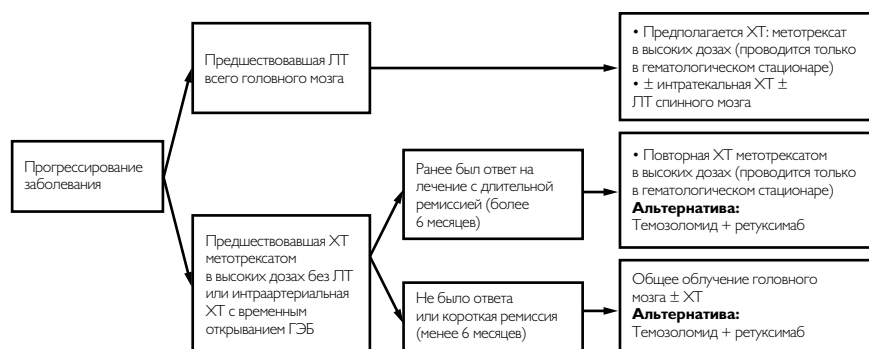


Рисунок 11. Схема лечения рецидива первичной лимфомы ЦНС.



При рецидивах лимфомы решение о методе лечения принимается исходя из нескольких параметров: времени с момента первичной верификации, продолжительности ремиссии, общего состояния больного, распространенности опухоли на момент рецидива (см. рис. 11).

## 6. ПЕРВИЧНЫЕ ГЕРМИНОГЕННЫЕ (ГЕРМИНАТИВНО-КЛЕТОЧНЫЕ) ОПУХОЛИ ЦНС

Редкая группа первичных опухолей ЦНС (они составляют 0,9% от всех первичных опухолей ЦНС), встречается в основном в детском и молодом возрасте (медиана – примерно 20 лет), преобладает у лиц мужского пола (в соотношении м/ж 7:1). Гистологически все разновидности этих опухолей идентичны аналогичным семиночным и несеминочным опухолям яичка и яичника. В соответствии с Морфологической классификацией ВОЗ опухолей ЦНС 2007 г., выделяют следующие морфологические типы первичных герминативно-клеточных опухолей ЦНС:

- герминома;
- эмбриональная карцинома;
- опухоль желточного мешка;
- хориокарцинома;
- тератома:
  - зрелая;
  - незрелая;
  - тератома со злокачественной трансформацией;
- смешанные герминативно-клеточные опухоли.

По клиническому течению, формирующему подходы к лечению, разделяют герминому (устоялся также термин «чистая герминома») и негерминогенные герминативно-клеточные опухоли. Самой частой локализацией первичных герминативно-клеточных опухолей ЦНС является пинеальная область, что обуславливает две типичные группы симптомов: окклюзионно-гидроцефальный синдром и глазодвигательные нарушения. Поскольку негерминогенные герминативно-клеточные опухоли ЦНС характеризуются повышением в плазме крови опухолевых маркеров (альфа-фетопротеин, АФП, и/или -хорионический гонадотропин человеческий, -ХГЧ), при подозрении на данные опухоли обязательно выполнение анализов крови на данные маркеры. Более того, при выявлении клинически значимого повышения (ХГЧ – от 5 норм, АФП – более 2 норм) одного или обоих маркеров лечение начинают без гистологической верификации опухоли с химиотерапии (см. ниже). При нормальных уровнях маркеров показана верификация диагноза. Помимо маркеров, для полноценной диагностики данной группы опухолей необходимо выполнение МРТ с контрастированием всего головного и спинного мозга. Как и при первичной лимфоме ЦНС, при первичной гермине ЦНС хирургическое удаление не улучшает прогноз, поэтому СТБ или открытая биопсия опухоли предпочтительнее удаления.

### 6.1. Первичная («чистая») герминома ЦНС

После выполнения полноценного обследования и верификации диагноза начинается комбинированное лечение герминомы. Поскольку нередко эта опухоль либо локализуется в хиазмально-селлярной области, либо имеет бифокальную локализацию (хиазмально-селлярная + пинеальная), что приводит к несахарному диабету и другим гипофизарным нарушениям, а в части случаев – к зрительным нарушениям, в последние годы во многих центрах в мире лечение начинают с химиотерапии, а в последующем дополняют лучевой терапией в относительно невысоких дозах (краниальное облучение СОД 24 Гр). Поражение хиазмально-селлярной области требует выполнения анализов крови на гормоны гипофиза на всех этапах лечения с участием эндокринолога (лучше – нейроэндокринолога).

Краткий алгоритм лечения больных с первичной герминомой ЦНС:

- дооперационное обследование:
  - МРТ головного и спинного мозга с контрастированием;
  - кровь на опухолевые маркеры (АФП, ХГЧ) – должны быть в пределах нормы;
  - обследование у невролога, офтальмолога, эндокринолога;
- СТБ или прямая биопсия для верификации диагноза (при необходимости – решение вопроса о ликворошунтирующей операции);
- химиотерапия в режиме «цисплатин + этопозид» (см. выше) – каждые 21 день;
  - после 2 курсов – контрольная МРТ головного и спинного мозга с контрастированием;
  - после 4 курсов – повторный контроль: МРТ головного и спинного мозга с контрастированием; при полном или полном ответе на лечение – лучевая терапия в объеме облучения всей желудочковой системы (до уровня С2 шейного позвонка): РОД 1,8-2,0 Гр, СОД 24 Гр; в случае подозрения на остаточную опухоль (вероятнее всего – зрелую тератому) – до лучевой терапии решение вопроса об удалении;
- контрольная МРТ головного и спинного мозга каждые 3 месяца в течение первого года наблюдения, затем каждые 6 месяцев в течение 2-го и 3-го годов наблюдения, затем – 1 раз в год или при выявлении неврологической симптоматики.

Эффективность такого лечения достигает 90% в отношении 5-летней и даже 10-летней безрецидивной выживаемости, поэтому у фертильных пациентов мужского пола до начала лечения целесообразно решение вопроса о замораживании и хранении спермы.

## 6.2. Первичные негерминогенные герминативно-клеточные опухоли ЦНС

Еще более редкая, чем первичная герминома ЦНС, группа опухолей, внутри себя неоднородная (эмбриональная карцинома, опухоль желточного мешка, хориокарцинома, тератома (незрелая, тератома со злокачественной трансформацией)), с худшим, по сравнению с чистой герминомой, прогнозом.

Краткий алгоритм лечения больных с первичными негерминогенными герминативно-клеточными опухолями ЦНС:

- дооперационное обследование:
  - МРТ головного и спинного мозга с контрастированием;
  - кровь на опухолевые маркеры (АФП, ХГЧ) – как правило, повышены;
  - обследование у невролога, офтальмолога, эндокринолога;
- химиотерапия в режиме «цисплатин + ифосфамид + этопозид» (см. выше)
  - каждые 21 день;
  - после 2 курсов – контрольная МРТ головного и спинного мозга с контрастированием, контроль опухолевых маркеров;
  - после 4 курсов – повторный контроль: МРТ головного и спинного мозга с контрастированием, контроль опухолевых маркеров; при полном или почти полном ответе на лечение – лучевая терапия в объеме карниоспинального облучения: РОД 1,8-2,0 Гр, СОД 36 Гр; в случае подозрения на остаточную опухоль (вероятнее всего – одну из разновидностей тератомы) – до лучевой терапии решение вопроса об удалении;
- контрольная МРТ головного и спинного мозга каждые 3 месяца (+ контроль опухолевых маркеров) в течение первых 2 лет наблюдения, затем каждые 6 месяцев в течение 3-го и 4-го годов наблюдения, затем – 1 раз в год или при выявлении неврологической симптоматики.

Эффективность такого лечения достигает только 50-60% в отношении 5-летней безрецидивной выживаемости. Решение вопроса о банке спермы (до начала химиотерапии) также предоставляется семье пациента для обсуждения.

**Приложение. Критерии оценки эффективности лечения опухолей ЦНС по RANO (международной группы Response Assessment in Neuro-Oncology)**

| Критерий                | Полный ответ | Частичный ответ | Стабилизация       | Прогрессирование               |
|-------------------------|--------------|-----------------|--------------------|--------------------------------|
| T1 + Gd (наличие очага) | Нет          | ↓               | < 50% ↓<br>< 25% ↑ | ≥ 25% ↑ <sup>a</sup>           |
| T2/FLAIR                | Стаб. или ↓  | Стаб. или ↓     | Стаб. или ↓        | ↑ <sup>a</sup>                 |
| Новые очаги             | Нет          | Нет             | Нет                | Есть <sup>a</sup>              |
| Кортикостероиды         | Нет          | Стаб. или ↓     | Стаб. или ↓        | NA                             |
| Клинический статус      | Стаб. или ↑  | Стаб. или ↑     | Стаб. или ↑        | ↓ <sup>a</sup>                 |
| Необходимо для критерия | Все          | Все             | Все                | Любой <sup>a</sup> (хотя бы 1) |

<sup>a</sup> Наличие одного из этих событий достаточно для прогрессирования

Полный ответ:

- регресс всех измеряемых и неизменяемых контрастируемых очагов;
- стабильные или уменьшающиеся неконтрастируемые очаги в T2/FLAIR-режиме;
- отсутствие терапии кортикостероидами;
- неврологически – улучшение или стабилизация.

Частичный ответ:

- уменьшение суммы перпендикулярных диаметров всех измеряемых очагов ≥ 50%;
- отсутствие прогрессии неизменяемых очагов;
- стабильные или уменьшающиеся неконтрастируемые очаги в T2/FLAIR-режиме;
- стабильные или уменьшающиеся дозы кортикостероидов;
- неврологически – улучшение или стабилизация.

Прогрессирование болезни:

- увеличение ≥ 25% суммы перпендикулярных диаметров всех измеряемых очагов;
- значимое увеличение неконтрастируемых очагов в T2/FLAIR;
- появление новых очагов;
- стабильные или увеличивающиеся дозы кортикостероидов;
- нарастание неврологической симптоматики.

Остальные случаи расцениваются как стабилизация.

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

**Цитирование:** Насхлеташвили Д. Р., Абсалимова О. В., Алешин В. А., Банов С. М., Бекашев А. Х., Белов Д. М. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению метастатических опухолей головного мозга // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4, спецвыпуск. – С. 80–98.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2015-4s-80-98

**Ключевые слова:** метастатические опухоли головного мозга, химиотерапия, церебральные метастазы, таргетная терапия.

Частота метастатического поражения головного мозга неуклонно растет. По самым скромным оценкам, у 8-10% больных злокачественными опухолями развиваются симптомные метастазы в головном мозге. По данным популяционных канцер-регистров, частота метастазов в головном мозге (МГМ) составляет от 8 до 10% от всех случаев онкологических заболеваний. При этом частота метастатического поражения головного мозга такова: при раке легкого – 19,9%, меланоме – 6,5%, раке почки – 6,5%, раке молочной железы – 5,1% и 1,8% в случае колоректального рака.

Подавляющее большинство МГМ обусловлено гематогенным распространением опухолевых клеток из первичного очага. В головном мозге метастазы локализуются преимущественно на границе между серым и белым веществом, а также на стыке бассейнов средней мозговой и задней мозговой артерий.

Среди злокачественных опухолей наиболее высокий метастатический потенциал имеют меланома и мелкоклеточный рак легкого, где метастазы в головной мозг развиваются ко 2-му году наблюдения у 50-80% пациентов с диссеминированным процессом. При этом метастазы меланомы имеют наихудший прогноз опухолевого контроля и выживаемости.

По данным аутопсии установлено, что у 25-40% онкологических пациентов имеются не диагностированные при жизни МГМ. Метастатическое поражение головного мозга проявляется в виде солитарного очага приблизительно у 37-50% пациентов, а у 50-63% пациентов метастазы имеют множественный характер и могут локализоваться в различных анатомических образованиях мозга: в паренхиме, в твердой или в мягкой мозговой оболочках, в субарахноидальном пространстве и желудочках мозга. Супратенториальные метастазы составляют 80-85%, метастазы в мозжечке – 10-15%, в стволе мозга – 3-5%, в мозговых оболочках – 1-2%. Такое распределение, вероятно, зависит от кровоснабжения мозга.



В связи с успехами онкологии в целом длительность жизни пациентов увеличивается и, следовательно, частота регистрации МГМ возрастает. Развитие МГМ является фактором неблагоприятного прогноза: медиана выживаемости у больных с неоперабельными МГМ составляет только 51 день. Поэтому эффективная терапия и локальный контроль МГМ имеют первостепенное значение для прогноза и качества жизни пациентов.

## ДИАГНОСТИКА И НАБЛЮДЕНИЕ

Обязательный объем обследования (1-й уровень рекомендаций):

- осмотр, сбор анамнеза болезни, семейного анамнеза;
- неврологический осмотр;
- офтальмологический осмотр с оценкой внутричерепной гипертензии;
- МРТ головного мозга с контрастным усилением;
- электроэнцефалография (ЭЭГ);
- рентгенография органов грудной клетки;
- УЗИ органов брюшной полости, малого таза, периферических лимфоузлов;
- сцинтиграфия костей скелета;
- клинический анализ крови;
- биохимический анализ крови с показателями функции печени, почек.

При выявлении первичного экстракраниального очага:

- КТ, МРТ зоны первичного очага – желательный объем обследований (2-й уровень рекомендаций).

При невыявленном первичном очаге (2-й уровень рекомендаций):

- КТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза (обязательный объем обследований), или МР-диффузия всего тела, или ПЭТ всего тела (желательный объем обследований);
- колоноскопия, гастроскопия – обязательный объем обследований;
- исследование крови на опухолевые маркеры – желательный объем обследований.

Диагноз подтверждается при МРТ, причем стандартом для визуализации метастазов в головной мозг является исследование только с контрастным усилением препаратами гадолиния (обязательный объем обследования).

Компьютерную томографию необходимо выполнять при поражении костных структур, в том числе для последующих 3D-планирований стереолитографических моделей при обширных очагах.

Выполнение КТ с контрастным усилением (обязательный объем обследований) при поиске интракраниальных метастазов целесообразно проводить только в случаях отсутствия возможности проведения МРТ.

## **Дифференциальная диагностика остаточной опухоли и постлучевых некрозов**

Постлучевое поражение вещества головного мозга сопровождается повреждением ГЭБ, васкулитами и микрокровоизлияниями. Данные изменения приводят к активному накоплению контрастного препарата при МР-исследовании в режиме T1, что приводит к манифестации изменений, идентичной манифестации опухолевого процесса.

Для проведения дифференциальной диагностики постлучевых изменений и остаточной метастатической опухоли применяются:

- КТ-перфузия (желательный объем обследований) позволяет выявить активно функционирующие сосудистые структуры новообразований, что свидетельствует об их жизнеспособности. В связи с тем, что лучевое воздействие на сосуды опухоли имеет пролонгированный характер, применение КТ-перфузии необходимо проводить не ранее, чем через один месяц после лечения. Желательно иметь данные КТ-перфузии до лечения.
- ПЭТ с <sup>11</sup>C-метиоином, <sup>18</sup>F-тирозином и <sup>18</sup>F-холином (желательный объем обследований) имеет ряд особенностей. Все препараты обладают высокой специфичностью к выявлению даже незначительных остаточных фрагментов опухоли. Динамическое снижение активности накопления данных РФП относительно вещества головного мозга свидетельствует о лечебном патоморфозе в метастатической опухолевой ткани. Преимуществом препаратов на изотопе [<sup>18</sup>F] является его более длинный период полураспада, что позволяет их использовать в динамическом или многоэтапном сканировании. Такое последовательное сканирование дает дополнительную информацию о метаболических изменениях в опухоли.
- Применение <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозы (желательный объем обследований) целесообразно только при наличии крупных очагов с большим солидным компонентом.

## **ИССЛЕДОВАНИЕ ВСЕГО ТЕЛА У БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

Информация о диссеминации онкологического процесса по организму в целом является ключевой при выборе тактики лечения. В данном случае пациентов можно разделить на две группы: пациенты, у которых первичная манифестация заболевания проявилась в виде поражения головного мозга, и пациенты, у которых метастазирование произошло уже после или на фоне лечения злокачественной опухоли экстракраниальной локализации. Золотым стандартом исследования «всего тела» сегодня является ПЭТ с <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозой (желательный объем обследования), однако из-за высокой стоимости и низкой распространенности этого метода его нельзя отнести к скрининговому.

Некоторой альтернативой ПЭТ при исследовании всего тела является ДВИ (желательный объем обследования). Методика ДВИ всего тела, несмотря на низкую специфичность, обладает хорошей чувствительностью к определению патологических очагов. Данную методику целесообразно применять в группе пациентов с первичным проявлением заболевания в головном мозге как продолжение сканирования мозга. При выявлении подозрительных на опухолевое поражение очагов ДВИ всего тела можно дополнить прицельным МР-сканированием конкретного органа (желательный объем обследования).

**Факторы прогноза**

Общая выживаемость больных с МГМ и планирование лечения зависят от: клинических факторов (возраст пациента, индекс Карновского, неврологический дефицит), клинических и биологических факторов опухоли, объема поражения головного мозга (число, суммарный объем МГМ и их локализация в мозге), наличия масс-эффекта и активности экстракраниальной болезни. Указанные факторы стали основой для создания функциональных шкал прогноза общей выживаемости больных с МГМ, что во многом определяет объем лечебных мероприятий.

В настоящее время предпочтительной шкалой для оценки прогноза общей выживаемости больных с МГМ является рекурсивный парциальный анализ (RPA), основанный на мультицентровом анализе 4259 пациентов с МГМ. RPA-шкала основана только на статистически значимых прогностических факторах общей выживаемости пациентов с МГМ (табл. I).

**Таблица I. Факторы общей выживаемости пациентов с МГМ.**

| Класс     | Рекурсивный парциальный анализ (RPA)                                                                                                           | Медиана общей выживаемости (мес.) |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| I класс   | Индекс Карновского $\geq 80$<br>Возраст $\leq 65$ лет<br>Контроль экстракраниальных метастазов/наличие не более I экстракраниального метастаза | 7,1                               |
| II класс  | Все пациенты, не подпадающие под I или II класс                                                                                                | 4,2                               |
| III класс | Индекс Карновского $\leq 70$                                                                                                                   | 2,3                               |

**ЛЕЧЕНИЕ**

**Хирургическая резекция**

Хирургическая резекция с последующим облучением всего головного мозга (ОВГМ) является стандартом лечения одиночных операбельных метастазов в головном мозге.

В случае множественных МГМ роль хирургии ограничена получением биопсии или устранением симптомов масс-эффекта, вызванных большими МГМ. Однако имеются отдельные ретроспективные данные, показывающие преимущества общей

выживаемости после хирургической резекции опухоли для отдельных пациентов с хорошим прогнозом и ограниченным (2–3) метастатическим поражением.

### **Стереотаксическая радиохирургия**

С развитием стереотаксической радиохирургии (в дальнейшем – РХ) появился минимально инвазивный метод лечения МГМ. Пациенты, получившие РХ, избегают риска послеоперационных осложнений, связанных с хирургической операцией. В случае соблюдения соотношений доза/объем, согласно данным RTOG 90-05, поздние побочные эффекты, такие как отек и некроз, после РХ являются редкими.

### **Облучение всего головного мозга**

Длительное время ОВГМ было основным методом лечения МГМ. В современную эпоху ОВГМ по-прежнему имеет эффективность в определенных клинических ситуациях (когда проведение хирургической резекции или радиохирургии не представляется возможным или когда ОВГМ применяется как компонент комбинированного лечения при множественных МГМ).

Комбинированное лечение (ОВГМ и хирургическая резекция или РХ) в сравнении с проведением ОВГМ в самостоятельном варианте приводит к улучшению клинических результатов лечения в группе пациентов с хорошим прогнозом и одиночным МГМ. Тем не менее, для пациентов с нерезектабельными МГМ, множественными МГМ или пациентов с плохим прогнозом проведение ОВГМ является методом выбора как самостоятельного метода лечения, так и в составе комбинированного лечения.

## **ДОЗЫ И РЕЖИМЫ ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ МГМ**

### **Облучение всего головного мозга**

Имеются данные (I-й класс данных, I-й уровень рекомендаций), свидетельствующие о том, что изменение графика дозирования и фракционирования ОВГМ не приводит к существенным различиям в медиане общей выживаемости, локального контроля или частоте нейрокогнитивных изменений после лечения в сравнении со «стандартным» режимом фракционирования ОВГМ: СОД 30 Гр, РОД 3 Гр (10 фракций) или СОД 37,5, РОД 2,5 (15 фракций).

Увеличение РОД при ОВГМ до более 3 Гр приводит к увеличению частоты нейрокогнитивных расстройств.

Имеются крайне ограниченные данные и отсутствуют доказательства любого уровня, чтобы рекомендовать изменение режима дозирования и фракционирования ОВГМ в зависимости от гистологической структуры опухоли.

### Радиохирургическое лечение

Радиохирургия – подведение высокой дозы ионизирующей радиации к очагу за одну фракцию с минимальным объемом облучения нормальных тканей. Показанием к применению радиохирургии является наличие МГМ с максимальным диаметром менее 3 см без клинических проявлений масс-эффекта.

Техника, необходимая для проведения радиохирургии:

- аппарат «Гамма-нож»;
- аппарат «Кибернож»;
- линейный ускоритель с микро-многолепестковым коллиматором.

Согласно данным RTOG 90-05, предельно допустимыми дозами ионизирующей радиации при проведении радиохирургического лечения МГМ являются:

- 15 Гр для МГМ с максимальным диаметром 3-3,5 см (1-й уровень рекомендаций);
- 18 Гр для МГМ с максимальным диаметром 2-3 см (1-й уровень рекомендаций);
- 24 Гр для МГМ с максимальным диаметром до 2 см (1-й уровень рекомендаций).

Доза ионизирующей радиации для каждого очага нормируется таким образом, чтобы объем нормальной ткани мозга, облученный дозой выше 12 Гр, не превышал 10 см<sup>3</sup>.

### Стереотаксическая лучевая терапия в режиме гипофракционирования

Стереотаксическая лучевая терапия – подведение высокой дозы радиации с использованием стереотаксической навигации за ограниченное число фракций (чаще всего – 3-7 фракций). Показанием к проведению стереотаксической лучевой терапии в режиме гипофракционирования является наличие неоперабельных МГМ более 3 см в диаметре.

Наиболее часто применяемые режимы: СОД = 24 Гр за 3 фракции, 30-35 Гр за 5 фракций и 35 Гр за 7 фракций (2-й уровень рекомендаций).

### Комбинированное лечение пациентов с ограниченным ( $\leq 3$ ) метастатическим поражением головного мозга

**Группа пациентов с хорошим прогнозом** (индекс Карновского  $\geq 80$ , RPA 1-2, ECOG 0-1, отсутствие или ограниченное число экстракраниальных метастазов/контролируемые проявления экстракраниальной болезни, имеются резервы системного лечения).

- ОВГМ в самостоятельном варианте лечения в сравнении с ОВГМ и хирургической резекцией у пациентов с впервые выявленными операбельными одиночными МГМ:
  - имеется преимущество в общей выживаемости, частоте локальных рецидивов и дистантных метастазов в группе комбинированного лечения (хирургическая

- резекция и ОВГМ) в сравнении с группой применения ОВГМ в самостоятельном варианте лечения (1-й класс данных, 1-й уровень рекомендаций);
- рекомендуется применение комбинированного лечения (хирургическая резекция и ОВГМ) в случае одиночных операбельных метастазов у пациентов с хорошим прогнозом (1-й уровень рекомендаций);
  - не имеется достаточно данных, чтобы рекомендовать эту опцию для пациентов с плохим прогнозом (Индекс Карновского < 70, ECOG 2-3), распространенной экстракраниальной болезнью и множественным метастатическим поражением головного мозга (не рекомендуется).
- ОВГМ и хирургическая резекция в сравнении с хирургической резекцией у пациентов с впервые выявленными резектабельными одиночными МГМ:
    - имеется преимущество в общей выживаемости, частоте локальных рецидивов и дистантных метастазов в группе комбинированного лечения (хирургическая резекция и ОВГМ) в сравнении с группой применения хирургической резекции в самостоятельном варианте лечения (1-й уровень рекомендаций);
    - рекомендуется применение комбинированного лечения (хирургическая резекция и ОВГМ) в случае одиночных операбельных метастазов у пациентов с хорошим прогнозом (1-й уровень рекомендаций).
  - Радиохирurgia и ОВГМ в сравнении с ОВГМ у пациентов с впервые выявленными операбельными одиночными МГМ с максимальным диаметром очага не более 3 см, без масс-эффекта:
    - имеется преимущество в общей выживаемости, частоте локальных рецидивов и дистантных метастазов в группе комбинированного лечения (радиохирurgia и ОВГМ) в сравнении с группой применения ОВГМ в самостоятельном варианте лечения (1-й уровень рекомендаций).
  - Радиохирurgia и ОВГМ в сравнении с хирургической резекцией и ОВГМ у пациентов с впервые выявленными операбельными одиночными МГМ с максимальным диаметром очага не более 3 см, без масс-эффекта:
    - как хирургическая резекция и ОВГМ, так и радиохирurgia в комбинации с ОВГМ представляют собой эффективные лечебные опции, обеспечивающие равноценные показатели выживаемости при сравнительно одинаковой частоте локальных рецидивов и дистантных метастазов.
  - Радиохирurgia и ОВГМ в сравнении с ОВГМ у пациентов с впервые выявленными 1-3 метастазами в головном мозге с максимальным диаметром очага не более 3 см, без масс-эффекта:
    - имеется преимущество в общей выживаемости, частоте локальных рецидивов и дистантных метастазов (2-й уровень рекомендаций) в группе комбинированного лечения (радиохирurgia и ОВГМ) в сравнении с группой применения ОВГМ в самостоятельном варианте лечения (3-й уровень рекомендаций).

- Радиохирugia и ОВГМ в сравнении с радиохиругией у пациентов с впервые выявленными 1-3 метастазами в головном мозге с максимальным диаметром очага не более 3 см, без масс-эффекта:
  - радиохирugia в самостоятельном варианте лечения обеспечивает эквивалентные показатели выживаемости в сравнении с комбинированным лечением (радиохирugia и ОВГМ);
  - существуют противоречивые данные (I-го, 2-го класса) в отношении риска дистантных метастазов в случае применения радиохиругии в самостоятельном варианте лечения;
  - проведение радиохиругии в самостоятельном варианте возможно при условии регулярного тщательного наблюдения (МРТ с контрастным усилением с шагом сканирования 2-3 мм каждые 3 месяца) с целью раннего выявления локальных рецидивов и дистантных метастазов с последующим проведением повторной радиохиругии (2-й уровень рекомендаций).

**Группа пациентов с плохим прогнозом** (индекс Карновского  $\leq 70$ , ECOG 2-3, множественные экстракраниальные метастазы и/или неконтролируемые проявления экстракраниальной болезни, отсутствуют резервы системного лечения).

Существуют отдельные данные 2-го, 3-го класса, показывающие преимущество применения ОВГМ в сравнении с поддерживающей терапией (рекомендация), и данные 3-го класса, показывающие преимущества проведения ОВГМ и радиохиругии у отдельных групп больных (3-й уровень рекомендаций).

### **Комбинированное лечение пациентов с множественным ( $\geq 4$ ) метастатическим поражением головного мозга**

**Группа пациентов с хорошим прогнозом** (индекс Карновского  $\geq 80$ , ECOG 0-1, отсутствие или ограниченное число экстракраниальных метастазов и контролируемые проявления экстракраниальной болезни, имеются резервы системного лечения).

- Радиохирugia и ОВГМ в сравнении с ОВГМ с максимальным диаметром очага не более 3 см, без масс-эффекта:
  - имеется преимущество в частоте локальных рецидивов и дистантных метастазов в группе комбинированного лечения (радиохирugia и ОВГМ) в сравнении с группой применения ОВГМ в самостоятельном варианте лечения (2-й уровень рекомендаций).
- Радиохирugia и ОВГМ в сравнении с радиохиругией с максимальным диаметром очага не более 3 см, без масс-эффекта:
  - имеются данные (2-го, 3-го класса), показывающие, что радиохирugia в самостоятельном варианте лечения обеспечивает эквивалентные показатели общей выживаемости в сравнении с комбинацией «радиохирugia и ОВГМ» (3-й уровень рекомендаций);

- проведение радиохирургии в самостоятельном варианте возможно при условии регулярного тщательного наблюдения с целью раннего выявления локальных рецидивов и дистантных метастазов с последующим проведением повторной радиохирургии (3-й уровень рекомендаций).

**Группа пациентов с плохим прогнозом** (индекс Карновского  $\leq 70$ , ECOG 2-3, множественные экстракраниальные метастазы и/или неконтролируемые проявления экстракраниальной болезни, отсутствуют резервы системного лечения).

Существуют отдельные исследования (2-й, 3-й класс данных), показывающие преимущество применения ОВГМ в сравнении с поддерживающей терапией (3-й уровень рекомендаций).

## Лучевая терапия

Алгоритм лучевой терапии больных с МГМ представлен ниже (рис. 1, 2).

**Рисунок 1. Ограниченное ( $\leq 3$ ) метастатическое поражение головного мозга.**

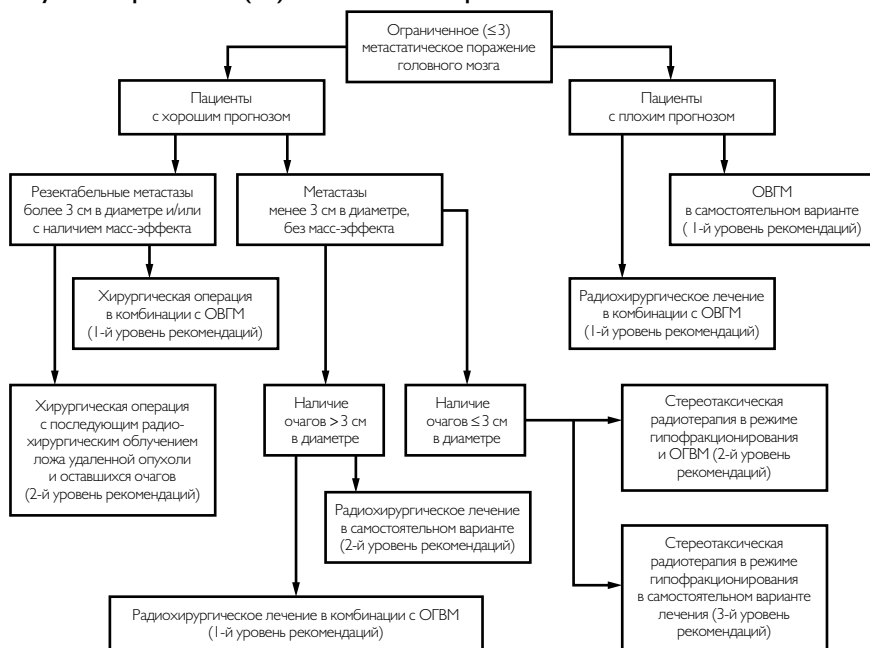
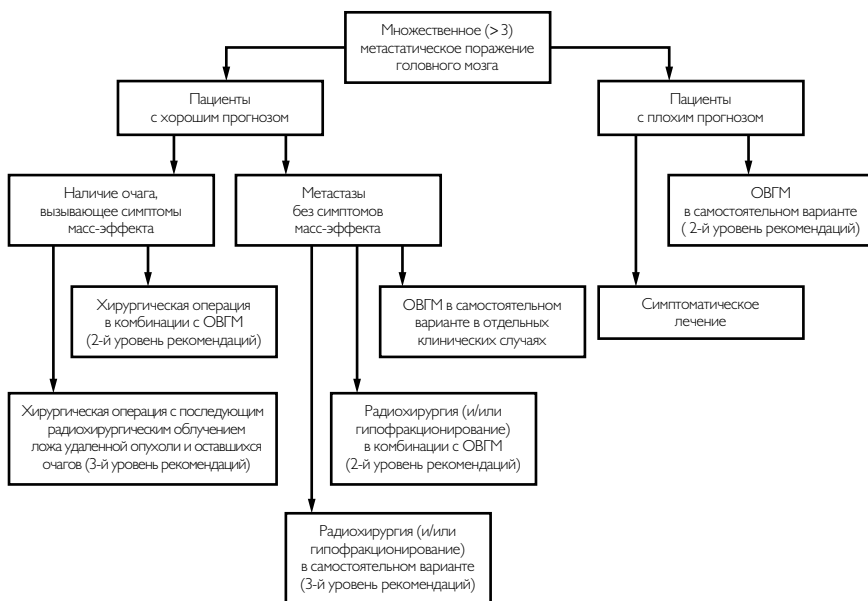




**Рисунок 2. Множественное ( $\geq 4$ ) метастатическое поражение головного мозга.**

## ПРИНЯТИЕ РЕШЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С МГМ

- Целью лечения МГМ является предотвращение смерти пациента от интракраниальной прогрессии заболевания, снижение неврологической симптоматики или предупреждение ее возникновения при сохранении максимально возможных продолжительности и качества жизни пациента.
- Лечение МГМ является важным компонентом комплексного лечения пациентов с онкологическим заболеванием, обеспечивающим более высокую продолжительность жизни.
- Стандарты лечения должны выбираться исходя из лучшего прогноза для данного пациента и основываться на доказанных в проспективных, рандомизированных или когортных исследованиях данных. Стандарты должны регулярно пересматриваться с учетом появления результатов новых исследований.
- Существующий набор методов терапии МГМ в значительном числе случаев позволяет избежать смерти, вызванной интракраниальной прогрессией, сохранить качество жизни и – у отдельных категорий пациентов – увеличить время общей выживаемости.
- При этом наибольшую значимость имеют методы локального лечения – хирургическая операция, стереотаксическая радиотерапия (СРТ): гипофракционирование (ГФ) и радиохирургия (РХ). Важным свойством СРТ является возможность

многократного повторного применения как для контроля локальных рецидивов, так и для лечения новых, дистантных метастазов.

- Необходимо отметить, что, несмотря на то, что данные подходы в основном соответствуют клинической практике большей части центров, оснащенных хирургическим и радиохирургическим оборудованием, в отношении некоторых утверждений проспективные клинические исследования не проводились, и, соответственно, формальная степень их доказательности на данный момент низка.
- Таким образом, предлагаемые варианты лечения носят строго рекомендательный характер, поскольку относятся к 3-му уровню рекомендаций (основаны на мнении отдельных экспертов и данных ретроспективного анализа).

### **Клинические факторы, влияющие на выбор лечебной тактики**

- Наличие метастатических очагов, вызывающих клинические проявления масс-эффекта, или других очагов, подпадающих под нейрохирургическое лечение;
- возраст;
- индекс Карновского;
- число и суммарный объем МГМ;
- контроль первичной опухоли, наличие экстракраниальных метастазов.

В последнее время биологические характеристики опухоли (статус EGFR, ALK при раке легкого; Her-2 при раке молочной железы; K-ras, N-ras, B-raf при колоректальном раке, B-raf при меланоме и др.) приобрели важное прогностическое значение у больных с МГМ.

### **Хирургическое лечение**

- Хирургическое лечение показано при наличии метастатических очагов:
  - вызывающих клинические проявления масс-эффекта, сопровождающегося признаками внутричерепной гипертензии;
  - вызывающих дислокацию срединных структур мозга;
  - вызывающих обширный перифокальный отек, распространяющийся на близлежащие доли головного мозга и противоположенное полушарие;
  - создающих угрозу блокирования ликворных путей.
- Хирургическое лечение направлено на создание условий для дальнейшего комплексного лечения пациента.
- Особенности хирургии метастазов в головном мозге являются удаление метастаза единым блоком с окружающей перифокальной и периваскулярной зоной. Такая методика удаления снижает риск локального рецидива до 5%, в отличие от фрагментарного удаления, где риск локального рецидива составляет около 40%.

- Хирургическое лечение показано при ограниченном ( $\leq 3$ ) метастатическом поражении и наличии операбельного очага более 3 см в диаметре. Лучшие показатели общей выживаемости достигаются у больных с высоким функциональным статусом ( $\geq 80$ ) и контролем экстракраниального опухолевого процесса. Необходимо отметить, что у части пациентов низкий функциональный статус может быть следствием проявлений масс-эффекта и может быть улучшен после операции.
- При наличии солитарных метастазов (один метастаз в головном мозге при отсутствии экстракраниальных проявлений болезни) хирургическое лечение показано в случае наличия метастазов  $> 3$  см. При метастазах  $< 3$  см, располагающихся в функционально значимых зонах, с клиническими проявлениями (неврологическая симптоматика) и отсутствием реакции на стероидный тест (прием дексаметазона в дозе от 8 до 24 мг в сутки, до 5 дней) предпочтительно хирургическое лечение.
- При радиорезистентных метастазах (рак почки, меланома) с размерами до 3 см предпочтительно проведение оперативного лечения.
- При наличии единичных метастазов (один метастаз в головном мозге, есть экстракраниальные проявления болезни) показания к проведению хирургического лечения аналогичны показаниям к лечению при солитарных метастазах. Однако лечение наиболее эффективно при условии контроля экстракраниальных метастазов и наличия резервов системного лечения.
- При множественных МГМ в случае наличия очага  $> 3$  см в диаметре, определяющего тяжесть состояния больного, возможно проведение хирургического лечения. Условием хороших результатов лечения является контроль экстракраниальных проявлений заболевания и/или наличие резервов системного лечения.
- При множественных МГМ в случае наличия метастатических очагов:
  - вызывающих клинические проявления масс-эффекта, сопровождающегося признаками внутричерепной гипертензии;
  - вызывающих дислокацию срединных структур мозга;
  - вызывающих обширный перифокальный отек, распространяющийся на близлежащие доли головного мозга и противоположенное полушарие;
  - создающих угрозу блокирования ликворных путей.
- В случае локального рецидива метастазов в головном мозге после ранее проведенного лечения также возможно проведение хирургического лечения.

### **Облучение всего головного мозга**

- Послеоперационное ОБГМ применяется в случае множественного метастатического поражения ( $\geq 10$ ) или наличия лептоменингеальной диссеминации независимо от числа МГМ.

- В случае развития МГМ при радиочувствительных опухолях (рак молочной железы, рак легкого) ОВГМ целесообразно проводить при наличии более пяти очагов.
- В случае мелкоклеточного рака легкого ОВГМ применяется в самостоятельном варианте лечения (либо в профилактическом, либо в лечебном варианте) или в комбинации с РХ.
- В случае невозможности проведения хирургического лечения возможно применение ОВГМ в самостоятельном варианте лечения или в комбинации со стереотаксической радиотерапией (радиохирургией или гипофракционированием, в зависимости от клинической ситуации).

### **Радиохирургия в самостоятельном варианте**

- РХ является адекватной альтернативой хирургическому лечению. При этом выбор РХ основывается в основном на объеме локального облучения, который зависит от объема максимального очага (или от суммарного объема конгломерата расположенных рядом очагов).
- При планировании РХ ограничением для проведения лечения является объем ткани мозга (включая объем МГМ), облученный дозой 12 Гр, который не должен превышать 15 см<sup>3</sup>. Это правило примерно соответствует ограничению размеров облучаемого очага (не более 14 см<sup>3</sup>), что является более удобным параметром в отношении принятия решения о возможности проведения РХ. Когда вычисление объема затруднительно, максимальный диаметр очага  $\leq 3$  см (14 см<sup>3</sup>) является альтернативой вычислению объема.
- Прямым показанием к РХ является наличие ограниченного ( $\leq 3$ ) метастатического поражения (очаги с максимальным диаметром не более 3 см). Однако пациенты с множественными (3–10) МГМ так же являются кандидатами для проведения РХ.
- Проведение радиохирургии как самостоятельного варианта лечения требует тщательного мониторинга с целью раннего выявления рецидива с последующим проведением РХ-лечения.
- Другими вариантами лечения является комбинация РХ и ОВГМ, которая чаще применяется в случае множественного метастатического поражения ( $> 10$  МГМ). При этом РХ применяется в отношении очагов  $> 1$  см в диаметре с одновременным или последующим проведением ОВГМ. Радиохирургическая доза не должна превышать 18 Гр.
- Для лечения крупных неоперабельных очагов или конгломератов очагов ( $> 3$  см в диаметре) рекомендуется применять стереотаксическую радиотерапию в режиме гипофракционирования.

### **Стереотаксическая радиотерапия в режиме гипофракционирования**

Стереотаксическую лучевую терапию (СРТ) метастазов в головном мозге можно считать эффективным методом только при достижении определенного уровня локального контроля. Этот показатель, вероятно, можно улучшить для группы СРТ, если для больших опухолей подводить более высокие суммарные дозы радиации с большим числом фракций в режиме гипофракционирования.

Во II фазе проспективного исследования Ammirati M. et al. подтверждена эффективность режима СРТ СОД = 30 Гр за 5 фракций. Биологически эквивалентная доза (БЭД) была рассчитана как 40 Гр (РОД = 2 Гр) для острых эффектов и как 60 Гр (РОД = 2 Гр) для поздних эффектов, предполагая отношение  $\alpha/\beta = 10$  Гр для острых эффектов и  $\alpha/\beta = 2$  Гр для поздних эффектов (2-й уровень рекомендаций). Данное исследование позволило использовать эквивалентные (по БЭД) режимы фракционирования: 3 фракции по 8 Гр, СОД = 24 Гр; 5 фракций по 6 Гр, СОД = 30 Гр; 7 фракций по 5 Гр, СОД = 35 Гр.

Адьювантная СРТ на область ложа МГМ после хирургической резекции, согласно опубликованным исследованиям и нашему опыту, вероятно, может заменить профилактическое ОВГМ в определенных клинических ситуациях. Подведение высоких СОД на минимальный объем окружающих нормальных тканей мозга вокруг ложа удаленного метастаза повышает локальный контроль с 70% (при ОВГМ) до 85,5% (при стереотаксической лучевой терапии) и имеет низкий уровень токсичности.

Показанием к проведению стереотаксической радиотерапии в режиме гипофракционирования являются:

- МГМ свыше 2-2,5 см в диаметре;
- расположение очагов в критических структурах головного мозга;
- ложе опухоли удаленного единичного МГМ в послеоперационном периоде;
- метастатические очаги основания черепа, орбиты и заднего полюса глаза.

### **Противоопухолевая лекарственная терапия**

Проведение системной противоопухолевой терапии (химиотерапия и таргетная терапия) на первом этапе лечения возможно у больных:

- с бессимптомным метастатическим поражением головного мозга;
- чувствительных к системному лечению (к химиотерапии и таргетной терапии):
  - у больных раком молочной железы (при наличии гиперэкспрессии Her-2);
  - у больных немелкоклеточным раком легкого (при наличии мутации EGFR или транслокации ALK);
  - у больных мелкоклеточным раком легкого, раком яичников.

Выбор схемы лекарственного лечения пациента с метастатическим опухолевым процессом в головном мозге зависит, в первую очередь, от морфологии первичной

опухоли и ее биологических характеристик, а также от схемы противоопухолевой лекарственной терапии, проведенной до выявления метастазов в головном мозге.

Оценка эффекта лекарственного лечения проводится каждые 2-3 цикла лечения при проведении химиотерапии или каждые 2-3 месяца при проведении таргетной терапии. Лечение проводится до прогрессирования болезни.

При проведении таргетной терапии в случае изолированного метастатического поражения головного мозга или при прогрессировании опухолевого процесса в головном мозге возможно продолжение таргетной терапии в сочетании с локальным контролем опухолевых очагов в головном мозге (нейрохирургическое лечение, стереотаксическая лучевая терапия/радиохирургия, лучевая терапия на весь головной мозг).

В случае проведения на первом этапе лечения хирургического удаления метастаза из головного мозга рекомендуется изучение морфологических и биологических характеристик удаленной опухоли с целью дальнейшего планирования противоопухолевой лекарственной терапии.

Основные схемы противоопухолевой лекарственной терапии, применяемые у пациентов с МГМ, приведены в приложении.

### **Стероидная терапия**

- Пациенты с МГМ и умеренно выраженными симптомами, связанными с масс-эффектом:
  - рекомендуется назначение стероидной терапии (дексаметазон) для ликвидации или временного облегчения симптомов, связанных с повышением внутричерепного давления и вторичным отеком мозга. Начальная доза дексаметазона – 4-8 мг/сутки.
- Пациенты с МГМ и сильно выраженными симптомами, связанными с масс-эффектом:
  - рекомендуется назначение стероидной терапии (дексаметазон) для временного облегчения симптомов, связанных с повышением внутричерепного давления и вторичным отеком мозга. Начальная доза дексаметазона – от 16 мг/сутки.

### **Продолжительность терапии кортикостероидами**

Дозу дексаметазона необходимо снижать постепенно, в течение 2 недель и более, основываясь на индивидуальной клинической симптоматике и учитывая осложнения стероидной терапии.

В отдельных клинических ситуациях возможно длительное/постоянное применение дексаметазона в поддерживающих дозах (0,5-4 мг/сутки).

Снижение/отмена дозировки дексаметазона до хирургического удаления и/или проведения лучевого лечения нецелесообразно.

**ПРИЛОЖЕНИЕ. Особенности проведения лекарственной терапии у больных с метастатическим поражением головного мозга при различных нозологических формах и разных морфологических вариантах опухолей.**

Выбор схемы противоопухолевой лекарственной терапии может обсуждаться с лечащим врачом-онкологом в каждой ситуации индивидуально с учетом морфологических и биологических характеристик опухоли, соматического и неврологического состояния пациентов, а также других факторов.

**Схемы лечения, представленные в данном приложении, носят рекомендательный характер.**

При **мелкоклеточном раке легкого (МРЛ)** рекомендуется использовать следующие режимы химиотерапии:

- иринотекан – 65 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день + цисплатин – 80 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день каждые 3 недели (в первой линии лечения);
- иринотекан – 65 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день + карбоплатин – AUC = 5 внутривенно в 1-й день каждые 3 недели (в первой линии лечения у пожилых и ослабленных больных при ECOG = 2 или во второй линии химиотерапии, если в первой линии лечения была схема EP);
- топотекан – 4 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й, 8-й и 15-й дни каждые 4 недели (у ранее получавших химиотерапию больных МРЛ).

Схема EP:

- этопозид – 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й, 2-й, 3-й дни;
- цисплатин – 80 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день каждые 3 недели (в первой линии лечения, в сочетании с лучевой терапией на область головного мозга).

При **аденокарциноме легкого (без мутации EGFR, без транслокации ALK)** рекомендуется использовать следующие режимы химиотерапии:

- паклитаксел – 175 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день + карбоплатин – по AUC = 5-6 внутривенно в 1-й день каждые 3 недели (при отсутствии кровоизлияний в головном мозге возможно проведение химиотерапии в сочетании с препаратом Бевацизумаб – 10 мг/кг внутривенно в 1-й день каждые 3 недели);
- пеметрексед – 500 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день + цисплатин – 75 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день каждые 3 недели;
- пеметрексед – 500 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день каждые 3 недели.

При **плоскоклеточном раке легкого** рекомендуется использовать следующие режимы химиотерапии:

- гемцитабин – 1000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й и 8-й дни + цисплатин – 50 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й и 8-й дни каждые 3-4 недели;
- гемцитабин – 1000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й и 8-й дни + карбоплатин – AUC = 5 внутривенно в 1-й день каждые 3-4 недели (в первой линии лечения у пожилых и ослабленных больных при ECOG = 2).

Проведение таргетной терапии может обсуждаться по показаниям после изучения мутационного статуса опухоли.

При **аденокарциноме легкого (с мутацией 19-го и 21-го экзонов EGFR)** рекомендуется использовать следующие режимы противоопухолевой лекарственной терапии:

- гефитиниб – 250 мг в сутки внутрь ежедневно (при мутациях 19-го и 21-го экзонов EGFR);
- эрлотиниб – 150 мг в сутки внутрь ежедневно (при мутациях 19-го и 21-го экзонов EGFR);
- афатиниб – 40 мг в сутки внутрь ежедневно (при мутациях 19-го экзона EGFR и L858R 21-го экзона EGFR).

При **аденокарциноме легкого (с транслокацией ALK)** рекомендуется использовать следующий режим лекарственной терапии:

- кризотиниб – 250 мг в сутки внутрь ежедневно.

При **раке молочной железы** рекомендуется использовать следующие режимы противоопухолевой лекарственной терапии:

- капецитабин – 2000 мг/м<sup>2</sup>/сутки внутрь в 1-й – 14-й дни каждые 3 недели (в том числе, в сочетании с лучевой терапией);
- гемцитабин – 1000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й и 8-й дни + цисплатин – 50 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й и 8-й дни каждые 3-4 недели (у ранее леченых больных, у больных с тройным негативным раком молочной железы, в том числе с мутациями BRCA1 и BRCA2);
- паклитаксел – 175 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день + карбоплатин – по AUC = 5-6 внутривенно в 1-й день каждые 3 недели (у больных с тройным негативным раком молочной железы, в том числе с мутациями BRCA1 и BRCA2).

Схема FAC:

- циклофосфан – 500 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день + доксорубицин – 50 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день + 5-фторурацил – 500 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день (у ранее не леченных больных).

Схема AC:

- доксорубицин – 50 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день + циклофосфан – 500 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день каждые 3 недели (у ранее не леченных больных).

Схема CMF:

- циклофосфан – 100 мг/м<sup>2</sup> внутрь или внутримышечно в 1-й – 14-й дни + метотрексат – 40 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й и 8-й дни + 5-фторурацил – 600 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й и 8-й дни (у ранее не леченных больных).

Проведение таргетной терапии может обсуждаться по показаниям после изучения Her-2-статуса опухоли, в сочетании с химиотерапией.

**Рак молочной железы с гиперэкспрессией Her-2/neu (Her-2/neu+++ при иммуногистохимическом исследовании или при FISH+):**



- капецитабин – 2000 мг/м<sup>2</sup>/сутки внутрь в 1-й – 14-й дни каждые 3 недели + лапатиниб – 1250 мг/сутки внутрь постоянно;
- капецитабин – 2000 мг/м<sup>2</sup>/сутки внутрь в 1-й – 14-й дни каждые 3 недели + лапатиниб – 750-1000 мг/сутки внутрь постоянно + трастузумаб – 6 мг/кг внутривенно 1 раз в 3 недели (нагрузочная доза – 8 мг/кг);
- трастузумаб – 6 мг/кг внутривенно 1 раз в 3 недели (в том числе, в тех случаях, если больной ранее уже получал трастузумаб) + химиотерапия с включением таксанов (у ранее не леченных) или смена режима химиотерапии (если пациент ранее уже получал лечение) + локальный контроль опухолевого процесса в головном мозге (лучевая терапия на весь головной мозг или радиохирургическое лечение);
- пертузумаб – 420 мг внутривенно в 1-й день (нагрузочная доза – 840 мг) + трастузумаб – 6 мг/кг внутривенно в 1-й день каждые 3 недели (нагрузочная доза – 8 мг/кг) + таксаны + локальный контроль опухолевого процесса (лучевая терапия на весь головной мозг или радиохирургическое лечение);
- кадсила (T-DMI) – 3,6 мг/кг внутривенно в 1-й день каждые 3 недели + локальный контроль опухолевого процесса в головном мозге (лучевая терапия на весь головной мозг или радиохирургическое лечение).

При **меланоме** рекомендуется использовать следующие режимы противоопухолевой лекарственной терапии:

- темозоломид – 150-200 мг/м<sup>2</sup>/сутки внутрь в 1-й – 5-й дни каждые 4 недели;
- фотемустин – 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й, 8-й и 15-й дни (индукционный курс); далее – 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день каждые 4 недели;
- ломустин – 100 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1-й день каждые 6 недель;
- темозоломид – 150 мг/м<sup>2</sup>/сутки внутрь в 1-й – 5-й дни + цисплатин – 20 мг/м<sup>2</sup>/сутки внутривенно в 1-й – 5-й дни каждые 4 недели.

Проведение таргетной терапии может обсуждаться по показаниям после изучения мутационного статуса опухоли.

#### **Меланома с мутацией V600E, V600K B-raf:**

- вемурафениб – 960 мг 2 раза в сутки внутрь ежедневно;
- дабрафениб – 150 мг 2 раза в сутки внутрь ежедневно;
- дабрафениб – 75-150 мг 2 раза в сутки внутрь ежедневно + траметиниб – 2 мг в сутки внутрь ежедневно.

При **раке почки** рекомендуется использовать следующие режимы противоопухолевой лекарственной терапии:

- сунитиниб – 50 мг/сутки внутрь ежедневно 1-28 дней, интервал между циклами – 2 недели (в первой линии лечения);
- пазопаниб – 800 мг/сутки ежедневно (в первой линии лечения);
- сорафениб – 800 мг/сутки ежедневно (в первой линии лечения);

- темсиролимус – 25 мг внутривенно 1 раз в неделю (у больных несветлоклеточным раком почки);
- бевацизумаб – 10 мг/кг внутривенно 1 раз в 2 недели (в сочетании с альфа-интерфероном);
- эверолимус – 10 мг/сутки внутрь ежедневно;
- акситиниб – 10 мг/сутки внутрь ежедневно.

При **колоректальном раке** рекомендуется использовать следующие режимы противоопухолевой лекарственной терапии:

- капецитабин – 2000-2500 мг/м<sup>2</sup>/сутки внутрь в 1-й – 14-й дни каждые 3 недели;
- схема XelOx: капецитабин 2000 мг/м<sup>2</sup>/сутки внутрь в 1-й – 14-й дни + оксалиплатин – 130 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день каждые 3 недели.

Схема FOLFIRI:

- иринотекан – 180 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день + лейковорин – 200 мг/м<sup>2</sup> внутривенно (инфузия – 2 часа) в 1-й день + 5-фторурацил – 400 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно в 1-й день + 5-фторурацил – 2400 мг/м<sup>2</sup> внутривенно (инфузия – 46 часов); курсы химиотерапии – каждые 2 недели;
- ралтитрексид – 3 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1 раз в 3 недели.

Проведение таргетной терапии может обсуждаться (при отсутствии кровоизлияний в головном мозге) по показаниям после изучения мутационного статуса опухоли, в сочетании с химиотерапией:

- цетуксимаб (в сочетании с химиотерапией) – 400 мг/м<sup>2</sup> внутривенно (1-я инфузия), далее – еженедельно в дозе 250 мг/м<sup>2</sup>;
- панитумумаб (в сочетании с химиотерапией) – 6 мг/кг внутривенно 1 раз в 2 недели;
- бевацизумаб (в сочетании с химиотерапией) – 7,5 мг/кг внутривенно 1 раз в 3 недели или 5 мг/кг внутривенно 1 раз в 2 недели.

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Цитирование:** Стенина М. Б., Владимирова Л. Ю., Гладков О. А., Копп М. В., Королева И. А., Малыгин С. Е. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4, спецвыпуск – С. 99–115.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2015-4s-99-115

**Ключевые слова:** рак молочной железы, мутация BRCA, таргетная терапия.

При планировании и проведении лекарственной терапии следует руководствоваться стремлением обеспечить всех больных максимально качественным и экономически доступным лечением.

Лечение должно планироваться при участии нескольких специалистов, включая хирурга, медицинского онколога (химиотерапевта) и радиолога, а также по возможности морфолога, что позволит наилучшим образом сочетать локальные и системные методы терапии. Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при различных стадиях рака молочной железы представлен на рис. 1.

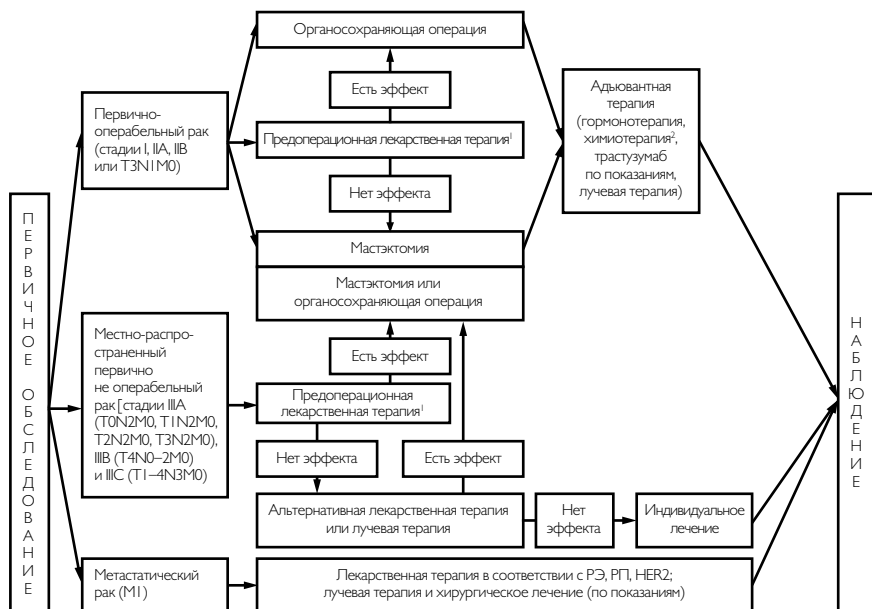
## ДИАГНОСТИКА

**Первичное обследование** должно быть проведено до всех видов лечебных воздействий и включает в себя:

- сбор анамнеза и осмотр;
- общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов;
- биохимический анализ крови, включая показатели функции печени;
- билатеральную маммографию + УЗИ молочных желез и регионарных зон; по показаниям – МРТ молочных желез;
- R-графию органов грудной клетки; по показаниям – КТ/МРТ органов грудной клетки;
- УЗИ органов брюшной полости и малого таза, по показаниям – КТ/МРТ органов брюшной полости и малого таза с контрастированием;
- радиоизотопное исследование скелета + рентгенография зон накопления РФП;
- биопсию опухоли с патоморфологическим исследованием опухолевой ткани;

- определение в опухолевой ткани РЭ, РП, HER2 и Ki67;
- оценку функции яичников;
- генетическое обследование (определение мутаций BRCA1/2) показано:
  - при отягощенном наследственном анамнезе;
  - пациенткам моложе 40 лет;
  - пациенткам моложе 50 лет с тройным негативным фенотипом РМЖ.

**Рисунок 1. Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при РМЖ (подробнее – см. соответствующие разделы).**



<sup>1</sup> Предоперационная химиотерапия должна проводиться с использованием стандартных режимов, применяющихся в адъювантной терапии (табл. 3), с обязательным соблюдением рекомендуемых доз и интервалов между курсами. При отсутствии достаточных материальных ресурсов, гарантирующих проведение оптимальной предоперационной лекарственной терапии (таксаны, трастузумаб, ингибиторы ароматазы, колониестимулирующие факторы), у больных первично операбельным РМЖ целесообразно на первом этапе выполнить хирургическое лечение.

<sup>2</sup> Адъювантная химиотерапия не рекомендуется больным, получившим предоперационную химиотерапию в полном объеме, независимо от степени патоморфологического ответа. В тех случаях, когда предоперационная химиотерапия по каким-либо причинам не была полностью проведена до операции, рекомендуется проведение недостающих курсов в послеоперационном периоде.

Патоморфологический диагноз устанавливается с помощью биопсии, которая должна быть выполнена до всех видов лечебных воздействий. Биопсия опухоли мо-

жет не выполняться, если на первом этапе планируется оперативное лечение; в этом случае диагноз «рака молочной железы» должен быть установлен цитологически (материал для цитологического исследования получается с помощью тонкоигольной биопсии). Патоморфологическое исследование, включающее описание гистологического варианта, степени дифференцировки, состояния краев резекции, выраженность лимфоваскулярной инвазии, содержание РЭ, РП, HER2 и Ki67 следует проводить в удаленной опухолевой ткани. Заключительные клинический и патоморфологический диагнозы устанавливаются в соответствии с действующими классификациями ВОЗ и TNM после изучения всех удаленных тканей. При назначении предоперационной системной терапии полноценное клиническое стадирование должно быть проведено до начала лечения. Определение в опухоли уровня экспрессии РЭ, РП, HER2 и Ki67 является обязательным; предпочтение отдается ИГХ-методу. В отчет об исследовании рецепторного статуса необходимо включить не только данные о процентном содержании клеток, положительных по РЭ и РП, но и об интенсивности окрашивания. При спорном результате ИГХ анализа HER2 следует провести определение амплификации гена HER2 методом *in situ* гибридизации (FISH или CISH).

## ЛЕЧЕНИЕ

### Первично операбельный рак молочной железы

**Адювантная лекарственная терапия** проводится в дополнение к локальным (хирургическому и лучевому) методам лечения и позволяет снизить риск рецидива болезни и смерти. При планировании адъювантной лекарственной терапии необходимо оценить прогноз больной, ожидаемую пользу адъювантного лечения, возможные побочные эффекты и сопутствующую патологию, а также учесть предпочтения больной. Возраст сам по себе не является ограничением для лекарственной терапии при отсутствии сопутствующей патологии.

План адъювантной лекарственной терапии основывается на принадлежности опухоли к одной из клинических подгрупп (табл. 1, 2). Адъювантная лекарственная терапия должна начинаться с химиотерапии, если таковая показана. Химиотерапия (таксаны) может проводиться одновременно с анти-HER2-терапией, если таковая показана. Гормонотерапия, если таковая показана, должна начинаться после завершения химиотерапии и проводится одновременно с анти-HER2-терапией. Лучевая терапия, если таковая показана, должна начинаться после завершения химиотерапии и может проводиться одновременно с гормонотерапией и анти-HER2-терапией. Рекомендуемая последовательность различных видов адъювантной терапии представлена на рис. 2.

**Рис. 2. Рекомендуемая последовательность различных видов адъювантной терапии.**



**Таблица 1. Клинические подгруппы рака молочной железы.**

| Клиническая подгруппа                                                                                                                                                                                    | Примечания                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Тройной негативный                                                                                                                                                                                       | Отсутствие РЭ, РП и HER2.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Отрицательные гормональные рецепторы<br>+ положительный HER2                                                                                                                                             | Определение РЭ, РП, HER2 в соответствии с рекомендациями ASCO/CAP.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Положительные гормональные рецепторы<br>+ положительный HER2                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Положительные гормональные рецепторы<br>+ отрицательный HER2 (люминальные варианты)                                                                                                                      | РЭ и/или РП положительные ( $\geq 1\%$ ). Значения РЭ от 1 до 9% считаются неопределенными и не являются достаточным основанием для отказа от химиотерапии и назначения только гормонотерапии.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Низкий риск рецидива: люминальный А (высокий уровень гормональных рецепторов, низкая пролиферативная активность), небольшая распространенность опухоли</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>0–3 пораженных подмышечных лимфоузла;</li> <li>T1-2;</li> <li>значение Ki67 в пределах 20-29% считается пороговым для разделения люминального А и В вариантов; значение Ki67 следует оценивать, исходя из опыта локальной патоморфологической лаборатории: например, если медиана значений Ki67 при гормонозависимом РМЖ составляет в данной лаборатории 20%, то значение этого показателя, равное <math>\leq 10\%</math>, следует расценивать как низкое, а <math>\geq 30\%</math> – как высокое;</li> <li>показатель, соответствующий благоприятному прогнозу при молекулярном анализе (при его доступности).</li> </ul> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Промежуточный риск рецидива</li> </ul>                                                                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>Четкие критерии для определения степени риска рецидива и чувствительности к химио- и гормонотерапии отсутствуют;</li> <li>показатель, соответствующий промежуточному прогнозу при молекулярном анализе (при его доступности).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Высокий риск рецидива: люминальный В (низкий уровень гормональных рецепторов, высокая пролиферативная активность), большая распространенность опухоли</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Поражение большого количества подмышечных лимфоузлов;</li> <li>T3;</li> <li>III степень злокачественности;</li> <li>выраженная лимфоваскулярная инвазия;</li> <li>показатель, соответствующий неблагоприятному прогнозу, при молекулярном анализе (при его доступности).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

Таблица 2. Алгоритм планирования адъювантной лекарственной терапии.

| Клиническая подгруппа                                                            | Рекомендуемая терапия                                                                                                                                                                 | Примечания                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Тройной негативный                                                               | Цитотоксическая терапия (химиотерапия) с включением антрациклинов и таксанов                                                                                                          | Производные платины могут быть включены в режим адъювантной химиотерапии у больных с доказанными мутациями гена BRCA.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Отрицательные гормональные рецепторы + положительный HER2                        |                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| T1aN0                                                                            | Системная терапия не показана                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| T1bN0                                                                            | Химиотерапия + трастузумаб                                                                                                                                                            | Возможна химиотерапия паклитакселом (без антрациклинов) в сочетании с трастузумабом.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| T>1b или N+                                                                      | Антрациклины → таксаны + трастузумаб                                                                                                                                                  | Введение трастузумаба следует начать одновременно с таксанами (после антрациклинов); стандартная длительность введения трастузумаба составляет 12 мес. При отсутствии достаточных материальных ресурсов рекомендуется не менее 4 введений трастузумаба в дозе 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) 1 раз в 3 нед. или 12 еженедельных введений в дозе 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг). При наличии противопоказаний к назначению антрациклинов может быть использован режим DCH (табл. 3); противопоказания к назначению антрациклинов могут служить также противопоказанием для назначения трастузумаба. Трастузумаб не должен назначаться женщинам со снижением сократительной способности миокарда (ФВЛЖ < 50%). В процессе лечения трастузумабом необходим контроль сократительной способности миокарда (ФВЛЖ) с периодичностью 1 раз в 3 мес. |
| Положительные гормональные рецепторы + положительный HER2                        | Химиотерапия + трастузумаб (см. лечение для РМЖ с отрицательными гормональными рецепторами и положительным HER2) + эндокринная терапия в соответствии с функцией яичников (см. ниже). |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Положительные гормональные рецепторы + отрицательный HER2 (люминальные варианты) |                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Люминальный А<br>См. табл. 1.                                                    | Только эндокринная терапия в соответствии с функцией яичников                                                                                                                         | Люминальный А фенотип наименее чувствителен к химиотерапии.<br>Химиотерапия в данной клинической подгруппе может быть назначена при поражении ≥ 4 подмышечных лимфоузлов. Если принято решение о назначении химиотерапии, то в большинстве случаев можно ограничиться режимами AC или CMF (без таксанов).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| • Пременопауза, низкий риск рецидива                                             | Тамоксифен 5 лет                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

| Клиническая подгруппа                                                                | Рекомендуемая терапия                                                                                                                   | Примечания                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Пременопауза, остальные больные</li> </ul>  | Тамоксифен<br>5-10 лет или<br>ОС* + тамоксифен<br>или<br>ОС + ингибиторы<br>ароматазы                                                   | Назначение ОС следует рассмотреть при наличии следующих факторов (перечислены в порядке уменьшения значимости): <ul style="list-style-type: none"> <li>• возраст <math>\leq 35</math> лет;</li> <li>• сохранная функция яичников после адъювантной химиотерапии (наличие менструаций или пременопаузальные значения ФСГ и эстрадиола);</li> <li>• поражение <math>\geq 4</math> подмышечных лимфоузлов;</li> <li>• III степень злокачественности;</li> <li>• показатель, соответствующий неблагоприятному прогнозу при молекулярном анализе (при его доступности).</li> </ul> Эти же факторы свидетельствуют в пользу выбора ингибиторов ароматазы (в сочетании с ОС), а не тамоксифена. Оптимальная продолжительность ОС составляет 5 лет. При назначении ОС следует учесть долгосрочную токсичность и предпочтения пациентки. <p>Вариант продленной адъювантной гормонотерапии (в общей сложности 10 лет) следует рассмотреть в следующих случаях:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• N+;</li> <li>• сохранная функция яичников на момент начала адъювантной гормонотерапии;</li> <li>• другие признаки высокого риска рецидива.</li> </ul>                                                                                                                          |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Постменопауза, низкий риск</li> </ul>       | Тамоксифен 5 лет                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Постменопауза, остальные больные</li> </ul> | Ингибиторы ароматазы 2 года, далее - тамоксифен 3 года, или<br>ингибиторы ароматазы 5 лет, или<br>продленная адъювантная гормонотерапия | Назначение ингибиторов ароматазы следует рассмотреть при наличии следующих факторов высокого риска рецидива: <ul style="list-style-type: none"> <li>• поражение <math>\geq 4</math> подмышечных лимфоузлов;</li> <li>• III степень злокачественности;</li> <li>• высокий Ki67;</li> <li>• HER2 положительный.</li> </ul> Увеличение продолжительности адъювантной гормонотерапии до 10 лет (продленная гормонотерапия) следует рассмотреть в следующих случаях: <ul style="list-style-type: none"> <li>• N+;</li> <li>• III степень злокачественности;</li> <li>• высокий Ki67;</li> <li>• состояние пременопаузы на момент начала адъювантной гормонотерапии; при достижении стойкой менопаузы к моменту завершения 5-летнего приема тамоксифена следует перейти на прием ингибиторов ароматазы.</li> </ul> При использовании режимов переключения ингибиторы ароматазы следует использовать на первом этапе; переход на прием тамоксифена может быть осуществлен через 2 года приема ингибиторов ароматазы. <p>При назначении на первом этапе тамоксифена с переходом на ингибиторы ароматазы общая длительность приема ингибиторов ароматазы может составлять 5 лет.</p> <p>Нет данных, доказывающих безопасность и пользу назначения ингибиторов ароматазы дольше 5 лет.</p> |



| Клиническая подгруппа                                                                                                      | Рекомендуемая терапия                                                                         | Примечания                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Люминальный В<br>См. табл. 1.                                                                                              | Эндокринная терапия (см. выше) + цитотоксическая терапия (химиотерапия) в большинстве случаев | Относительными показаниями для назначения химиотерапии являются: <ul style="list-style-type: none"><li>• III степень злокачественности;</li><li>• поражение <math>\geq 4</math> подмышечных лимфоузлов;</li><li>• низкий уровень гормональных рецепторов;</li><li>• высокий Ki67;</li><li>• выраженная лимфоваскулярная инвазия.</li></ul> При люминальных В вариантах рекомендуется включить в схему химиотерапии антрациклины и таксаны, особенно при значительной степени распространения болезни, при этом не следует использовать более 4 курсов однотипной химиотерапии. |
| Люминальный В фенотип + показатель, соответствующий благоприятному прогнозу при молекулярном анализе (при его доступности) | Эндокринная терапия без химиотерапии, несмотря на люминальный В фенотип                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

\* ОС – овариальная супрессия

Рекомендуемые режимы **адьювантной химиотерапии** представлены в табл. 3 и 4.

**Таблица 3. Рекомендуемые режимы адьювантной химиотерапии.**

|                        |                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| АС <sup>1</sup>        | Доксорубин 60 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4-6 циклов                                                                       |
| АСx4→D <sup>2</sup> x4 | АС 1 раз в 3 нед., 4 цикла → доцетаксел 75-100 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла                                                                                              |
| АСx4→Px12              | АС 1 раз в 3 нед., 4 цикла → паклитаксел 80 мг/м <sup>2</sup> в/в еженедельно, 12 введений                                                                                                           |
| АСx4→Px4               | АС 1 раз в 3 нед., 4 цикла → паклитаксел 175 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла                                                                                                |
| СМФ <sup>3</sup>       | Циклофосфамид 100 мг/м <sup>2</sup> внутрь в 1-й – 14-й дни + метотрексат 40 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни + 5-фторурацил 600 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни 1 раз в 4 нед., 6 циклов |
| DC <sup>3</sup>        | Доцетаксел 75 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4-6 циклов                                                                       |

<sup>1</sup> Возможна замена доксорубина на эпирубин в равноэффективной дозе (соотношение равноэффективных доз доксорубина и эпирубина составляет 1:2); кардиотоксичность эпирубина и доксорубина при использовании препаратов в равноэффективных дозах одинакова.

<sup>2</sup> При использовании доцетаксела в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> обязательно профилактическое назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора.

<sup>3</sup> При противопоказаниях для назначения антрациклинов.

**Таблица 4. Рекомендуемые режимы адъювантной химиотерапии с трастузумабом.**

|                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| АСx4→D <sup>1</sup> x4 + трастузумаб <sup>2</sup> | АС 1 раз в 3 нед, 4 курса → доцетаксел 75-100 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, 4 курса + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, в течение 1 года. Введение трастузумаба начинается одновременно с доцетакселом                                |
| АСx4→Рx12 + трастузумаб <sup>2</sup>              | АС 1 раз в 3 нед, 4 курса → паклитаксел 80 мг/м <sup>2</sup> в/в еженедельно, 12 введений + трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно в течение 1 года. Введение трастузумаба начинается одновременно с паклитакселом                                                         |
| АСx4→Рx4 + трастузумаб <sup>2</sup>               | АС 1 раз в 3 нед, 4 цикла → паклитаксел 175 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, 4 цикла + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, в течение 1 года. Введение трастузумаба начинается одновременно с паклитакселом                                 |
| DCH <sup>3</sup> + трастузумаб <sup>2</sup>       | Доцетаксел 75 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, + карбоплатин АUC6 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, 6 курсов + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, в течение 1 года. Введение доцетаксела, карбоплатина и трастузумаба начинается одновременно |

<sup>1</sup> При использовании доцетаксела в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> обязательно профилактическое назначение колониестимулирующих факторов.

<sup>2</sup> Возможно использование лекарственной формы трастузумаба для подкожного введения в дозе 600 мг/5 мл (независимо от массы тела пациента) 1 раз в 3 нед.; нагрузочная доза не требуется.

<sup>3</sup> При противопоказаниях для назначения антрациклинов.

Рекомендуемые режимы **адъювантной гормонотерапии** представлены в табл. 5.

**Таблица 5. Рекомендуемые режимы адъювантной гормонотерапии.**

|                       |                                                                                                                          |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Антиэстрогены         | Тамоксифен 20 мг/сут. внутрь ежедневно                                                                                   |
| Ингибиторы ароматазы* | Летрозол 2,5 мг/сут. внутрь ежедневно<br>Анастрозол 1 мг/сут. внутрь ежедневно<br>Эксеместан 25 мг/сут. внутрь ежедневно |
| Аналоги ГРГ**         | Гозерелин 3,6 мг в/м 1 раз в 28 дней<br>Бусерелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней<br>Лейпрорелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней |

\* Только для больных в менопаузе.

\*\* Только для больных в пременопаузе при необходимости овариальной супрессии.

Ингибиторы ароматазы должны назначаться всем больным в менопаузе при наличии противопоказаний к приему тамоксифена (варикозная болезнь, гиперплазия эндометрия), существовавших исходно или возникших на фоне приема последнего. Терапия ингибиторами ароматазы ассоциируется с меньшей частотой тромбозомболических осложнений и рака эндометрия и с большей частотой остеопороза (и связанных с ним переломов костей) и осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы по сравнению с тамоксифеном. У больных, получающих ингибиторы ароматазы, а также больных молодого возраста, достигших ранней менопаузы в результате адъювантной системной терапии, необходимо контролировать плотность костной ткани с целью своевременного выявления и профилактики

остеопороза. Ингибиторы ароматазы третьего поколения (летрозол, анастрозол, эксеместан) равно эффективны.

Для достижения овариальной супрессии могут быть использованы следующие методы:

- хирургический (билатеральная овариэктомия); вызывает необратимое выключение функции яичников;
- лекарственный (аналоги ГРГ; см. табл. 5); вызывает обратимое подавление функции яичников; не всегда обеспечивает полное подавление функции яичников; аналоги ГРГ назначаются на срок 5 лет или до достижения стойкой менопаузы;
- лучевой; вызывает необратимое выключение функции яичников.

Оптимальный метод овариальной супрессии не определен. У молодых женщин, не завершивших репродуктивную функцию, следует отдать предпочтение аналогам ГРГ, подавляющим функцию яичников обратимо.

### **Особенности лечения РМЖ у пациенток молодого возраста**

Пациенткам с отрицательными РЭ и РП в период проведения химиотерапии могут быть назначены аналоги ГРГ с целью сохранения овариальной функции и фертильности.

При выявлении РМЖ во время беременности следует по возможности избежать преждевременного родоразрешения. Стандартная химиотерапия может быть назначена во 2-м и 3-м триместрах беременности. Назначение эндокринной терапии и анти-HER2-терапии во время беременности противопоказано.

Критерии менопаузы:

- билатеральная овариэктомия;
- возраст  $\geq 60$  лет;
- возраст  $< 60$  лет:
  - в отсутствие терапии тамоксифеном или торемифеном и ОС: аменорея в течение  $\geq 12$  мес. в сочетании с постменопаузальными уровнями ФСГ и эстрадиола;
  - в процессе терапии тамоксифеном или торемифеном: постменопаузальные уровни ФСГ и эстрадиола.

Оценка функции яичников в период лечения аналогами ГРГ невозможна. При сохранной менструальной функции на момент начала химиотерапии (например, адьювантной) аменорея не является достаточным признаком достижения менопаузы, и для назначения препаратов, разрешенных к применению только у больных в менопаузе, необходимо выключение функции яичников с помощью любого доступного способа либо регулярное определение уровней ФСГ, ЛГ и эстрадиола.

## **Предоперационная лекарственная терапия при первично операбельном раке молочной железы**

Очередность лекарственного и хирургического лечения не влияет на отдаленные результаты лечения. Предоперационная лекарственная терапия при первично операбельном РМЖ позволяет:

- выполнить органосохраняющую операцию;
- улучшить прогноз в случае достижения полной морфологической регрессии (по сравнению с больными, у которых не достигнута полная морфологическая регрессия) при тройном негативном и HER2-положительном (не люминальном) подтипах РМЖ. Резидуальная опухоль при люминальных подтипах имеет меньшее прогностическое значение;
- оценить эффект лекарственной терапии и своевременно прекратить или изменить ее в случае неэффективности.

Предоперационная лекарственная терапия может быть рекомендована больным с доказанным инвазивным первично операбельным РМЖ (клинические стадии IIA (T2N0M0), IIB (T2N1M0, T3N0M0), IIIA (T3N1M0) и наличие всех критериев, за исключением размеров опухолевого узла, свидетельствующих о возможности выполнения органосохраняющей операции), у которых имеются показания к проведению адъювантной терапии.

Перед началом предоперационной лекарственной терапии должно быть выполнено полноценное обследование (см. раздел «Первичное обследование»), в том числе биопсия опухоли с гистологическим исследованием и определением РЭ, РП, HER2 и Ki67. В качестве предоперационной лекарственной терапии используются те же методы (химиотерапия, гормонотерапия, анти-HER2-терапия), что и в адъювантной (табл. 2, 3, 4). Все необходимые курсы химиотерапии рекомендуется проводить до операции, так как это повышает вероятность достижения полной морфологической регрессии. В этом случае адъювантная (послеоперационная) химиотерапия не назначается независимо от степени лечебного патоморфоза. Если по каким-либо причинам на дооперационном этапе не удалось провести все запланированные курсы химиотерапии, то недостающие курсы проводятся после операции. Больным в менопаузе с люминальным А подтипом РМЖ может быть рекомендована предоперационная гормонотерапия, которую следует проводить в течение 4-8 мес. или до достижения максимального эффекта. Препаратами выбора при проведении предоперационной гормонотерапии являются ингибиторы ароматазы. Предоперационная химиотерапия при люминальном А варианте не рекомендуется.

Оптимальный интервал времени от начала лечения до оценки эффекта зависит от вида лечения, но не должен превышать 6-8 недель. Оценку эффекта следует производить с помощью осмотра и инструментальных методов, зафиксировавших патологические изменения в молочной железе и регионарных зонах до начала лечения. При получении «быстрого» (в результате 2-4 курсов химиотерапии) клинического эффекта не следует сокращать объем химиотерапии до менее чем 6 курсов.

При отсутствии достаточных материальных ресурсов, гарантирующих проведение оптимальной предоперационной лекарственной терапии (таксаны, трастузумаб, если таковые показаны), целесообразно на первом этапе выполнить хирургическое лечение.

Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при первично операбельном РМЖ представлен в рис. 3.

### **Местнораспространенный первично не операбельный инвазивный рак молочной железы**

РМЖ стадий IIIA (T0N2M0, T1N2M0, T2N2M0, T3N2M0), IIIB (T4N0M0, T4N1M0, T4N2M0) и IIIC (T1-4N3M0), в т.ч. инфильтративно-отечная форма является первично не операбельным и требует лекарственной терапии в качестве первого этапа лечения. Локальное лечение (хирургическое, лучевое) на первом этапе не показано. Основной целью лекарственной терапии является уменьшение размеров опухоли с целью достижения операбельного состояния. Первичное обследование проводится в стандартном объеме (см. раздел «Первичное обследование»), включая дополнительные диагностические процедуры, позволяющие исключить наличие отдаленных метастазов, вероятность которых у данной категории больных значительно выше, чем у больных с первично операбельным процессом. Предоперационная лекарственная терапия проводится по тем же правилам, что и при первично операбельном РМЖ (табл. 2, 3, 4). Тактика лечения местнораспространенного первично не операбельного РМЖ представлена на рис. 4.

## **НАБЛЮДЕНИЕ ПОСЛЕ ПЕРВИЧНОГО ЛЕЧЕНИЯ**

Наблюдение после первичного лечения предполагает осмотр и выяснение жалоб каждые 6 мес. – в течение первых 3 лет, каждые 12 мес. – в течение последующих лет, включая общий и биохимический анализы крови.

Ежегодно рекомендуется выполнять двухстороннюю (в случае органосохраняющей операции) или контралатеральную маммографию, R-графию органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости.

Следует обращать особое внимание на отдаленные нежелательные эффекты, в частности остеопороз, особенно у женщин, длительно получающих ингибиторы ароматазы, а также достигших ранней менопаузы в результате противоопухолевой терапии. Этой категории пациенток показано ежегодное выполнение денситометрии и профилактическое назначение препаратов кальция и витамина D, а также остеомодифицирующих препаратов по показаниям. Женщины, получающие тамоксифен, должны осматриваться гинекологом не реже 1 раза в 12 мес. с УЗИ органов малого таза и измерением толщины эндометрия. Выполнение радиоизотопного исследования скелета, КТ, МРТ, ПЭТ при отсутствии симптомов не рекомендуется.

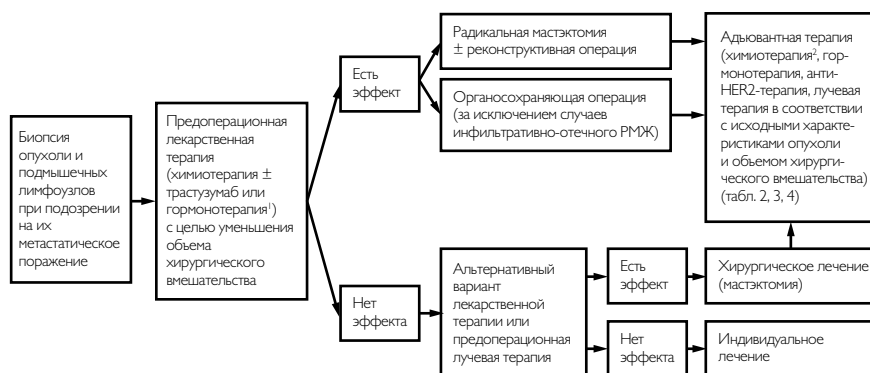
**Рисунок 3. Тактика лечения первично операбельного РМЖ [клинические стадии IIA (T2N0M0), IIB (T2N1M0, T3N0M0), IIIA (T3N1M0)] в случае предоперационной лекарственной терапии.**



<sup>1</sup> Предоперационная гормонотерапия может быть рекомендована больным в менопаузе с люминальным А подтипом РМЖ.

<sup>2</sup> Адювантная химиотерапия не рекомендуется больным, получившим предоперационную химиотерапию в полном объеме, независимо от степени патоморфологического ответа. В отдельных случаях, когда на дооперационном этапе химиотерапия по каким-либо причинам не была полностью завершена, рекомендуется проведение недостающих курсов в послеоперационном периоде.

**Рисунок 4. Тактика лечения местно-распространенного первично не операбельного РМЖ [клинические стадии IIIB (T4N0-2M0, T2N2M0, T3N2M0), IIIB (T4N0-2M0) и IIIC (T1-4N3M0)].**



<sup>1</sup> Предоперационная гормонотерапия может быть рекомендована больным в менопаузе с люминальным А подтипом РМЖ.

<sup>2</sup> Адьювантная химиотерапия не рекомендуется больным, получившим предоперационную химиотерапию в полном объеме, независимо от степени патоморфологического ответа. В отдельных случаях, когда на дооперационном этапе химиотерапия по каким-либо причинам не была полностью завершена, рекомендуется проведение недостающих курсов в послеоперационном периоде.

<sup>3</sup> Оперативное лечение не показано, если в результате лекарственной и лучевой терапии не достигнуто операбельное состояние, за исключением случаев, когда хирургическое лечение может улучшить качество жизни.

## РЕЦИДИВНЫЙ И МЕТАСТАТИЧЕСКИЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

### ОБСЛЕДОВАНИЕ

При наличии клинических подозрений необходимо подтверждение диагноза с помощью радиологических и/или скintiграфических методов с выполнением общего и биохимического анализов крови.

Морфологическое (гистологическое или цитологическое) исследование первичной опухоли с определением РЭ, РП, HER2 и Ki67 должно выполняться во всех случаях впервые выявленного метастатического РМЖ, а также во всех возможных случаях в метастатических очагах при прогрессировании после первичного лечения раннего РМЖ.

### ЛЕЧЕНИЕ

Терапия изолированных местных рецидивов имеет целью излечение и должна проводиться аналогично лечению первичной опухоли с подключением необходимых методов диагностики (в т.ч. определением РЭ, РП, HER2 и Ki67 в рецидивной опухоли) и лечения (см. раздел, посвященный адьювантной лекарственной терапии).

Лечение диссеминированной болезни является паллиативным и направлено на улучшение качества жизни и увеличение ее продолжительности. Основным методом лечения метастатической болезни является лекарственная терапия. Единого стандарта лечения метастатического РМЖ не существует. Выбор варианта лекарственной терапии осуществляется с учетом биологических маркеров (РЭ и РП, HER2, Ki67) и клинико-анамнестических особенностей больного и включает химио- и/или гормонотерапию, которые могут дополняться таргетной терапией по показаниям. При необходимости системная терапия может дополняться локальными видами лечения (лучевым и хирургическим). При метастазах в костях, особенно осложненных болевым синдромом и гиперкальциемией, показано назначение остеомодифицирующих препаратов.

Методом выбора терапии первой линии при гормонозависимом (люминальном) РМЖ является **гормонотерапия** даже при наличии висцеральных метастазов. Исключение составляют быстропрогрессирующие варианты РМЖ, сопровождающиеся висцеральным кризом (множественное метастатическое поражение внутренних органов с клиническими и/или лабораторными признаками нарушения их функции, создающее угрозу жизни пациента и требующее быстрого достижения противоопухолевого эффекта), а также гормонорезистентные случаи (рис. 5, табл. 6). Гормонотерапия диссеминированного РМЖ проводится до прогрессирования болезни или появления признаков неприемлемой токсичности. Неэффективность трех последовательных линий гормонотерапии свидетельствует об устойчивости к данному виду лечения и необходимости назначения химиотерапии.

**Рисунок 5. Алгоритм выбора терапии первой линии люминального РМЖ в зависимости от особенностей болезни, функции яичников и адъювантной гормонотерапии.**

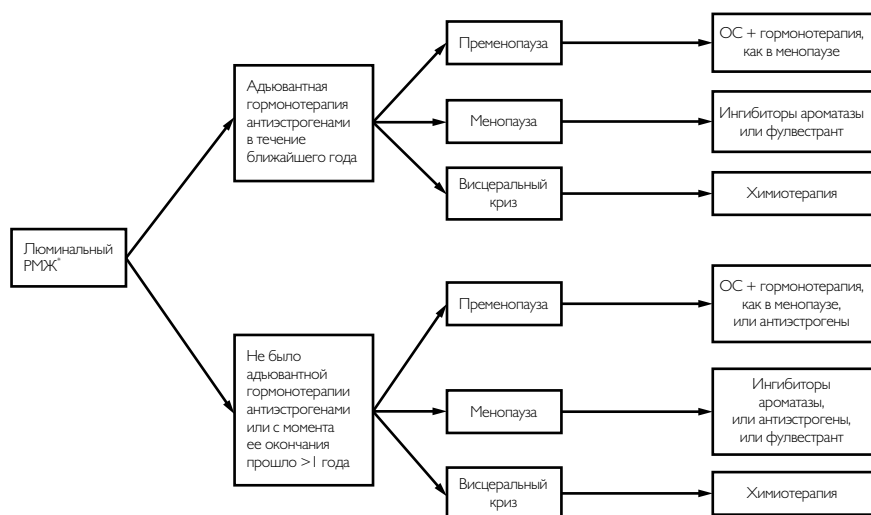


**Таблица 6. Возможные варианты гормонотерапии метастатического РМЖ.**

|                                              |                                                                                               |
|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Селективные модуляторы рецепторов эстрогенов | Тамоксифен 20 мг/сут.                                                                         |
| Антагонисты рецепторов эстрогенов            | Фулвестрант 500 мг в/м 1 раз в мес.<br>(в первый месяц – по 500 мг в 1-й и 15-й дни)          |
| Ингибиторы ароматазы третьего поколения      | Нестероидные: анастрозол 1 мг/сут., летрозол 2,5 мг/сут.<br>Стероидные: эксеместан 25 мг/сут. |
| Эксеместан + эверолимус*                     | Эксеместан 25 мг/сут. + эверолимус 10 мг/сут.                                                 |
| Прогестагены                                 | Медروксипрогестерона ацетат 500 мг/сут.<br>Мегестрола ацетат 160 мг/сут.                      |



\* Для больных HER2-отрицательным РМЖ в удовлетворительном общем состоянии, с нормальной функцией внутренних органов (в том числе при нормальном уровне глюкозы в крови) при наличии признаков резистентности к нестероидным ингибиторам ароматазы (прогрессирование в процессе адъювантной или лечебной терапии летрозолом/анастрозолом или в ближайшие 12 мес. после завершения приема этих препаратов).

**Химиотерапия показана следующим категориям больных диссеминированным РМЖ:**

- РМЖ с отрицательными РЭ и РП;
- люминальный РМЖ, резистентный к гормонотерапии;
- люминальный РМЖ с признаками висцерального криза.

В табл. 7 представлены наиболее часто используемые при РМЖ режимы химиотерапии. Стандарта химиотерапии первой линии диссеминированного рака молочной железы нет. Выбор режима должен быть индивидуальным и учитывать особенности опухоли и больного, а также состав и эффективность адъювантной/неоадъювантной химиотерапии, если таковая проводилась. Если антрациклины не назначались ранее, то в первой линии следует отдать им предпочтение. При отсутствии необходимости быстрого достижения противоопухолевого эффекта с целью симптоматического контроля или купирования жизнеопасных осложнений опухолевого роста рекомендуется последовательное назначение препаратов в монотерапии.

Химиотерапия с использованием одной и той же комбинации может продолжаться до прогрессирования болезни, доказанного клинически и с помощью методов инструментальной диагностики, или неприемлемой/дозолимитирующей токсичности. Длительная стабилизация болезни при минимальной токсичности расценивается как положительный эффект лечения и не является основанием для прекращения или смены терапии. Не существует стандартных подходов к проведению второй и последующих линий лечения, равно как и каких-либо данных, свидетельствующих о преимуществах того или иного препарата или режима. Продолжение химиотерапии после третьей линии может обсуждаться для больных в удовлетворительном общем состоянии, ответивших на предшествующие линии химиотерапии.

**Таблица 7. Режимы химиотерапии, рекомендуемые при диссеминированном РМЖ.**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Антрациклиновые</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• АС: доксорубин 60 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 3 нед;</li> <li>• ЕС: эпирубин 75 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 3 нед;</li> <li>• FAC: 5-фторурацил 500 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день + доксорубин 50 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день + циклофосфамид 500 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 3 нед;</li> <li>• FEC: 5-фторурацил 500 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день + эпирубин 50-100 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день + циклофосфамид 500 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 3 нед;</li> <li>• CAF: циклофосфамид 100 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1-й – 14-й дни + доксорубин 30 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни, 5-фторурацил 500 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни каждые 4 нед;</li> <li>• пегилированный липосомальный доксорубин 50 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 4 нед. (при противопоказаниях к назначению традиционных антрациклинов);</li> <li>• доксорубин 60-75 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 3 нед. или 20 мг/м<sup>2</sup> в/в еженедельно;</li> <li>• эпирубин 60-90 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 3 нед.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <p><b>Таксановые</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Паклитаксел 80 мг/м<sup>2</sup> в/в еженедельно;</li> <li>• доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 3 нед;</li> <li>• паклитаксел 80 мг/м<sup>2</sup> в/в + карбоплатин AUC2 в/в еженедельно;</li> <li>• альбумин-связанный паклитаксел 100-150 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й, 8-й и 15-й дни или 260 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 3 нед;</li> <li>• доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день + капецитабин 2 г/м<sup>2</sup> внутрь в 1-й – 14-й дни каждые 3 нед.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <p><b>Другие</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CMF: циклофосфамид 100 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1-й – 14-й дни + метотрексат 40 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни + 5-фторурацил 600 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни каждые 4 нед;</li> <li>• капецитабин 2000-2500 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1-й – 14-й дни каждые 3 нед;</li> <li>• винорелбин 25 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни в/в каждые 3 нед;</li> <li>• винорелбин 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1-й, 8-й, 15-й дни; со 2-го цикла – 80 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю;</li> <li>• гемцитабин 800-1200 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 3 нед;</li> <li>• гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни + цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день (или карбоплатин AUC5 в/в в 1-й день) каждые 3 нед;</li> <li>• капецитабин 2000 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1-й – 14-й дни + винорелбин 25 мг/м<sup>2</sup> в/в (или 60-80 мг/м<sup>2</sup> внутрь) в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед;</li> <li>• метрономный режим: циклофосфамид 50 мг/сут. внутрь ежедневно + метотрексат по 2,5 мг внутрь 2 раза в день × 2 дня в нед;</li> <li>• иксабепилон 40 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день + капецитабин 2000 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1-й – 14-й дни каждые 3 нед. (при резистентности к таксанам и антрациклинам);</li> <li>• иксабепилон 40 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 3 нед. монотерапии (при резистентности к антрациклинам, таксанам, капецитабину);</li> <li>• эрибулин 1,4 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед;</li> <li>• этопозид 100 мг/сут. внутрь в 1-й – 10-й дни каждые 3 нед.</li> </ul> |

Больные HER2-положительным РМЖ должны получать анти-HER2-терапию в сочетании с химио- или гормонотерапией (при люминальных опухолях). Стандартные режимы анти-HER2-терапии представлены в табл. 8.

**Таблица 8. Режимы анти-HER2-терапии диссеминированного РМЖ.**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Трастузумаб* 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно или 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день каждые 3 нед. в сочетании с одним из следующих режимов:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• паклитаксел 80 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед. + карбоплатин AUC2 в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед.;</li> <li>• доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 3 нед.;</li> <li>• винорелбин 25 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни в/в каждые 3 нед.;</li> <li>• капецитабин 2000 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1-й – 14-й дни каждые 3 нед.</li> </ul> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• лапатиниб 1250 мг/сут. внутрь ежедневно в комбинации с капецитабином 2000 мг/м<sup>2</sup>/сут. внутрь в 1-й – 14-й дни каждые 3 нед.**;</li> <li>• лапатиниб 1500 мг/сут. внутрь ежедневно в комбинации с ингибиторами ароматазы (летрозолом 2,5 мг/сут. внутрь ежедневно) **;</li> <li>• лапатиниб 1000 мг/сут. внутрь ежедневно в комбинации с трастузумабом 2 мг/кг в/в еженедельно (нагрузочная доза 4 мг/кг в/в) или 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в 1 раз в 3 нед.**;</li> </ul>                                                                                |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + доцетаксел 75-100 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед.;</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• трастузумаб-эманзин 3,6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед.**†</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

\* Возможно использование лекарственной формы трастузумаба для подкожного введения в дозе 600 мг/5 мл (независимо от массы тела пациента) 1 раз в 3 нед.; нагрузочная доза не требуется.

\*\* Для больных, получавших трастузумаб.

**ОЦЕНКУ ЭФФЕКТА** рекомендуется проводить после каждых 2-3 мес. гормонотерапии и каждых 2-3 курсов химиотерапии с помощью данных общего осмотра, выяснения жалоб, анализов крови и результатов инструментальных методов обследования, выявивших патологию на этапе первоначальной диагностики. Интервалы между обследованиями могут быть изменены в зависимости от клинической ситуации. При подозрении на прогрессирование болезни по клиническим данным необходимо выполнить уточняющие обследования, в т.ч. с оценкой зон, не обследовавшихся до начала терапии.

**НАБЛЮДЕНИЕ** после лечения по поводу местных рецидивов аналогично таковому при первичном раке молочной железы. Больные с диссеминированным процессом должны наблюдаться с частотой, позволяющей проводить максимально возможное паллиативное лечение, обеспечивающее контроль симптомов, наилучшее качество и максимальные сроки жизни. Больные должны быть информированы о планах лечебно-диагностических мероприятий, целях различных видов помощи, возможных побочных эффектах и влиянии на функциональную, эмоциональную и социальную сферы.

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА ЯИЧНИКОВ

**Цитирование:** Тюлядин С. А., Деньгина Н. В., Коломиец Л. А., Любченко Л. Н., Морхов К. Ю., Нечушкина В. М. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников // Злокачественные опухоли. – 2015. – №. 4, спецвыпуск. С. 116–126.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2015-4s-116-126

**Ключевые слова:** рак яичников, карцинома, CA-125, мутация гена BRCA, химиотерапия.

## ДИАГНОСТИКА

Диагноз рака яичников устанавливается на основании гистологического исследования, материал для которого получен во время операции или путем взятия биопсии на дооперационном этапе. К злокачественным эпителиальным опухолям яичников относят следующие гистологические типы (классификация ВОЗ, 4-е издание, 2013 г):

- серозная карцинома;
  - низкой степени злокачественности (low grade);
  - высокой степени злокачественности (high grade);
- эндометриоидная карцинома;
- муцинозная карцинома;
- светлоклеточная карцинома;
- злокачественная опухоль Бреннера;
- серозно-муцинозная карцинома;
- недифференцированная карцинома;
- смешанная эпителиальная карцинома.

### Минимальный объем обследования:

- осмотр, сбор анамнеза болезни, семейного анамнеза;
- клинический анализ крови;
- биохимический анализ крови с показателями функции печени, почек;
- анализ крови на CA125;
- для женщин до 40 лет показан анализ крови на АФП и бета-хорионический гонадотропин для исключения герминогенных опухолей, а также анализ крови на ингибин для исключения стромальных опухолей;
- УЗИ органов брюшной полости и малого таза, шейно-надключичной области и забрюшинного пространства;
- рентгенография органов грудной клетки;

- ФГДС;
- колоноскопия.

Окончательное стадирование по TNM и FIGO осуществляется после лапаротомии (табл. 1).

**Оптимальный объем обследования подразумевает дополнительное выполнение следующих процедур:**

- КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием;
- женщинам старше 40 лет целесообразно выполнение маммографии для исключения метастазов рака молочной железы в яичники;
- определение HE4 в сыворотке крови при отсутствии морфологической верификации диагноза;
- в случае обнаружения в семейном анамнезе опухолевых заболеваний (особенно рака молочной железы и яичников), наличия рака молочной железы у самой больной, а также при планируемом органосохранном хирургическом вмешательстве целесообразно генетическое консультирование и определение герминальной мутации BRCA1 и 2.

**СТАДИРОВАНИЕ**

**Таблица 1. Стадирование рака яичников по TNM и FIGO\* (7-е издание, 2010 г.).**

| TNM | FIGO |                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| TX  |      | Недостаточно данных для оценки первичной опухоли                                                                                                                                                                                                        |
| T0  |      | Первичная опухоль не определяется                                                                                                                                                                                                                       |
| T1  | I    | Опухоль ограничена яичниками                                                                                                                                                                                                                            |
| T1a | IA   | Опухоль ограничена одним яичником, капсула не повреждена, нет опухолевых разрастаний на поверхности яичника, нет злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости                                                           |
| T1b | IB   | Опухоль ограничена двумя яичниками, их капсулы не повреждены, нет опухолевых разрастаний на поверхности яичников, нет злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости                                                      |
| T1c | IC   | Опухоль ограничена одним или двумя яичниками и сопровождается любым из следующих факторов: разрыв капсулы, наличие опухолевых разрастаний на поверхности яичников, наличие злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости |
| T2  | II   | Опухоль поражает один или два яичника с распространением на малый таз                                                                                                                                                                                   |
| T2a | IIA  | Врастание и/или метастазирование в матку и/или в одну или обе маточные трубы, нет злокачественных клеток в асцитической жидкости или смыве из брюшной полости                                                                                           |
| T2b | IIB  | Распространение на другие ткани таза, нет злокачественных клеток в асцитической жидкости или смыве из брюшной полости                                                                                                                                   |

| TNM               | FIGO |                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| T2c               | IIIC | Распространение в пределах таза с наличием злокачественных клеток в асцитической жидкости или смыве из брюшной полости                                                                                                                                                                                |
| T3<br>и/или<br>N1 | III  | Опухоль поражает один или оба яичника с гистологически подтвержденными внутрибрюшинными метастазами за пределами таза и/или метастазами в регионарных лимфатических узлах                                                                                                                             |
| T3a               | IIIA | Микроскопические, гистологически подтвержденные внутрибрюшинные метастазы за пределами таза                                                                                                                                                                                                           |
| T3b               | IIIB | Макроскопические внутрибрюшинные метастазы за пределами таза до 2 см включительно в наибольшем измерении                                                                                                                                                                                              |
| T3<br>и/или<br>N1 | IIIC | Внутрибрюшинные метастазы за пределами таза более 2 см в наибольшем измерении и/или метастазы в регионарных лимфатических узлах (внутренних, наружных и общих подвздошных, запирательных, крестцовых, поясничных или паховых лимфоузлах)                                                              |
| M1                | IV   | Отдаленные метастазы (исключая внутрибрюшинные метастазы.<br>Примечание: метастазы по капсуле печени классифицируются как стадия III, метастазы в паренхиме печени классифицируются как M1/стадия IV. При обнаружении в плевральной жидкости раковых клеток процесс классифицируется как M1/стадия IV |

\* Международная Федерация акушерства и гинекологии (FIGO) изменила стадирование рака яичников с 1 января 2014 г. Изменения достаточно существенны. Например, вводятся три варианта IC стадии, три варианта IIIA стадии, а также два варианта IV стадии. Практические рекомендации по диагностике и лечению рака яичников основаны на прежней классификации FIGO, которая в настоящее время используется на территории РФ. Новая классификация FIGO опубликована и доступна по ссылке [https://www.sgo.org/wp-content/uploads/2012/09/FIGO-Ovarian-Cancer-Staging\\_1.10.14.pdf](https://www.sgo.org/wp-content/uploads/2012/09/FIGO-Ovarian-Cancer-Staging_1.10.14.pdf).

## ЛЕЧЕНИЕ

Лечение всех стадий рака яичников целесообразно начинать с выполнения полной или оптимальной циторедуктивной операции на первом этапе. **Полной** циторедукцией считается выполнение экстирпации матки с придатками, удаление большого сальника, а также всех видимых проявлений опухолевого процесса без макроскопически определяемых остаточных опухолевых масс. **Оптимальной** циторедукцией считается выполнение экстирпации матки с придатками, удаление большого сальника, а также видимых проявлений опухолевого процесса с макроскопически определяемыми остаточными опухолевыми узлами, каждый из которых имеет диаметр не более 10 мм. Объем остаточной опухоли после операции должен быть обязательно задокументирован хирургом в выписном эпикризе.

В случае визуально ранних стадий (стадии I-II) обязательно выполнение процедур хирургического стадирования. Для хирургического стадирования рака яичников выполняют следующие манипуляции.

- Срединная или нижнесрединная лапаротомия с обходом пупка слева для полноценной ревизии органов брюшной полости и малого таза и обеспечения адекватного доступа к большому сальнику.

- Если морфологической верификации диагноза нет, лапаротомию следует проводить со срочным интраоперационным морфологическим исследованием.
- Если обнаружен асцит, жидкость аспирируют для цитологического исследования. При отсутствии асцита выполняют цитологическое исследование смывов с брюшины (в том числе с ее диафрагмальной поверхности, латеральных каналов и малого таза).
- Все отделы брюшной полости, включая поддиафрагмальное пространство, большой и малый сальник, тонкую и толстую кишку и их брыжейки, поверхность париетальной и висцеральной брюшины, забрюшинное пространство, тщательно и методично осматривают, все подозрительные участки подвергают биопсии. Вся поверхность брюшины должна быть осмотрена. Спаечный процесс, препятствующий ревизии, должен быть отмечен.
- Даже если проведенный осмотр не подтвердил наличие метастазов, выполняют биопсию брюшины стенок малого таза, прямокишечно-маточного углубления, мочевого пузыря, латеральных каналов, а также правого и левого куполов диафрагмы.
- Тотальная лимфаденэктомия целесообразна при I-II стадиях, полной циторедукции, а также при оптимальной циторедукции при наличии увеличенных лимфоузлов. Подлежат удалению внутренние, наружные, общие подвздошные, запирательные, преаортальные, парааортальные, аортокавальные, прекавальные и паракавальные лимфоузлы до уровня почечных сосудов.
- Удаление большого сальника является обязательным и выполняется на уровне большой кривизны желудка.
- Удаление аппендикса целесообразно при муцинозном раке и в случае подозрения на его поражение.

Тактика, направленная на сохранение детородной функции (односторонняя аднексэктомия с резекцией второго яичника, оментэктомия, лимфаденэктомия и выполнение процедур стадирования) в виде исключения возможна у молодых больных раком яичников IA стадии, желающих сохранить фертильность, при высокодифференцированных карциномах, когда реально тщательное диспансерное наблюдение. При эндометриоидном гистотипе в этих случаях следует выполнить биопсию эндометрия для исключения синхронного рака эндометрия.

Малоинвазивная хирургия, в частности лапароскопия, может быть использована для верификации диагноза или для оценки возможного объема циторедуктивной операции.

Решение о проведении химиотерапии после операции основано на стадии процесса и морфологии опухоли:

- больные с IA, IB стадиями с карциномами низкой степени злокачественности и несветлоклеточным гистологическим типом не нуждаются в проведении адьювантной химиотерапии;

- больные с IA, IB стадиями с карциномами высокой степени злокачественности или светлоклеточным гистологическим типом, а также те, кому не выполнены процедуры хирургического стадирования, требуют проведения четырех курсов адъювантной платиносодержащей химиотерапии;
- лечебная платиносодержащая химиотерапия в количестве 6 курсов показана всем больным, начиная с IC стадии.

### Минимальный объем адъювантной/первой линии химиотерапии:

Карбоплатин AUC6–7 в/в в 1-й день 21-дневного курса, 6 курсов или режим CAP (цисплатин 50 мг/м<sup>2</sup> в/в, доксорубицин 50 мг/м<sup>2</sup> в/в, циклофосфан 500 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день 21-дневного курса, 6 курсов). Комбинация CP (производное платины и циклофосфан) не рекомендуется к использованию у больных раком яичников в связи с более низкой клинической эффективностью.

В табл. 2 представлены **оптимальные** режимы адъювантной/первой линии химиотерапии.

**Таблица 2. Химиотерапия первичного рака яичников.**

| Показания                                                                                                                                          | Режим химиотерапии                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Больные с IA, IB стадиями при наличии факторов риска, все больные с IC–IV стадиями, а также больные, которым не выполнена циторедуктивная операция | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> в/в 3 часа в 1-й день, карбоплатин AUC 6 в/в 1 час в 1-й день 21-дневного курса, 6 курсов*;</li> <li>• паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> в/в 3 часа в 1-й день, цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> в/в 2 часа в 1-й день 21-дневного курса, 6 курсов*;</li> <li>• паклитаксел 80 мг/м<sup>2</sup> в/в 1 час в 1-й, 8-й, 15-й дни, карбоплатин AUC 6 в/в 1 час в 1-й день 21-дневного курса, 6 курсов*;</li> <li>• доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> в/в 1 час в 1-й день, цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> в/в 2 часа в 1-й день 21-дневного курса, 6 курсов*;</li> <li>• паклитаксел 60 мг/м<sup>2</sup> в/в 1 час еженедельно, карбоплатин AUC 2 в/в 1 час еженедельно, 18 введений*;</li> <li>• паклитаксел 135 мг/м<sup>2</sup> в/в 3 часа в 1-й день, цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 2-й день, паклитаксел 75 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 8-й день 21-дневного курса**, 6 курсов.</li> </ul> |

\* При III–IV стадии оптимально добавление бевацизумаба. Бевацизумаб показан в случае наличия после циторедуктивной операции остаточных опухолевых узлов более 1 см (или если циторедуктивная операция не выполнена и не планируется в ближайшем будущем) и во всех случаях при IV стадии. Бевацизумаб используется в дозе 7,5–15 мг/кг в/в с интервалом в 3 недели в течение суммарно 18–22 курсов (или до прогрессирования, если оно наступит раньше), начиная с первого или второго курса химиотерапии.

\*\* Внутривенная химиотерапия используется только при III стадии в случае выполнения первичной циторедуктивной операции с максимальным размером остаточных опухолевых узлов не более 1 см и требует предварительной имплантации внутривенного порта.

В случае если на первом этапе выполнение оптимальной циторедуктивной операции маловероятно, следует начинать лечение с химиотерапии. К таким больным могут относиться больные с плохим соматическим статусом, наличием тяжелой сопутствующей



патологии, а также больные с крайне выраженной распространенностью опухолевого процесса, делающей невозможным выполнение оптимальной циторедукции.

Эти больные нуждаются в выполнении промежуточной циторедуктивной операции в максимально короткие сроки (после 2-3 курсов индукционной химиотерапии). После операции больным проводится дополнительно 3-4 курса химиотерапии по той же схеме.

В случае прогрессирования опухолевого процесса на фоне химиотерапии первой линии (платинорефрактерный рак) возможна попытка назначения монокимиотерапии одним из неплатиновых препаратов (см. табл. 3). Поскольку эффективность химиотерапии в этом случае низка, альтернативой может служить поддерживающая симптоматическая терапия или участие в клинических исследованиях.

Во всех других случаях, в том числе при неполном эффекте проведенного лечения и наличия остаточной опухоли, целесообразно прекратить лечение после проведения шести (максимум восьми) курсов химиотерапии и перейти к проведению динамического наблюдения до признаков прогрессирования заболевания. Поддерживающая терапия за исключением бевацизумаба оказывается неэффективной. Операция «second-look» также не рекомендуется.

## **ПРИНЦИПЫ ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННОГО ПЕРВИЧНОГО ЛЕЧЕНИЯ**

Принципы динамического наблюдения за больными раком яичников после проведенного первичного лечения до конца не определены. Результаты крупного международного исследования MRC OV-05 продемонстрировали отсутствие необходимости тщательного инструментального обследования больных с целью максимально раннего выявления рецидива. Целесообразно начало химиотерапии второй линии при появлении клинических симптомов у больной. Раннее начало химиотерапии второй линии, например, при возникновении маркерного рецидива не увеличивает продолжительность жизни, но ухудшает ее качество в связи с возникновением побочных эффектов. С другой стороны, возможна польза от оптимально выполненных повторных циторедуктивных вмешательств при возникновении рецидива у больных, которым ранее выполнена оптимальная циторедуктивная операция и длительность бесплатинового интервала после окончания химиотерапии у которых составила более 1 года. По этой причине члены рабочей группы предлагают следующий алгоритм наблюдения за больными:

- анализ крови на CA125, осмотр гинеколога и УЗИ брюшной полости и малого таза 1 раз в 3 месяца в течение двух лет, 1 раз в 4 месяца в течение третьего года, далее каждые 6 месяцев;
- углубленное обследование (КТ брюшной полости и малого таза, рентгенография/КТ грудной клетки) показано при росте CA125, появлении жалоб со стороны больной или находок при гинекологическом осмотре или УЗИ.

## Лечение рецидивов рака яичников

Прогрессированием рака яичников является наличие любого из нижеуказанных критериев:

- клинически или радиологически подтвержденное прогрессирование;
- прогрессирование по росту CA125, подтвержденное повторным анализом с интервалом не менее 1 недели, с соблюдением следующих условий:
  - рост CA125 в два раза выше верхней границы нормы, если ранее он находился в пределах нормы;
  - рост CA125 в два раза выше своего наименьшего значения, зарегистрированного во время проводимого лечения, если во время лечения нормализации CA125 не зафиксировано.

Критерии прогрессирования рака яичников НЕ являются абсолютным показанием для начала новой линии химиотерапии, а служат для оценки эффективности предыдущего лечения, например, для оценки длительности бесплатинового интервала. Показанием для химиотерапии второй и последующих линий является рост очагов при наличии жалоб со стороны больной, связанных с прогрессированием опухолевого процесса. Выбор режима химиотерапии основан на длительности бесплатинового интервала, который рассчитывается от даты последнего введения производного платины до даты прогрессирования. Выделяют следующие типы рецидивов:

- платиночувствительный рецидив: длительность бесплатинового интервала превышает 6 месяцев;
- платинорезистентный рецидив: длительность бесплатинового интервала составляет менее 6 месяцев;
- платинорефрактерный рецидив: прогрессирование опухолевого процесса зарегистрировано во время химиотерапии первой линии либо сразу после ее завершения.

При платиночувствительном рецидиве заболевания показано назначение комбинации производного платины (цисплатина или карбоплатина) в сочетании с другим противоопухолевым препаратом, ранее не использованным для лечения данной больной (см. табл. 3). При длительности бесплатинового интервала более 24 месяцев возможно повторное назначение комбинации производного платины и таксанов для лечения рецидива. При длительности бесплатинового интервала от 6 до 12 месяцев возможна монокимиотерапия неплатиновым препаратом или назначение двух неплатиновых препаратов, но это предполагает назначение производного платины в последующем при возникновении второго рецидива.

При длительности бесплатинового интервала менее 6 месяцев, включая случаи платинорефрактерного рака, показано либо симптоматическое лечение, либо попытка монокимиотерапии неплатиновым препаратом (табл. 3).

При использовании в качестве химиотерапии первой линии бестаксановой комбинации включение таксанов в качестве химиотерапии второй линии является

предпочтительным (в комбинации с производными платины при платиночувствительном рецидиве и монокимиотерапии таксанами при платинорезистентном).

Алгоритм назначения лечения при последующих рецидивах заболевания аналогичен вышеописанному.

Отдельные больные с длительностью бесплатинового интервала более 6 месяцев при ограниченной распространенности опухолевого процесса могут рассматриваться как кандидаты для повторных циторедуктивных вмешательств при условии, что первая циторедуктивная операция была выполнена без макроскопически определяемой остаточной опухоли. На эффективность данной стратегии указывают небольшие проспективные и ретроспективные данные, лишенные группы контроля.

**Таблица 3. Допустимые режимы химиотерапии второй и последующих линий (средняя продолжительность химиотерапии второй линии составляет 4-6 курсов)\*.**

| Показания                                                       | Режим химиотерапии                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Бесплатиновый интервал более 6 месяцев                          | <ul style="list-style-type: none"><li>• Цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> или карбоплатин AUC 5-6 в/в в 1-й день 21-дневного курса в сочетании с одним из нижеследующих препаратов:<ul style="list-style-type: none"><li>– паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день 21-дневного курса (или 60-80 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни 21-дневного курса);</li><li>– доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день 21-дневного курса;</li><li>– доксорубин 40-50 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день 21-дневного курса;</li><li>– липосомальный доксорубин 30 мг/м<sup>2</sup> в/в 1-й день 21-дневного курса;</li><li>– гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й, 8-й дни 21-дневного курса;</li><li>– винорельбин 25 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й, 8-й дни 21-дневного курса;</li><li>– этопозид 100 мг внутрь в 1-й – 7-й дни 21-дневного курса;</li><li>– топотекан 0,75 мг/м<sup>2</sup> в/в 1-й – 3-й дни 21-дневного курса.</li></ul></li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Бесплатиновый интервал <6 мес, включая платино-рефрактерный рак | <ul style="list-style-type: none"><li>• Химиотерапия одним из следующих препаратов:<ul style="list-style-type: none"><li>– этопозид 100 мг внутрь в 1-й – 10-й дни 21-дневного курса или 50 мг внутрь в 1-й – 21-й дни 28-дневного курса;</li><li>– доксорубин 50-60 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день 21-дневного курса;</li><li>– винорельбин 25 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й, 8-й дни 21-дневного курса;</li><li>– топотекан 1,25 мг/м<sup>2</sup> 1-й – 5-й дни 21-дневного курса;</li><li>– топотекан- 3,7-4 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни 21-дневного курса;</li><li>– липосомальный доксорубин 40-50 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день 28-дневного курса;</li><li>– гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> 1-й, 8-й, 15-й дни 28-дневного курса;</li><li>– паклитаксел 80 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни 21-дневного курса;</li><li>– доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день 21-дневного курса.</li></ul></li><li>• Метрономная химиотерапия: метотрексат 2,5 мг внутрь 2 раза в день 2 дня в неделю и эндоксан 50 мг внутрь ежедневно без перерыва.</li><li>• Гормонотерапия: летрозол 2,5 мг в сутки внутрь, тамоксифен 40 мг в сутки внутрь, мегестрол 160 мг в сутки внутрь.</li><li>• Симптоматическая терапия.</li></ul> |

\* Добавление бевацизумаба (в дозе 15 мг/кг в/в 1 раз в 3 недели до прогрессирования) к химиотерапии является оптимальной опцией для всех больных с рецидивами рака яичников.

**Лечение отдельных гистологических типов при рецидивах рака яичников**

С учетом сравнительно низкой эффективности химиотерапии при муцинозном и светлоклеточном раке ниже представлены некоторые альтернативные режимы химиотерапии рецидивов для этих гистологических типов:

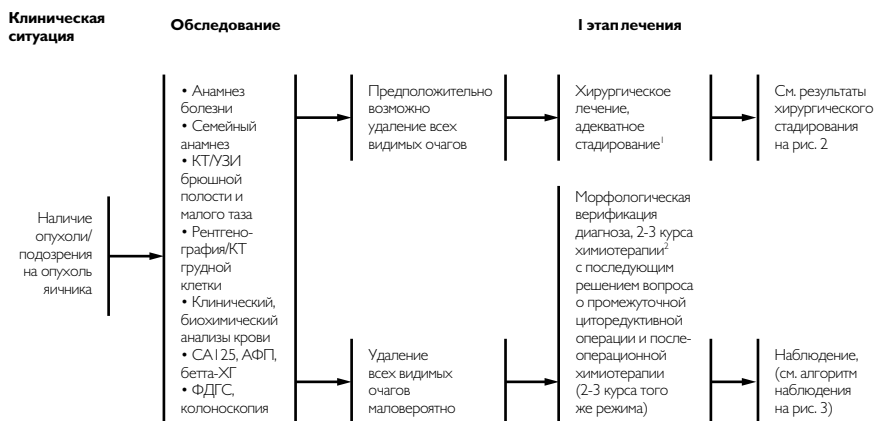
- светлоклеточный рак:
  - иринотекан 60 мг/м<sup>2</sup> в 1-й, 8-й, 15-й дни + цисплатин 60 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день 28-дневного курса;
- муцинозный рак:
  - оксалиплатин 130 мг/м<sup>2</sup> в 1 день + капецитабин 2000 мг/м<sup>2</sup> в 1-й – 14-й дни 21-дневного курса;
  - иринотекан 140 мг/м<sup>2</sup> + митомицин 7 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день 21-дневного курса.

## Лучевая терапия

Рак яичников является чувствительным к лучевой терапии. Однако современные клинические исследования по эффективности лучевой терапии при рецидивах рака яичников практически отсутствуют. Тем не менее, некоторые несерозные гистологические типы, например светлоклеточный, муцинозный или эндометриоидный гистотипы, по некоторым данным, в 90% случаев локализируются в тазу, а метастазирование может быть ограничено регионарными лимфатическими узлами. В условиях резистентности муцинозных и значительной части светлоклеточных карцином к лекарственной терапии применение лучевой терапии на рецидивные очаги и метастазы является целесообразным.

Существует достаточное количество доказательств эффективности паллиативного облучения с частотой объективных эффектов до 85% у больных раком яичников, прогрессирующим после множества линий химиотерапии. Это свидетельствует о целесообразности применения лучевой терапии на прогрессирующие очаги опухоли при отсутствии перспектив лекарственного лечения.

**Рис. 1. Обследование и планирование лечения при первичном раке яичников.**



<sup>1</sup> Аспирация асцита или смыва из брюшной полости для цитологического исследования; удаление или биопсия всех подозрительных на метастазы образований в брюшной полости,

при отсутствии подозрительных образований – взятие биопсий брюшины таза, латеральных каналов, а также биопсии брюшины диафрагмальной области или соскоба; тазовая и забрюшинная лимфаденэктомия, удаление аппендикса при муцинозном раке.

<sup>2</sup> Режимы адъювантной/II линии химиотерапии представлены в тексте рекомендаций и таблице 2.

**Рис. 2. Адъювантная/II линия химиотерапии при раке яичников.**

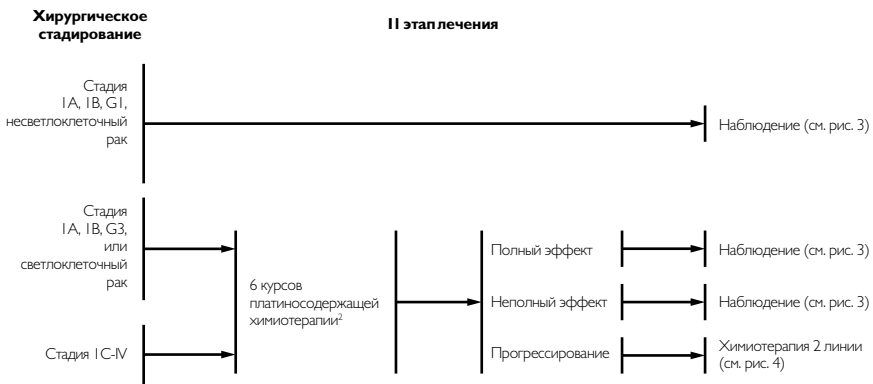


**Рис. 3. Наблюдение больных раком яичников и лечение рецидивов.**

<sup>3</sup> Бесплатиновый интервал рассчитывается от даты последнего введения производного платины до прогрессирования заболевания (маркерного рецидива или появления новых очагов по результатам обследования).

**Рис. 4. Лечение рецидивов рака яичников.**

<sup>4</sup> Режимы химиотерапии второй линии представлены в таблице 3.

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ НЕЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ

**Цитирование:** Хохлова С. В., Давыдова И. Ю., Коломиец Л. А., Кравец О. А., Крикунова Л. И., Кузнецов В. В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению неэпителиальных опухолей яичников // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4, спецвыпуск. – С. 127–138.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2015-4s-127-138

**Ключевые слова:** герминогенные опухоли, СА-125, АФП, в-ХГЧ, синдром Swire, клетки Сертоли-Лейдига, химиотерапия, гормонотерапия.

## ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ

### Герминогенные опухоли:

- дисгерминома;
- недисгерминома (опухоль желточного мешка, эмбриональный рак, хориокарцинома, полиэмбриома, смешанные);
- тератомы (незрелая тератома, зрелая тератома);
- монодермальная тератома и опухоли соматического типа, связанные с тератомами (струмы яичников, нейроэктодермальные опухоли и другие).

### Опухоли стромы полового тяжа и стероидноклеточные опухоли:

- стромальные опухоли яичников: гранулезоклеточные опухоли (взрослый тип, ювенильный тип), опухоли из клеток Сертоли-Лейдига, гонадобластома, опухоль стромы полового тяжа с кольцевидными трубочками, другие;
- стромальные опухоли в чистом виде (фиброма и текома: типичные, клеточные, митотически активные, злокачественные фибросаркомы);
- другие стромальные опухоли (стромальные опухоли яичников с незначительными элементами полового тяжа, склерозирующие стромальные опухоли, перстневидноклеточные стромальные опухоли, мелкокистозные стромальные опухоли, миксома яичника, стромальные опухоли из клеток Лейдига);
- стероидные опухоли (стромальная лютеома из клеток Лейдига, опухоли из стероидных клеток без указания специфики).

**Редкие опухоли:**

- саркома (карциносаркома яичника);
- нейроэндокринные опухоли яичников (мелкоклеточная и крупноклеточная карцинома яичников, карциноид яичника).

## ДИАГНОСТИКА

**Минимальный объем обследований:**

- сбор анамнеза (с учетом семейного анамнеза);
- полное физикальное обследование пациентки;
- осмотр гинеколога (бимануальное ректовагинальное исследование с цитологическим исследованием мазков с шейки матки; целесообразно проведение пункции заднего свода влагалища для верификации диагноза);
- биохимический и общеклинический анализы крови, анализ мочи;
- определение уровня опухолевых маркеров и гормонов (АФП,  $\beta$  – ХГЧ, ЛДГ определяют при подозрении на герминогенные опухоли яичников; ингибин В и мюллеровскую ингибирующую субстанцию следует определять при подозрении на опухоли стромы полового тяжа; тестостерон и эстрадиол может повышаться при опухолях из клеток Сертоли-Лейдига (вирилизация отмечается у 70-85% больных) и других опухолях стромы полового тяжа СА-125 может незначительно повышаться при герминогенных опухолях, карциносаркомах яичников; СА-19,9 и РЭА может незначительно увеличиваться при тератомах яичников);
- рентгенологическое исследование органов грудной клетки;
- УЗИ (абдоминальное и трансвагинальное)/КТ органов брюшной полости и малого таза;
- обследование желудочно-кишечного тракта (эндоскопическое или рентгенологическое).

**Оптимальный объем обследований:**

- МРТ органов брюшной полости и малого таза;
- диагностическая гистероскопия (при УЗИ-признаках гиперплазии эндометрия);
- молодым пациенткам с первичной аменореей необходимо проведение генетического исследования кариотипа с целью исключения дисгенезии гонад (синдрома Swire (XY-генотип) и др.).



## ЛЕЧЕНИЕ

### ОПУХОЛИ СТРОМЫ ПОЛОВОГО ТЯЖА И СТЕРОИДНОКЛЕТОЧНЫЕ ОПУХОЛИ

#### Начальные стадии заболевания

Более 50% опухолей стромы полового тяжа представлены доброкачественными фибромами, и только у 7% больных наблюдаются злокачественные формы опухолей данного типа. Большинство новообразований (60-95%) диагностируют на ранней стадии заболевания. Учитывая то, что при опухолях стромы полового тяжа, как правило, поражается один яичник, а основной контингент заболевших – молодого возраста, преимущество отдается органосохраняющим операциям. Адекватным объемом операции при I стадии в настоящее время считается удаление придатков матки с сохранением контрлатерального яичника и матки. Если контрлатеральный яичник визуальнo не изменен, биопсию выполнять не обязательно. Женщинам в постменопаузе и больным с распространенными стадиями заболевания выполняется лапаротомия, экстирпация матки с придатками, удаление большого сальника, хирургическое стадирование.

При имеющихся УЗИ-признаках гиперплазии эндометрия для исключения рака необходимо выполнять раздельное диагностическое выскабливание матки.

Для опухолей из клеток Сертоли-Лейдига адъювантную химиотерапию следует проводить всем пациентам с низкой степенью дифференцировки опухоли или наличием гетерологичных элементов начиная с I стадии заболевания.

Прогноз при IA стадии опухолей стромы полового тяжа благоприятный, проведение адъювантной терапии нецелесообразно. Послеоперационная химиотерапия показана больным начиная с IC стадии и высоким митотическим индексом в опухоли, а также пациентам с распространенными стадиями заболевания.

**Таблица 1. Оптимальные схемы адъювантной химиотерапии при опухолях стромы полового тяжа и стероидноклеточных опухолях.**

| Схема химиотерапии | Препараты                          | Дозы                                                   | Путь введения     | Дни приема                                          | Периодичность цикла | Число курсов |
|--------------------|------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------|---------------------|--------------|
| ВЕР                | Блеомицин<br>Этопозид<br>Цисплатин | 30 мг<br>100 мг/м <sup>2</sup><br>20 мг/м <sup>2</sup> | в/в<br>в/в<br>в/в | 1-й, 3-й, 5-й дни<br>1-й – 5-й дни<br>1-й – 5-й дни | 21 день             | 4            |
| СР                 | Карбоплатин<br>Паклитаксел         | AUC 6<br>175 мг/м <sup>2</sup>                         | в/в<br>в/в        | 1-й день<br>1 дни                                   | 21 день             | 4            |
| ЕР                 | Этопозид<br>Цисплатин              | 100 мг/м <sup>2</sup><br>20 мг/м <sup>2</sup>          | в/в<br>в/в        | 1-й – 5-й дни<br>1-й – 5-й день                     | 21 день             | 4            |

## Распространенные стадии заболевания и рецидивы при опухолях стромы полового тяжа

Наиболее эффективным методом лечения при опухолях стромы полового тяжа по-прежнему остается хирургический. При распространенных стадиях заболевания и рецидиве выполняются циторедуктивные операции и затем 3-4 курса химиотерапии в режиме ВЕР или 4 курса в режиме карбоплатин/паклитаксел.

Если ранее проводилась химиотерапия по схеме ВЕР, то возможны следующие комбинации: паклитаксел + карбоплатин, альтернативные варианты химиотерапии – циклофосфамид + доксорубин + цисплатин (табл. 2). Есть данные об эффективности гормональной терапии (аналогов лютеинизирующего гормона, тамоксифена, прогестинов и ингибиторов ароматазы) при гранулезоклеточных опухолях ювенильного типа.

Гранулезоклеточные опухоли могут рецидивировать спустя годы, вплоть до 20 лет, что требует длительного наблюдения за больными.

**Таблица 2. Режимы химиотерапии, используемые при распространенных стадиях и при рецидивах опухолей стромы полового тяжа и стероидноклеточных опухолях (если ранее проводился ВЕР).**

| Схема химиотерапии | Препараты                                 | Дозы                                                                    | Путь введения     | Дни приема                            | Периодичность цикла | Число курсов |
|--------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------|---------------------|--------------|
| CP                 | Карбоплатин<br>Паклитаксел                | AUC 6<br>175 мг/м <sup>2</sup>                                          | в/в<br>в/в        | 1-й день<br>1 дни                     | 21 день             | 4-6          |
| CDE                | Циклофосфамид<br>Доксорубин<br>Этопозид   | 1000 мг/м <sup>2</sup><br>45 мг/м <sup>2</sup><br>100 мг/м <sup>2</sup> | в/в<br>в/в<br>в/в | 1-й день<br>1-й день<br>1-й – 3-й дни | 21 день             | 4-6          |
| CAV                | Циклофосфамид<br>Доксорубин<br>Винкристин | 1000 мг/м <sup>2</sup><br>50 мг/м <sup>2</sup><br>1,4 мг/м <sup>2</sup> | в/в<br>в/в<br>в/в | 1-й день<br>1-й день<br>1-й день      | 21 день             | 4-6          |

## ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ (ЗГОЯ) ЯИЧНИКОВ

Злокачественные герминогенные опухоли составляют 5% всех новообразований яичников, при этом частота данных опухолей у лиц молодого возраста превышает 75% всех опухолей яичников. До и после хирургического лечения обязательно определение уровня опухолевых маркеров, патогномоничных для этого заболевания: АФП, ХГЧ и ЛДГ крови. СА 125 не является информативным для ЗГОЯ и его мониторинг не рекомендуется. Стандартом хирургического лечения для злокачественных герминогенных опухолей яичников является удаление придатков матки на стороне поражения даже при распространенных стадиях заболевания.

Клиновидную биопсию контрлатерального яичника проводят только в случае наличия в нем визуальных изменений, поскольку, как правило, при герминогенных опухолях противоположный яичник поражается редко, а удаление части яичника может привести к снижению фертильности.

Исключение составляют:

- женщины в постменопаузе, которым показана экстирпация матки с придатками;
- пациентки с дисгенезией гонад, которым необходимо удаление контрлатерального яичника в виду высокого риска его малигнизации;
- пациентки с дисгерминомой яичников, которым показана биопсия/клиновидная резекция контрлатерального яичника ввиду относительно высокой частоты двустороннего поражения (до 15%).

При распространенном опухолевом процессе показано выполнение циторедуктивных операций с максимальным удалением всех опухолевых узлов и сохранением матки и контрлатерального яичника. Тотальная лимфаденэктомия даже при наличии метастазов в лимфатических узлах не показана. Больным незрелой тератомой G I и дисгерминомой яичников с клинической I стадией заболевания можно выполнять повторное хирургическое вмешательство, если первая операция была выполнена без адекватного стадирования и планируется дальнейшее наблюдение (рис. 2).

Больные с незрелой тератомой G I IA стадии или дисгерминомой IA стадии не нуждаются в проведении адьювантной химиотерапии при условии возможности адекватного наблюдения. Остальным пациентам при отсутствии резидуальной опухоли после хирургического лечения показано проведение 3 курсов адьювантной химиотерапии по схеме BEP. При наличии резидуальной опухоли показано проведение 4 курсов по схеме BEP.

### **Ведение больных ЗГОЯ после химиотерапии**

- Динамическое наблюдение показано:
  - пациенткам с дисгерминомой независимо от размера резидуальной опухоли;
  - больным недисгерминомой при нормализации опухолевых маркеров (АФП, ХГЧ) и размере резидуальной опухоли менее 1 см.

В остальных случаях показано удаление резидуальной опухоли.

- Хирургическое вмешательство позволит исключить:
  - наличие жизнеспособной опухолевой ткани;
  - развитие синдрома «растущей зрелой тератомы»;
  - злокачественную трансформацию незрелой тератомы.

Дальнейшая тактика будет определяться в зависимости от результатов гистологического исследования послеоперационного материала (рис. 2а).

При обнаружении жизнеспособной злокачественной опухоли показано проведение 2 или 4 курсов химиотерапии второй линии по программе TIP в случае радикального или нерадикального вмешательства соответственно.

### Лечение рецидивов ЗГОЯ

Подавляющее большинство случаев прогрессирования заболевания развивается в течение 2 лет после окончания лечения, преимущественно в полости малого таза или в забрюшинных лимфоузлах. Перед началом химиотерапии по поводу рецидива важно исключить синдром «растущей зрелой тератомы» – появление или увеличение в размерах метастазов на фоне снижающихся/нормальных опухолевых маркеров. В данной ситуации показано хирургическое вмешательство – удаление опухолевых узлов или, при невозможности удаления, биопсия. При потенциально резектабельных опухолях даже при повышенных опухолевых маркерах на первом этапе показано хирургическое вмешательство. При невозможности радикального удаления опухоли и повышенных маркерах необходимо начинать химиотерапию второй линии с последующей операцией. Стандартными режимами химиотерапии рецидивов ЗГОЯ являются комбинации на основе ифосфамида (режимы VelP или TIP) (табл. 3.), которые позволяют добиться излечения у 25% больных недисгерминомами яичников.

**Таблица 3. Оптимальные схемы химиотерапии при ЗГОЯ.**

| Схема химиотерапии | Препараты                                      | Дозы                                                                                                 | Путь введения            | Дни приема                                               | Длительность цикла | Показания, число курсов  |
|--------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------|
| BER                | Блеомицин<br>Этопозид<br>Цисплатин             | 30 мг<br>100 мг/м <sup>2</sup><br>20 мг/м <sup>2</sup>                                               | в/в<br>в/в<br>в/в        | 1-й, 3-й, 5-й дни<br>1-й – 5-й дни<br>1-й – 5-й дни      | 21 день            | Первая линия:<br>3 или 4 |
| TIP                | Паклитаксел<br>Цисплатин<br>Ифосфамид<br>Месна | 175 мг/м <sup>2</sup><br>25 мг/м <sup>2</sup><br>1500 мг/м <sup>2</sup><br>400 мг/м <sup>2</sup> × 3 | в/в<br>в/в<br>в/в<br>в/в | 1 дни<br>2-й – 5-й дни<br>2-й – 5-й дни<br>2-й – 5-й дни | 21 день            | Вторая линия:<br>4       |
| VelP               | Винбластин<br>Ифосфамид<br>Цисплатин<br>Месна  | 0,11 мг/кг<br>1200 мг/м <sup>2</sup><br>20 мг/м <sup>2</sup><br>400 мг/м <sup>2</sup> × 3            | в/в<br>в/в<br>в/в<br>в/в | 1-й, 2-й дни<br>1-й – 5-й дни<br>1-5 дни<br>1-5 дни      | 21 день            | Вторая линия:<br>4       |

Если после проведения второй линии химиотерапии определяется остаточная опухоль, показано ее удаление.

В крайне редких случаях возможно проведение послеоперационной лучевой терапии в СОД 36 Гр. Это касается только дисгерминомы в случаях, когда при патоморфологическом исследовании остаточной опухоли обнаруживается жизнеспособная ткань.

Если удаленная остаточная опухоль содержит жизнеспособную злокачественную ткань, включающую элементы недисгерминомы (опухоль желточного мешка, эмбриональный рак, хориокарцинома, полиэмбриома, незрелая тератома, смешанная герминогенная опухоль), то при ее нерадикальном удалении возможно проведение 4 курсов химиотерапии третьей линии (GEMOX, TGO). В случаях, когда опухоль удалена радикально, рекомендовано динамическое наблюдение.

**Таблица 4. Оптимальные режимы химиотерапии третьей линии при герминогенных опухолях.**

| Схема химиотерапии | Препараты                                 | Дозы                                                                   | Путь введения     | Дни приема                               | Длительность цикла | Показания, число курсов |
|--------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------------------------------|--------------------|-------------------------|
| TGO                | Паклитаксел<br>Гемцитабин<br>Оксалиплатин | 80 мг/м <sup>2</sup><br>800 мг/м <sup>2</sup><br>130 мг/м <sup>2</sup> | в/в<br>в/в<br>в/в | 1-й, 8-й дни<br>1-й, 8-й дни<br>1-й дней | 21 день            | 4                       |
| GemOX              | Гемцитабин<br>Оксалиплатин                | 1000 мг/м <sup>2</sup><br>130 мг/м <sup>2</sup>                        | в/в               | 1-й, 8-й дни<br>1-й дней                 | 21 день            | 4                       |

**Наблюдение при герминогенных опухолях яичников**

Наблюдение у больных I стадией, не получавших адъювантного лечения

Наблюдение у больных I–IV стадиями после химиотерапии

| Годы | Интервал между визитами, мес.* |
|------|--------------------------------|
| 1-й  | 1                              |
| 2-й  | 2                              |
| 3-й  | 3                              |
| 4-й  | 4                              |
| 5-й  | 6                              |
| 6+   | 12                             |

| Годы | Интервал между визитами, мес.* |
|------|--------------------------------|
| 1-й  | 2–3                            |
| 2-й  | 2–3                            |
| 3-й  | 4                              |
| 4-й  |                                |
| 5-й  | 6                              |
| 6+   | 12                             |

\* В каждый визит выполняется объективный осмотр, проверяются опухолевые маркеры, проводится УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза.

\* R-графия органов грудной клетки выполняется каждый второй визит.

## РЕДКИЕ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКОВ

### **Нейроэндокринная карцинома яичников (мелкоклеточный и крупноклеточный рак яичников и карциноиды яичников)**

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) отличаются экспрессией одного или нескольких нейроэндокринных маркеров, таких как хромогранин, синаптофизин, нейроспецифическая енолаза.

Мелкоклеточный и крупноклеточный рак яичников характеризуется агрессивным течением, морфологически схож с мелкоклеточным раком легкого. Стандартным хирургическим вмешательством является оптимальная циторедуктивная операция (абдоминальная гистерэктомия с билатеральной сальпингооофарэктимией и оментэктомией) с последующим проведением адъювантной химиотерапии, аналогичной таковой при мелкоклеточном раке легкого. Гиперкальциемический тип мелкоклеточного рака яичников часто сочетается с гиперкальциемией, гипонатриемией и задержкой жидкости.

Карциноиды яичника – это высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли с менее агрессивным течением. Часто карциноиды яичников принимают за метастазы в яичники злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта. Молодым женщинам при одностороннем поражении яичника может быть предложена органосохраняющая операция, в остальных случаях выполняется оптимальная циторедуктивная операция (абдоминальная гистерэктомия с билатеральной сальпингооофарэктимией и оментэктомией). При наличии карциноидного синдрома назначаются аналоги соматостатина.

### **Карциносаркомы яичников**

Это редкий вариант злокачественных новообразований яичников, на долю которых приходится не более 2-4% всех злокачественных опухолей яичников и которые составляют группу новообразований с плохим прогнозом. Важным этапом в диагностике карциносаркомы яичников, подобно карциносаркоме матки, является определение соотношения эпителиального и мезенхимального компонентов в опухолевой ткани. При преобладании эпителиального компонента лечение должно быть аналогичным химиотерапии рака яичников (используются препараты платины и таксаны), а при преобладании мезенхимального компонента – схожим с лечением сарком (в схемы химиотерапии следует включать цисплатин, инфосамид, доксорубин). После циторедуктивной операции (абдоминальная гистерэктомия с билатеральной сальпингооофарэктимией и оментэктомией) в оптимальном объеме (по возможности) всем пациенткам (стадия I-IV) показано проведение 4-6 курсов адъювантной химиотерапии в зависимости от преобладания эпителиального или мезенхимального компонента. В некоторых случаях возможно проведение лучевой терапии. При возникновении рецидива также важна морфологическая верификация, и, в зависимости от преобладающего компонента, планируется режим химиотерапии.

### Динамическое наблюдение при неэпителиальных опухолях яичников (кроме ЗГОЯ)

- Наблюдение гинеколога, сбор анамнеза и жалоб, маркеры 1 раз в 3 месяца в течение первых 2 лет, затем 1 раз в 6 месяцев в течение 3-го, 4-го, 5-го годов и далее ежегодно;
- УЗИ органов малого таза следует проводить каждые 6 месяцев;
- КТ органов малого таза и брюшной полости проводится в соответствии с клиническими показаниями.

Рисунок 1. Первичное обследование пациентки с опухолями яичников.

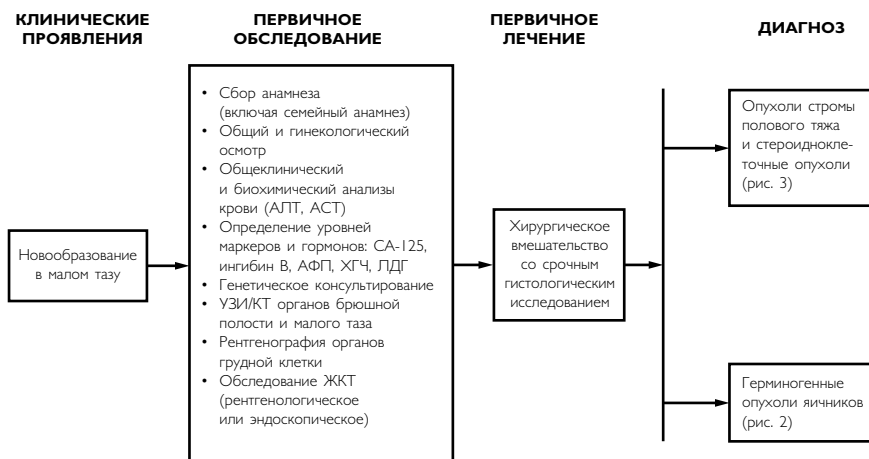


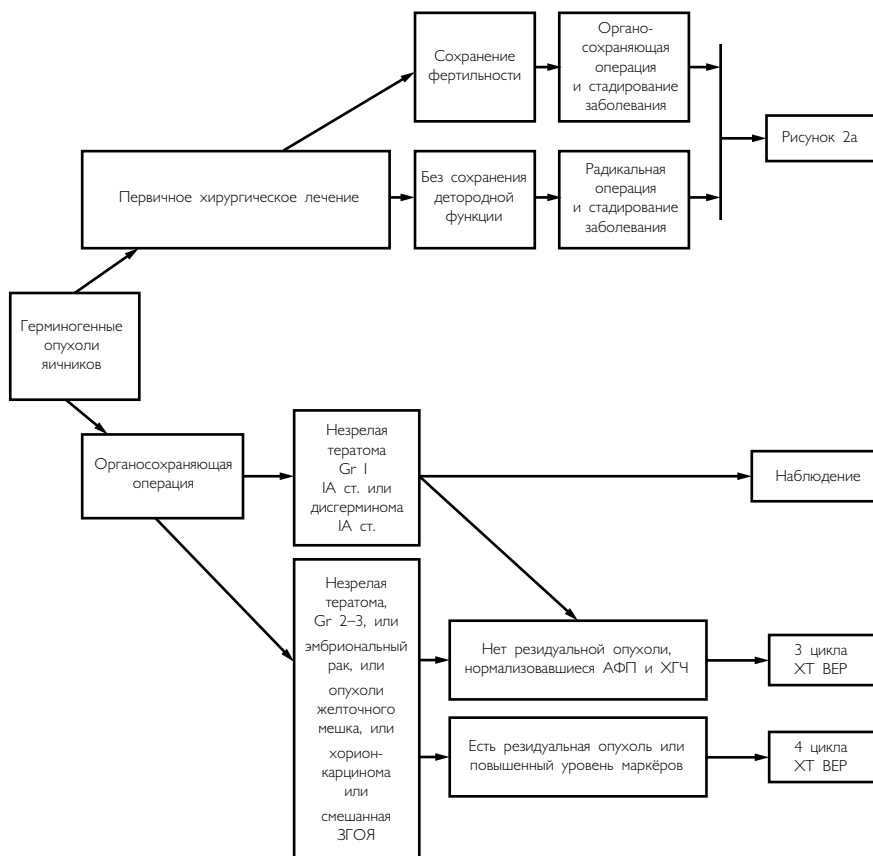
**Рисунок 2. Алгоритм ведения больных с герминогенными опухолями яичников.**



**Рисунок 2а. Тактика ведения больных с герминогенными опухолями яичников (ЗГОЯ) после проведенной химиотерапии.**

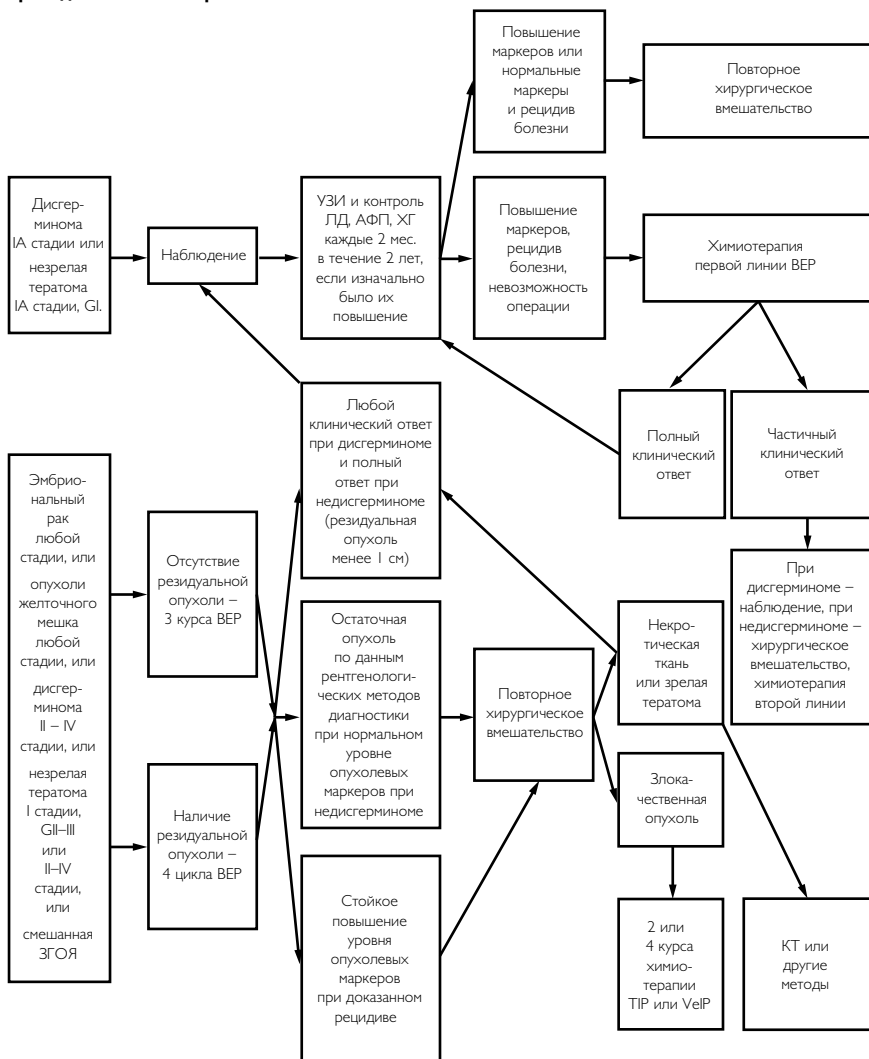
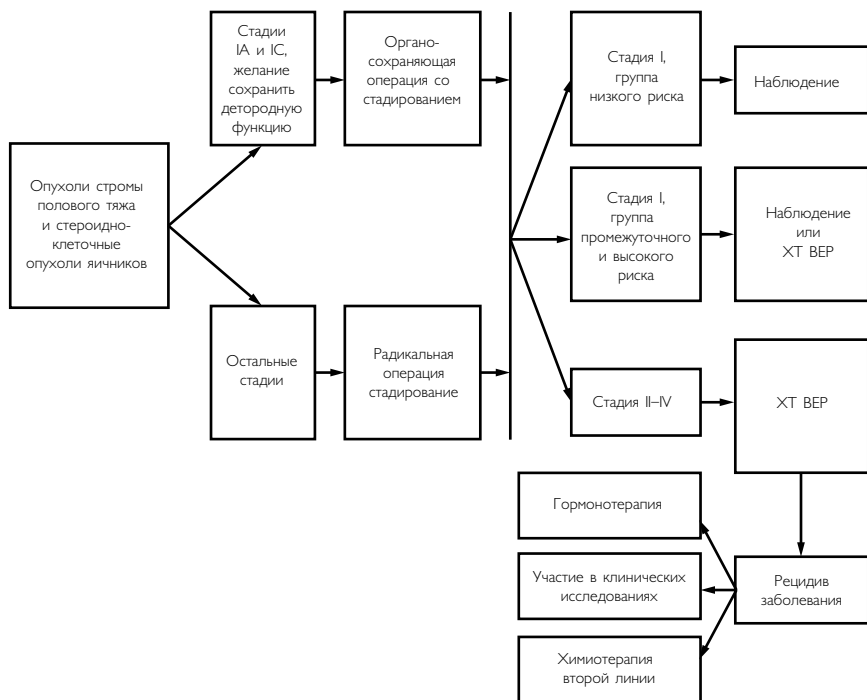


**Рисунок 3. Алгоритм ведения больных с опухолями стромы полового тяжа и стероидноклеточными опухолями.**



# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

**Цитирование:** Хохлова С.В., Давыдова И.Ю., Коломиец Л.А., Кравец О.А., Крикунова Л.И., Кузнецов В.В. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака шейки матки // Злокачественные опухоли. – 2015. – №. 4, спецвыпуск. – С. 139–150.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2015-4s-139-150

**Ключевые слова:** рак шейки матки, вирус папилломы человека, химиотерапия.

Рак шейки матки (РШМ) – одно из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у женщин в мире. Причиной РШМ является вирус папилломы человека (ВПЧ). Онкогенные подтипы ВПЧ 16/18 обнаруживаются у большинства больных РШМ. Основным методом скрининга РШМ является цитологическое исследование мазков по Папаниколау. В настоящее время в развитых странах широко используется тестирование ДНК ВПЧ.

## ДИАГНОСТИКА

### Обязательные процедуры

- Физикальное исследование;
- ректовагинальный осмотр, цитологическое исследование мазков с экто- и эндоцервикса, кольпоскопия, биопсия всех подозрительных участков шейки матки, при необходимости – конизация;
- клинический анализ крови, биохимический анализ крови (показатели функции печени и почек), коагулограмма, общий анализ мочи, ЭКГ;
- определение уровня SCC в сыворотке (при плоскоклеточном раке);
- рентгенография органов грудной клетки;
- цистоскопия;
- ректороманоскопия;
- экскреторная урография;
- УЗИ органов брюшной полости, малого таза, забрюшинного пространства (результаты не влияют на определение стадии, но учитываются при планировании лечения), шейно-надключичные лимфоузлы.

## Оптимальные процедуры

- МРТ органов малого таза (МРТ информативнее КТ при оценке глубины инвазии опухоли; точность определения глубины инвазии с помощью МРТ составляет 71-97%);
- КТ малого таза и забрюшинного пространства (при выявлении метастазов в лимфатических узлах информативность КТ и МРТ одинакова).
- позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), возможно ПЭТ/КТ;
- колоноскопия;
- скintiграфия почек;
- лапароскопическая лимфаденэктомия может быть использована как метод оценки состояния лимфатических узлов в отдельных учреждениях, но не в рутинной практике.

## СТАДИРОВАНИЕ

Диагноз РШМ устанавливается **только** на основании результатов **гистологического исследования**.

РШМ стадируется клинически. Клиническая стадия РШМ устанавливается до начала специальной терапии, что необходимо для выбора метода и составления плана лечения. Клиническая стадия не изменяется вне зависимости от последующих находок. В случаях, когда есть затруднения в точном определении стадии, следует устанавливать более раннюю. Морфологические находки у больных, подвергнутых хирургическому лечению, не изменяют клиническую стадию. Они должны быть отмечены отдельно. Для этой цели подходит номенклатура TNM.

Стадирование производится на основании классификации FIGO (2009 г.) и TNM (7-е издание, 2009 г.).

## Классификация РШМ по стадиям (FIGO) и распространенности опухолевого процесса (TNM)

| TNM              | FIGO                                                                                                |                                                                          |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| TX               | Недостаточно данных для оценки первичной опухоли                                                    |                                                                          |
| T0               | Первичная опухоль не определяется                                                                   |                                                                          |
| Tis <sup>a</sup> | Рак in situ, преинвазивный рак (эти случаи не входят в статистику заболеваемости раком шейки матки) |                                                                          |
| TI               | Стадия I <sup>b</sup>                                                                               | Опухоль ограничена маткой (распространение на тело матки не учитывается) |
| IIa              | IIA                                                                                                 | Диагноз ставится только при гистологическом исследовании                 |

| TNM                                              | FIGO                                                    |                                                                                                                                                                                                                                           |                                  |
|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| T1a1                                             | IA1                                                     | Глубина инвазии не более 3 мм (микроинвазивный рак). Горизонтальное распространение не должно превышать 7 мм, в противном случае опухоль следует относить к стадии IB                                                                     |                                  |
| T1a2                                             | IA2                                                     | Глубина инвазии более 3 мм, но не более 5 мм (измеряется от базальной мембраны поверхностного или железистого эпителия). Горизонтальное распространение не должно превышать 7 мм, в противном случае опухоль следует относить к стадии IB |                                  |
| T1b                                              | IB                                                      | Глубина инвазии более 5 мм                                                                                                                                                                                                                |                                  |
| T1b1                                             | IB1                                                     | Размеры опухоли не более 4 см                                                                                                                                                                                                             |                                  |
| T1b2                                             | IB2                                                     | Размеры опухоли более 4 см                                                                                                                                                                                                                |                                  |
| T2                                               | Стадия II <sup>a</sup>                                  | Опухоль, распространявшаяся за пределы матки, без перехода на стенки таза и поражения нижней трети влагалища                                                                                                                              |                                  |
| T2a                                              | IIA                                                     | Без вовлечения параметрия                                                                                                                                                                                                                 |                                  |
| T2a1                                             | IIA1                                                    | Размеры опухоли не более 4 см                                                                                                                                                                                                             |                                  |
| T2a2                                             | IIA2                                                    | Размеры опухоли более 4 см                                                                                                                                                                                                                |                                  |
| T2b                                              | IIB                                                     | С вовлечением параметрия                                                                                                                                                                                                                  |                                  |
| T3                                               | Стадия III <sup>a</sup>                                 | Опухоль, вовлекающая стенки таза (при ректальном исследовании отсутствует пространство между опухолью и стенкой таза) или нижнюю треть влагалища, а также все случаи рака шейки матки с гидронефрозом и нефункционирующей почкой          |                                  |
| T3a                                              | IIIA                                                    | Вовлечение нижней трети влагалища                                                                                                                                                                                                         |                                  |
| T3b                                              | IIIB                                                    | Распространение на стенку таза или гидронефроз и нефункционирующая почка                                                                                                                                                                  |                                  |
|                                                  | Стадия IV                                               | Опухоль, распространявшаяся за пределы таза или прорастающая слизистую мочевого пузыря или прямой кишки (буллезный отек не позволяет отнести опухоль к стадии IV)                                                                         |                                  |
| T4                                               | IVA <sup>a</sup>                                        | Прорастание мочевого пузыря или прямой кишки                                                                                                                                                                                              |                                  |
| M1                                               | IVB                                                     | Отдаленные метастазы                                                                                                                                                                                                                      |                                  |
| <b>Состояние регионарных лимфатических узлов</b> |                                                         | <b>Отдаленные метастазы</b>                                                                                                                                                                                                               |                                  |
| NX                                               | Недостаточно данных для оценки                          | M0                                                                                                                                                                                                                                        | Отдаленные метастазы отсутствуют |
| N0                                               | Признаков поражения регионарных лимфатических узлов нет | M1 <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                           | Имеются отдаленные метастазы     |
| N1                                               | Метастазы в регионарных лимфатических узлах             |                                                                                                                                                                                                                                           |                                  |

<sup>a</sup> В классификации FIGO стадию 0 (Tis) не применяют.

<sup>b</sup> Стадии IA1 и IA2 диагностируют на основании результатов гистологического исследования операционных препаратов преимущественно после конизации шейки матки. При конизации

должна быть удалена вся измененная влагалищная часть шейки матки. Если опухоль определяется макроскопически, то следует относить ее к стадии T1b. Глубина инвазии определяется от базальной мембраны, независимо от того, исходит опухоль из поверхностного эпителия или из железистого. Выявление опухолевых эмболов в сосудах не меняет стадию, но должно быть отражено в заключении гистологического исследования, поскольку может повлиять на тактику лечения. Распространение на тело матки не учитывается, поскольку переход опухоли на тело матки до операции выявить очень трудно.

<sup>a</sup> При вовлечении параметрия стадия III диагностируется тогда, когда инфильтрат в параметрии имеет узловую форму и доходит до стенки таза. В остальных случаях диагностируется стадия IIb. Следует подчеркнуть, что при гинекологическом исследовании судить о природе инфильтрата (воспалительный или опухолевый) невозможно.

<sup>r</sup> При гидронефрозе и нефункционирующей почке, обусловленных сдавлением мочеточника опухолью, диагностируют стадию III.

<sup>А</sup> Инвазия в слизистую оболочку мочевого пузыря или прямой кишки должна быть подтверждена результатами биопсии.

<sup>e</sup> Включая метастазы в паховых, поясничных лимфатических узлах, а так же на брюшине, за исключением серозных оболочек органов малого таза. Исключены метастазы во влагалище, серозные оболочки малого таза и придатки.

У 70-80% больных инвазивным РШМ диагностируется плоскоклеточный рак, 10-20% – аденокарцинома и у 10% – низкодифференцированный рак. Другие гистологические типы злокачественных опухолей шейки матки составляют не более 1%.

## **МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ШЕЙКИ МАТКИ (ВОЗ, 2014)**

### **Плоскоклеточный рак, NOS:**

- ороговевающий;
- неороговевающий;
- базалоидный;
- веррукозный;
- кондиломатозный;
- папиллярный;
- лимфоэпителиальный;
- плоскоклеточно-переходноклеточный;

### **Дисплазия шейки матки:**

- плоскоклеточная метаплазия;
- кандилома;
- плоскоклеточная папиллома;
- переходноклеточная метаплазия.

**Аденокарцинома in situ;****Аденокарцинома:**

- эндоцервикальная аденокарцинома, обычный тип
- муцинозная, NOS
  - желудочного типа;
  - кишечного типа;
  - перстневидноклеточная;
- виллогландулярная;
- эндометриоидная;
- светлоклеточная;
- серозная (папиллярная серозная);
- мезонефральная;
- аденокарцинома смешанная с нейроэндокринной карциномой.

**Другие эпителиальные опухоли:**

- железисто-плоскоклеточная карцинома;
- стекловидноклеточная карцинома;
- аденокистозная карцинома;
- аденобазальная карцинома;
- недифференцированная карцинома.

**Нейроэндокринные опухоли:**

- высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль
  - карциноид;
  - атипичный карциноид.
- Низкодифференцированная нейроэндокринная карцинома;
- мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома;
- крупноклеточный нейроэндокринная карцинома;

**Мезенхимальные опухоли:**

- лейомиосаркома;
- рабдомиосаркома;
- злокачественная опухоль оболочки периферического нерва;
- альвеолярная саркома мягких тканей;
- ангиосаркома;
- злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов;
- рабдомиома.

**Другие саркомы:**

- липосаркома;
- недифференцированная эндоцервикальная саркома;
- опухоль Вильмса.

**Смешанные эпителиальные и мезенхимальные опухоли:**

- карциносаркома (злокачественная мюллеровская смешанная опухоль, метастатический рак);
- аденосаркома;
- аденомиома;
- карциносаркома.

**Меланоцитарные опухоли:**

- меланома;
- голубой невус.

**Герминогенные опухоли:**

- опухоль желточного мешка.

**Лимфоидные и миелоидные опухоли:**

- лимфомы;
- миелоидные неоплазии.

**Метастатические опухоли.**

## ЛЕЧЕНИЕ

Выбор метода лечения РШМ определяется индивидуально и зависит от распространенности процесса и тяжести сопутствующей соматической патологии.

### CIN III

При тяжелой дисплазии (CIN III) и внутриэпителиальном РШМ (pак in situ) выполняется конизация шейки матки с последующим выскабливанием оставшейся части цервикального канала и, по показаниям, полости матки. При гистологическом подтверждении диагноза приведенный объем хирургического вмешательства считается адекватным.

### Микроинвазивная карцинома

Критериями, которые позволяют диагностировать микроинвазивный РШМ, являются глубина инвазии и ее распространенность. Выполнения только биопсии шейки матки, как правило, бывает недостаточно. Адекватным минимальным хирургическим вмешательством, позволяющим диагностировать микроинвазию опухоли в строму шейки матки, является конизация шейки матки.

### IA I стадия (инвазия $\leq 3$ мм; горизонтальное распространение $\leq 7$ мм)

Опухолевые эмболы в лимфатических и кровеносных сосудах не меняют стадию заболевания. Адекватным объемом хирургического вмешательства при РШМ IA I стадии является конизация шейки матки с последующим выскабливанием оставшейся



части цервикального канала и, по показаниям, полости матки при отсутствии опухоли в краях резекции и соскобе из оставшейся части цервикального канала. Если в краях резекции шейки матки или в соскобе из оставшейся части цервикального канала обнаруживаются дисплазия или клетки рака, риск остаточной опухоли достаточно высокий, и, прежде чем определять дальнейшую тактику лечения, необходимо провести повторную конизацию. Это нужно для уточнения степени поражения шейки матки и определения объема последующей операции. Если при глубине инвазии опухоли в строуму до 3 мм обнаруживаются раковые эмболы в кровеносных или лимфатических сосудах, возрастает риск метастатического поражения регионарных лимфатических узлов (до 15%). В этом случае больной следует выполнить модифицированную расширенную экстирпацию матки с придатками (или без придатков) (операция II типа).

### **IA2 стадия (инвазия > 3 и ≤ 5 мм; горизонтальное распространение ≤ 7 мм)**

- При РШМ IA2 стадии показано выполнение модифицированной расширенной экстирпации матки (II тип).
- При противопоказаниях к хирургическому лечению может проводиться лучевая терапия (ЛТ).
- При необходимости сохранить детородную функцию у больной РШМ IA2 стадии FIGO считает возможным выполнить широкую конизацию шейки матки с экстраперитонеальной или лапароскопической тазовой лимфаденэктомией либо расширенную трахелэктомию (тип II).

### **IB I и IIA I стадии (опухоль < 4 см)**

- Показана расширенная экстирпация матки (операция III типа) или ЛТ/химиолучевая терапия по радикальной программе.
- Применение комбинации хирургического лечения с ЛТ достоверно увеличивает частоту осложнений.
- При наличии метастазов в тазовых лимфатических узлах обязательно выполняется поясничная лимфодиссекция.

**Группа высокого риска прогрессирования:** при наличии одного из факторов высокого риска прогрессирования после расширенной экстирпации матки III типа (метастазы в лимфатических узлах, поражение параметриев или опухоль в краях резекции влагалища) показано проведение адъювантной химиолучевой терапии (ЛТ + еженедельное введение цисплатина в дозе 40 мг/м<sup>2</sup> на протяжении лучевой терапии).

**Группа промежуточного риска прогрессирования:** при отсутствии факторов высокого риска прогрессирования после расширенной экстирпации матки III типа, но при наличии как минимум двух из трех факторов (инвазия опухоли более

чем на 1/3 толщины миометрия шейки матки; инвазия опухолью лимфатических и кровеносных сосудов; большой размер первичной опухоли ( $\geq 4$  см)) показано проведение адъювантной ЛТ.

**Группа низкого риска прогрессирования:** при отсутствии факторов высокого риска прогрессирования после расширенной экстирпации матки III типа, но при наличии одного из трех факторов (инвазия опухоли более чем на 1/3 толщины миометрия шейки матки; инвазия опухолью лимфатических и кровеносных сосудов; большой размер первичной опухоли ( $\geq 4$  см)) адъювантное лечение не показано.

- С целью сохранения фертильности возможно выполнение расширенной трахелэктомии (III тип).
- При невозможности проведения хирургического лечения по медицинским показаниям или по выбору пациентки возможно проведение ЛТ/химиолучевой терапии по радикальной программе.

### **IB2 и IIA2 стадии (опухоль > 4 см)**

Возможны несколько вариантов лечения.

- Расширенная экстирпация матки (операция III типа). При наличии метастазов в тазовых лимфатических узлах обязательно выполняется поясничная лимфодиссекция. Адъювантное лечение проводится по тем же принципам, что и при IB1 и IIA1 стадиях РШМ (см. выше).
- Химиолучевое лечение (ЛТ + еженедельное введение цисплатина в дозе 40 мг/м<sup>2</sup> на протяжении лучевой терапии). Проведение адъювантной гистерэктомии после химиолучевой терапии не рекомендовано.
- Неоадъювантная химиотерапия (ХТ) с последующей расширенной экстирпацией матки III типа. Адъювантное лечение проводится по тем же принципам, что и при IB1 и IIA1 стадиях РШМ (см. выше).

### **IIВ – IVA стадии**

- Стандартом является проведение химиолучевого лечения (ЛТ + еженедельное введение цисплатина в дозе 40 мг/м<sup>2</sup> на протяжении лучевой терапии). Перед ЛТ, при необходимости, выполняется КТ/МРТ брюшной полости и малого таза, ПЭТ-КТ для оценки распространенности процесса.
- Ряд авторов допускают возможность проведения хирургического вмешательства при РШМ IIВ стадии. Это позволяет избежать поздних осложнений ЛТ и химиолучевого лечения у пациенток, не имеющих факторов неблагоприятного прогноза (таких как метастазы в лимфатических узлах, поражение параметриев и др.). У молодых пациенток можно сохранить функцию яичников и эластичность влагалища. При наличии метастазов в лимфатических узлах у молодых пациенток

производится транспозиция яичников из зоны облучения. Кроме того, удаление первичной опухоли предотвращает возникновение радиорезистентности первичной опухоли. Недостатками выполнения операции на первом этапе является риск осложнений, связанный с комбинированным или комплексным лечением пациенток.

- В случае метастатического поражения тазовых и/или поясничных лимфатических узлов возможно выполнение экстраперитонеальной лимаденэктомии с последующим проведением химиолучевой терапии по радикальной программе. При поражении поясничных лимфатических узлов облучение проводится расширенным полем.
- Химиолучевая терапия по радикальной программе должна проводиться не более 6-7 недель, в адекватных дозах (85–90 Гр на т. А, 55–60 Гр на т. В). Увеличение продолжительности химиолучевой терапии снижает выживаемость больных.
- Роль адъювантной ХТ после химиолучевого лечения по радикальной программе не ясна. Только одно исследование указывает на значительное преимущество использования адъювантной химиотерапии после химиолучевого лечения по радикальной программе. Пациентки со IIB2 – IV стадиями РШМ получали цисплатин 40 мг/м<sup>2</sup> + гемцитабин 125 мг/м<sup>2</sup> еженедельно на фоне ЛТ по радикальной программе и 2 курса адъювантной ХТ после окончания ЛТ (цисплатин 50 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> в 1-й, 8-й дни с интервалом в 3 недели). У пациенток, получавших адъювантную ХТ, отмечалось достоверное улучшение как выживаемости без прогрессирования, так и общей выживаемости.
- Эффективность проведения неоадъювантной ХТ перед операцией изучается.
- Проведение неоадъювантной ХТ с поледующей ЛТ не улучшает выживаемость по сравнению с проведением только ЛТ.
- У части больных без перехода опухоли на стенку таза альтернативой химиолучевому лечению может служить экзентерация малого таза (особенно при наличии свищей). Выполнение этого вмешательства возможно первичным больным РШМ IVA стадии и больным с центральным рецидивом, вовлекающим мочевой пузырь и/или прямую кишку, не переходящим на стенку таза, при отсутствии диссеминации по брюшине и отдаленных метастазов. Чаще выполняется тотальная экзентерация малого таза (включающая удаление мочевого пузыря, матки, влагалища и прямой кишки). В редких случаях операция может быть ограничена передней экзентерацией (удаление мочевого пузыря, матки, влагалища) или задней экзентерацией (удаление матки, влагалища и прямой кишки).
- При наличии триады симптомов: односторонний отек нижней конечности, ишиалгия и блок мочеоточника, когда в большинстве случаев диагностируется переход опухоли на стенку таза, хирургическое лечение не показано. Таким больным возможно проведение паллиативного лечения.

## IVB стадия

Для пациенток с отдаленными метастазами вариантом лечения является системная платиносодержащая химиотерапия, возможна монотерапия цисплатином (см. системная химиотерапия).

## Прогрессирование РШМ

У пациенток с рецидивом в малом тазу (без отдаленных метастазов), которым ранее проведена ЛТ, возможно проведение:

- системной химиотерапии;
- экзентерации малого таза;
- симптоматической терапии.

У пациенток с рецидивом в малом тазу (без отдаленных метастазов), которым ранее не проводилась ЛТ, возможно проведение:

- химиолучевой терапии;
- экзентерации малого таза.

Прогрессирование заболевания (наличие отдаленных метастазов) у пациенток с прогрессированием РШМ, которые получали химиолучевую терапию как первичное лечение, монотерапия цисплатином менее эффективна, чем комбинация цитостатиков (см. системная химиотерапия).

## Режимы химиотерапии

**Системная химиотерапия первой линии** (до 6 циклов или до прогрессирования).

В неоадьювантном режиме используются те же режимы (2-3 курса).

Минимальный объем:

- цисплатин 50 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 21 день, до 6 курсов, или
- цисплатин 50 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день + 5-фторурацил 500 мг/м<sup>2</sup> в 1-й – 3-й дни с интервалом в 21 день, до 6 курсов.

Оптимальный объем:

- паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> + цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день с интервалом 3 недели, или
- паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> + карбоплатин AUC 5-6 в 1-й день с интервалом 3 недели, или
- цисплатин 50 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день + топотекан 0,75 мг/м<sup>2</sup> в 1-й – 3-й дни с интервалом 3 недели, или
- цисплатин 50 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день + ифосфамид 5000 мг/м<sup>2</sup> 24-часовая инфузия с месной 400 мг/м<sup>2</sup> 3 раза в день в 1-й день каждые 3 недели, или
- цисплатин 50 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> в 1-й, 8-й дни с интервалом 3 недели, или

- цисплатин 40 мг/м<sup>2</sup> в 1-й, 8-й дни + иринотекан 60 мг/м<sup>2</sup> в 1-й, 8-й дни с интервалом 3 недели.

При невозможности применения препаратов платины возможно назначение неплатиновых комбинаций, которые продемонстрировали схожую эффективность с комбинациями на основании препаратов платины.

- Паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день + топотекан 0,75 мг/м<sup>2</sup> в 1-й – 3-й дни с интервалом 3 недели.

Возможно добавление бевацизумаба 15 мг/кг с интервалом 3 недели вместе с химиотерапией до прогрессирования заболевания (по последним данным, показано достоверное улучшение отдаленных результатов лечения при добавлении бевацизумаба как к платиносодержащим комбинациям, так и к неплатиновым комбинациям).

**Системная химиотерапия второй линии** (проводят до прогрессирования или до возникновения непереносимой токсичности)

Минимальный объем:

- митомицин – 7,5 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 6 недель или
- иринотекан 125 мг/м<sup>2</sup> в 1-й, 8-й, 15-й дни с интервалом 3 недели.

Оптимальный объем:

- гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> в 1-й, 8-й, 15-й дни с интервалом 3 недели, или
- доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> с интервалом 3 недели, или
- капецитабин 2500 мг/м<sup>2</sup> в 1-й – 14-й дни с интервалом 3 недели.

## Лучевая терапия

**Послеоперационная сочетанная лучевая терапия** (выполняется через 21-28 дней после операции)

### • Дистанционная лучевая терапия

#### **Ложе первичной опухоли**

- Конвенциональная лучевая терапия СОД = 40 Гр (КТ 2-2,5 D).
- Конформная лучевая терапия СОД – 40-50 Гр (КТ или МРТ, 3 D, ускоритель электронов с МЛК).

#### **Регионарные лимфатические узлы (т. т. В)**

- Конвенциональная лучевая терапия СОД – 40 – 50 Гр (КТ 2-2,5 D)
- Конформная лучевая терапия СОД – 40-50 Гр (КТ или МРТ, 3 D, ускоритель электронов с МЛК).

### • Внутрисполостная лучевая терапия (на брахитерапевтических аппаратах): HDR (192 J<sub>r</sub>, 60 Co).

- Лучевая терапия на культю влагалища РОД 3-5 Гр. 2-3 раза в неделю, СОД – 21-25 Гр.

### **Сочетанная лучевая терапия по радикальной программе**

- **Дистанционная лучевая терапия**
  - Конвенциональная лучевая терапия РОД – 2 Гр, СОД – 30-40 Гр с последующим локальным облучением области параметральной клетчатки и тазовых лимфатических узлов СОД – 12-20 Гр (КТ 2-2,5 D).
  - Конформная лучевая терапия СОД – 50 Гр (ускоритель электронов с МЛК) малого таза и зон регионарного метастазирования.
- **Внутриполостная лучевая терапия** (на брахитерапевтических аппаратах): HDR (192 Ir, 60 Co).
  - РОД 7-7,5 Гр в т. А 1 раз в неделю СОД – 40-49 Гр.
  - Суммарные дозы от курса сочетанной лучевой терапии: в т. А – 80-82 Гр, в т.В – 60 Гр.

### **НАБЛЮДЕНИЕ**

- Гинекологический осмотр и взятие мазков на цитологическое исследование, УЗИ брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства, определение уровня SCC (при плоскоклеточном раке) каждые 3 месяца в течение первых 2 лет, каждые 6 месяцев в течение 3-го – 4-го года, затем ежегодно.
- Рентгенография органов грудной клетки ежегодно.
- КТ/МРТ по показаниям.

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА ТЕЛА МАТКИ

**Цитирование:** Хохлова С. В., Давыдова И. Ю., Коломиец Л. А., Кравец О. А., Крикунова Л. И., Кузнецов В. В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака тела матки // Злокачественные опухоли. – 2015. – №. 4, спецвыпуск. – С. 151–161.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2015-4s-151-161

**Ключевые слова:** рак тела матки, синдром Линча, химиотерапия, CA-125, гормонотерапия.

Рак тела матки (РТМ) – самая часто встречающаяся злокачественная опухоль женских половых органов в развитых странах и вторая по частоте после рака шейки матки злокачественная опухоль женских половых органов в мире. Выделяют два патогенетических типа РТМ.

**I тип** (более частый). Заболевание развивается обычно в более молодом возрасте на фоне длительной гиперэстрогении и гиперплазии эндометрия. У больных РТМ I патогенетического типа часто наблюдаются ожирение, сахарный диабет или гипертоническая болезнь, возможны эстрогенсекретирующие опухоли яичников или синдром склерокистозных яичников. Опухоли I патогенетического варианта, как правило, высокодифференцированные, имеют более благоприятный прогноз. Характерна высокая эффективность прогестагенов.

**II тип.** Опухоли эндометрия обычно низкодифференцированные, имеют менее благоприятный прогноз. Прогестагены малоэффективны. Опухоли II патогенетического типа возникают в более позднем возрасте, в отсутствие гиперэстрогении, на фоне атрофии эндометрия.

Примерно у 80% больных РТМ диагностируют эндометриоидную аденокарциному. Примерно в 5% случаев РТМ ассоциирован с наследственными синдромами, в частности с синдромом Линча.

## ДИАГНОСТИКА

### Минимальный объем обследования

- Физикальное, в том числе гинекологическое, исследование;
- аспирационная биопсия эндометрия или раздельное диагностическое выскабливание матки;
- УЗИ брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства;

- общий анализ и биохимическое исследование крови, общий анализ мочи, коагулограмма, ЭКГ;
- рентгенография органов грудной клетки;
- определение уровня СА-I25 в сыворотке.

При необходимости выполняют:

- гистероскопию;
- кольпоскопию;
- цистоскопию;
- ректороманоскопию;
- экскреторную урографию;
- сцинтиграфию костей.

### Оптимальный объем обследования

- МРТ малого таза (МРТ информативнее КТ при оценке глубины инвазии и перехода опухоли на шейку матки; точность определения глубины инвазии с помощью МРТ составляет 71-97%);
- КТ малого таза и забрюшинного пространства (при выявлении метастазов в лимфатических узлах информативность КТ и МРТ одинакова);
- позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ).

Диагноз устанавливают при аспирационной биопсии эндометрия, раздельном диагностическом выскабливании матки с гистероскопией или без нее на основании гистологического заключения с обязательным указанием **гистологического типа и степени дифференцировки опухоли**. Морфологическая классификация РТМ представлена ниже.

## СТАДИРОВАНИЕ

Стадию РТМ определяют по результатам интраоперационной ревизии и результатов послеоперационного гистологического исследования с помощью классификации TNM (UICC, 7-й пересмотр, 2009 г.) или FIGO (2009 г.) (табл. I).

### Морфологическая классификация эпителиальных опухолей тела матки (ВОЗ, 2014 г.).

- Эндометриальная карцинома
  - Вариант с плоскоклеточной метаплазией
  - Виллогландулярный вариант
  - Секреторный вариант
- Муцинозная аденокарцинома
- Серозная эндометриальная интраэпителиальная карцинома
- Серозная карцинома



- Нейроэндокринные опухоли
  - Высокодифференцированная опухоль
    - Карциноидная опухоль
  - Низкодифференцированная карцинома
    - Мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома
    - Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома
- Светлоклеточная карцинома
- Смешанная аденокарцинома
- Переходноклеточный рак
- Недифференцированный рак
- Дедифференцированная карцинома

#### Другие

- Смешанные эпителиальные и мезенхимальные опухоли
  - Аденосаркома
  - Карциносаркома

**Таблица 1. Стадии PTM по системе TNM (UICC, 7-й пересмотр, 2009 г.) и классификации FIGO (2009 г.).**

| TNM | FIGO                   | Описание                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| TX  |                        | Невозможно оценить состояние первичной опухоли                                                                                                                                                                                                                |
| T0  |                        | Первичная опухоль отсутствует                                                                                                                                                                                                                                 |
| Tis |                        | Rak in situ                                                                                                                                                                                                                                                   |
| T1a | IA                     | Опухоль в пределах эндометрия или опухоль с инвазией менее половины толщины миометрия                                                                                                                                                                         |
| T1b | IB                     | Опухоль с инвазией более половины толщины миометрия                                                                                                                                                                                                           |
| T2  | II                     | Опухоль распространяется на строму шейки матки, но не выходит за пределы матки                                                                                                                                                                                |
| T3a | IIIA                   | Прорастание серозной оболочки матки, поражение маточных труб или яичников (непосредственный переход опухоли или метастазы)                                                                                                                                    |
| T3b | IIIB                   | Поражение влагалища или параметриев (непосредственный переход опухоли или метастазы)                                                                                                                                                                          |
| T4  | IVA                    | Прорастание слизистой оболочки мочевого пузыря или прямой кишки                                                                                                                                                                                               |
| NX  |                        | Оценить состояние регионарных лимфатических узлов невозможно                                                                                                                                                                                                  |
| N0  |                        | Метастазов в регионарных лимфатических узлах (тазовых или поясничных) нет                                                                                                                                                                                     |
| NI  | IIIC<br>IIIC1<br>IIIC2 | Метастазы в регионарных лимфатических узлах (тазовых или поясничных)<br>Метастазы в тазовых лимфатических узлах<br>Метастазы в поясничных лимфатических узлах                                                                                                 |
| M0  |                        | Отдаленных метастазов нет                                                                                                                                                                                                                                     |
| M1  | IVB                    | Отдаленные метастазы (в том числе метастазы в паховых лимфатических узлах и лимфатических узлах в пределах брюшной полости, кроме тазовых или поясничных лимфатических узлов; за исключением метастазов во влагалище, в придатках матки и по тазовой брюшине) |

## ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Основным фактором, определяющим прогноз РТМ, является стадия заболевания. Прогрессирование возникает примерно у 25% больных РТМ ранних стадий, а выживаемость больных РТМ почти не отличается от выживаемости больных раком яичников аналогичных стадий. К другим неблагоприятным прогностическим факторам при РТМ относятся пожилой возраст, неблагоприятный гистологический тип и низкая степень дифференцировки опухоли, глубокая инвазия миометрия, распространение опухоли на перешеек или шейку матки, опухолевые эмболы в кровеносных и лимфатических сосудах, метастазы в яичниках и лимфатических узлах, диссеминация по брюшине, большие размеры опухоли, низкое содержание рецепторов прогестерона и эстрогенов в опухоли, наличие опухолевых клеток в смывах из брюшной полости, анеуплоидия опухоли, экспрессия отдельных онкогенов и некоторые другие.

## ЛЕЧЕНИЕ

Наиболее эффективным методом лечения РТМ независимо от стадии следует считать хирургический как самостоятельно, так и в комбинации с другими методами. Хирургическое вмешательство может выполняться лапаротомным, лапароскопическим или лапароскопически-ассистированным влагалищным доступом при условии того, что доступ обеспечивает решение задач, стоящих перед хирургическим вмешательством у данной больной, в том числе при необходимости выполнение тазовой и поясничной лимфаденэктомии. При абсолютных противопоказаниях к хирургическому лечению проводят лучевую терапию (ЛТ) по радикальной программе.

### Лечение РТМ I стадии

Лечение начинают с хирургического вмешательства. Предоперационную ЛТ не проводят. Выполняют экстрафасциальную экстирпацию матки с придатками (предварительно получают смывы из брюшной полости) и биопсию всех выявленных при ревизии живота, малого таза и забрюшинного пространства объемных образований. При серозном, светлоклеточном РТМ и карциносаркоме, а также при обнаружении во время операции метастазов в яичниках, когда высок риск имплантационного метастазирования, показано удаление большого сальника. При выявлении макроскопически увеличенных регионарных лимфатических узлов показана тазовая и поясничная лимфаденэктомия, поскольку удаление макрометастазов в лимфатических узлах повышает выживаемость больных РТМ. Однако метастатически измененные лимфатические узлы оказываются увеличенными на момент операции менее чем у 10-40% больных РТМ. Несмотря на то, что определение стадии РТМ требует морфологической оценки состояния лимфатических узлов обеих регионарных зон, до сих пор в мире существуют три подхода к выполнению лимфаденэктомии при РТМ I стадии:

- отказ от лимфаденэктомии;
- выполнение тазовой лимфаденэктомии по показаниям, а поясничной – только при обнаружении метастазов в тазовых лимфатических узлах, метастазов в яичниках, распространении опухоли за пределы тела матки, а также при светлоклеточном, серозном, плоскоклеточном, недифференцированном РТМ и карциносаркоме; показаниями к тазовой лимфаденэктомии в этом случае могут служить:
  - низкодифференцированный РТМ;
  - инвазия миометрия более чем на половину его толщины;
  - размеры опухоли более 2 см;
- выполнение тазовой и поясничной лимфаденэктомии практически всем больным РТМ I стадии (исключение могут составлять большие высоко- или умереннодифференцированным РТМ IA стадии без инвазии миометрия).

Следует подчеркнуть, что тактика хирургического лечения РТМ I стадии определяет тактику последующей адъювантной ЛТ. Показания к адъювантной дистанционной ЛТ определяются в первую очередь факторами риска лимфогенного метастазирования РТМ, которые полностью нивелируются при выполнении адекватной лимфаденэктомии. Несмотря на то, что ни одно из опубликованных на сегодняшний день рандомизированных исследований тазовой лимфаденэктомии при РТМ не продемонстрировало повышение выживаемости при ее выполнении, регионарная лимфаденэктомия при РТМ решает следующие задачи: уточнение стадии, повышение выживаемости больных с метастазами в лимфатических узлах, определение тактики дальнейшего лечения.

Единого мнения о тактике послеоперационного лечения больных РТМ, у которых выявлены только опухолевые клетки в смывах из брюшной полости, нет.

Показания к адъювантному лечению эндометриоидного РТМ I стадии представлены в табл. 3 и 4.

### **Лечение РТМ II стадии**

Примерно у 30% больных РТМ II стадии имеются метастазы в тазовых лимфатических узлах. Риск поражения поясничных лимфатических узлов, яичников и диссеминации по брюшине при II клинической стадии РТМ выше, чем при I стадии. Метод выбора – хирургическое вмешательство на I этапе в объеме экстирпации матки с придатками с тазовой и поясничной лимфаденэктомией с последующим адъювантным лечением. Вопрос о необходимости удаления параметриев (выполнения расширенной экстирпации матки II или III типа) при РТМ II стадии остается открытым и должен решаться индивидуально в зависимости от интраоперационных находок.

Показания к адъювантному лечению эндометриоидного РТМ II стадии представлены в табл. 3 и 4.

## Адювантное лечение РТМ I-II стадий

Адювантная гормонотерапия при РТМ ранних стадий неэффективна. По данным 26-го Ежегодного отчета о результатах лечения злокачественных опухолей женских половых органов FIGO, адъювантная ЛТ не улучшает выживаемость больных высоко- и умереннодифференцированным эндометриоидным РТМ IA и IB морфологических стадий. ЛТ проводят в соответствии с рекомендациям ESTRO. При серозном и светлоклеточном РТМ показана адъювантная ХТ комбинацией паклитаксела и карбоплатина (см. ниже), которую при необходимости дополняют ЛТ, чаще внутриматочной.

## Минимальный объем

Минимальный объем адъювантного лечения больных РТМ I-II стадий представлен в табл. 3. Он не подразумевает выполнение регионарной лимфаденэктомии.

**Таблица 3. Тактика лечения больных эндометриоидного РТМ I-II стадий, которым была выполнена экстирпация матки с придатками без лимфаденэктомии.**

| Стадия (FIGO, 2009 г.)   | Степень дифференцировки                                        |                                            |                                                                |                                            |                                                       |                                            |
|--------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
|                          | Высокая                                                        |                                            | Умеренная                                                      |                                            | Низкая                                                |                                            |
| IA без инвазии миометрия | Наблюдение                                                     |                                            | Наблюдение                                                     |                                            | ЛУ – : ВЛТ                                            | ЛУ+: повторное хирургическое вмешательство |
| IA с инвазией миометрия  | ЛУ – : наблюдение; при наличии факторов риска – ВЛТa или ДОМТб | ЛУ+: повторное хирургическое вмешательство | ЛУ – : наблюдение; при наличии факторов риска – ВЛТa или ДОМТб | ЛУ+: повторное хирургическое вмешательство | ЛУ – : ДОМТ; при наличии факторов риска – ДОМТ + ВЛТa | ЛУ+: повторное хирургическое вмешательство |
| IB                       | ЛУ – : ДОМТ; при наличии факторов риска – ДОМТ + ВЛТa          | ЛУ+: повторное хирургическое вмешательство | ЛУ – : ДОМТ; при наличии факторов риска – ДОМТ + ВЛТa          | ЛУ+: повторное хирургическое вмешательство | ЛУ – : ДОМТ; при наличии факторов риска – ДОМТ + ВЛТa | ЛУ+: повторное хирургическое вмешательство |
| II                       | ЛУ – : ДОМТ + ВЛТ                                              | ЛУ+: повторное хирургическое вмешательство | ЛУ – : ДОМТ + ВЛТ                                              | ЛУ+: повторное хирургическое вмешательство | ЛУ – : ДОМТ + ВЛТ                                     | ЛУ+: повторное хирургическое вмешательство |

ВЛТ – внутриматочная ЛТ, ДОМТ – дистанционное облучение малого таза; ДОПЛУ – дистанционное облучение поясничных лимфатических узлов; ЛУ+ – признаки поражения регионарных лимфатических узлов по данным методов визуализации; ЛУ– – признаков поражения регионарных лимфатических узлов по данным методов визуализации нет.

а Факторы риска, являющиеся показанием для проведения ВЛТ: переход на внутренний маточный зев, поражение желез канала шейки матки.

б Факторы риска, являющиеся показанием для проведения ДОМТ: опухолевые эмболы в лимфатических щелях.

### Оптимальный объем

Оптимальный объем адъювантного лечения больных эндометриоидного РТМ I-II стадий представлен в табл. 4. Он подразумевает полноценное определение морфологической/хирургической стадии, т. е. выполнение регионарной лимфаденэктомии.

**Таблица 4. Тактика лечения больных РТМ I-II стадий при условии полноценного определения морфологической/хирургической стадии<sup>а</sup>.**

| Стадия<br>(FIGO, 2009 г.)            | Степень дифференцировки                      |                                              |                                                           |
|--------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
|                                      | Высокая                                      | Умеренная                                    | Низкая                                                    |
| IA без инвазии миометрия             | Наблюдение                                   | Наблюдение                                   | Наблюдение; при наличии факторов риска <sup>б</sup> – ВЛТ |
| IA с инвазией миометрия              | Наблюдение; при наличии факторов риска – ВЛТ | Наблюдение; при наличии факторов риска – ВЛТ | ВЛТ                                                       |
| IB                                   | ВЛТ                                          | ВЛТ                                          | ВЛТ или ДОМТ                                              |
| Поражение цервикальных желез         | ВЛТ                                          | ВЛТ                                          | ВЛТ                                                       |
| II, инвазия стромы шейки матки < 50% | ВЛТ                                          | ВЛТ                                          | ВЛТ                                                       |
| II, инвазия стромы шейки матки > 50% | ДОМТ                                         | ДОМТ                                         | ДОМТ                                                      |

ВЛТ – внутриматочная ЛТ; ДОМТ – дистанционное облучение малого таза

а Основаны на рекомендациях Мемориального онкологического центра Слоуна и Кеттеринга.

б Факторы риска: возраст старше 60 лет и опухолевые эмболы в лимфатических щелях.

### Лечение РТМ III-IV стадий

План лечения определяется индивидуально.

- Лечение, как правило, начинают с операции. Она позволяет уточнить распространение опухоли и выполнить циторедукцию. Эффективность циторедуктивных вмешательств с последующей химиотерапией (ХТ) при РТМ доказана в рандомизи-

рованных исследованиях. Операция на I этапе обязательна, если при обследовании выявляется объемное образование в области придатков матки.

- Результаты комбинированного или комплексного лечения РТМ III стадии лучше, чем результаты сочетанной ЛТ.
- Лечение РТМ IV стадии обычно комплексное и включает операцию, ЛТ и химиотерапию (ХТ). В очень редких случаях в отсутствие отдаленных метастазов возможно выполнение экзентерации малого таза.
- При необходимости сочетания ХТ и ЛТ наиболее эффективной, по данным ретроспективных исследований, является схема, подразумевающая назначение нескольких курсов ХТ, затем проведение ЛТ и затем продолжение ХТ.

### **Лечение прогрессирования заболевания**

Тактика лечения зависит от локализации и срока прогрессирования, облучения данной зоны в анамнезе, гистологического типа опухоли.

- При рецидиве в культе влагалища или одиночном метастазе во влагалище без предшествующей ЛТ возможна сочетанная ЛТ или удаление опухоли с последующей сочетанной ЛТ.
- При рецидиве в культе влагалища после внутриматочной ЛТ возможно удаление опухоли с последующей дистанционной ЛТ.
- При рецидиве в культе влагалища после сочетанной ЛТ возможно удаление опухоли с последующей ХТ или гормонотерапией прогестагенами. Последняя целесообразна только при эндометриоидном РТМ, экспрессирующем рецепторы стероидных гормонов. Следует помнить о низкой эффективности системного лекарственного лечения при прогрессировании в облученной зоне.
- При регионарных метастазах возможна ЛТ или лимфаденэктомия с последующей ЛТ. Возможно дополнительное проведение системного лекарственного лечения.
- При солитарных поздних отдаленных метастазах РТМ целесообразно рассмотреть возможность хирургического лечения. При отдаленных метастазах высокодифференцированного РТМ, а также при небольших отдаленных метастазах эндометриоидного РТМ, экспрессирующего рецепторы стероидных гормонов, в отсутствие клинических проявлений возможна ГТ (при последующем прогрессировании показана ХТ). При отдаленных метастазах умеренно- и низкодифференцированного РТМ, больших отдаленных метастазах, а также при наличии клинических проявлений целесообразна ХТ, при необходимости в сочетании с паллиативной ЛТ. При дальнейшем прогрессировании показана паллиативная помощь или включение в клинические испытания новых цитостатиков или таргетных препаратов.

## Лекарственное лечение

### Неoadъювантное/адъювантное лечение (обычно 3 курса)

Минимальный объем

- Доксорубин – 60 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день и цисплатин – 75 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день каждые 3 недели.

Оптимальный объем

- Паклитаксел – 175 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день и карбоплатин – AUC 5-7 в 1-й день каждые 3 недели.

### Системное лечение, I линия

(проводится до прогрессирования или возникновения непереносимой токсичности)

Минимальный объем

- Доксорубин – 60 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день и цисплатин – 75 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день каждые 3 недели.

Оптимальный объем

- Паклитаксел – 175 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день и карбоплатин – AUC 5-7 в 1-й день каждые 3 недели.
- Трехкомпонентная комбинация паклитаксела с цисплатином и доксорубицином не показала преимуществ перед комбинацией паклитаксела с карбоплатином (GOG-209).
- Ифосфамид – 1,6 мг/м<sup>2</sup> в 1-й – 3-й дни + паклитаксел – 135 мг/м<sup>2</sup> в 3-й день каждые 3 недели (возможно использование при карциносаркомах матки).
- Гормонотерапия (при отдаленных метастазах высокодифференцированного РТМ, а также при небольших отдаленных метастазах в отсутствие клинических проявлений; целесообразна только при эндометриоидном РТМ, экспрессирующем рецепторы стероидных гормонов):
  - медроксипрогестерона ацетат, 200-400 мг/сут внутрь;
  - мегестрола ацетат, 160 мг/сут внутрь;
  - тамоксифен – 20 мг внутрь 2 раза в сутки.

### Системное лечение, II линия

Прогрессирование РТМ после ХТ I линии в большинстве случаев свидетельствует о резистентности опухоли к ХТ.

Минимальный объем

- Ифосфамид – 1,2 г/м<sup>2</sup> с 1-го по 5-й дни каждые 4 недели.
- Топотекан – 1,25 мг/м<sup>2</sup> с 1-го по 5-й дни каждые 3 недели.
- Оксалиплатин – 130 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 недели.

Оптимальный объем

- Пегилированный липосомальный доксорубин – 50-40 мг/м<sup>2</sup> каждые 4 недели.
- Доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> с интервалом 3 недели

**Карциносаркомы матки** в настоящее время относят к РТМ, подчеркивая тем самым эпителиальное происхождение этого злокачественного новообразования. Стадии определяют по классификации, разработанной для РТМ. Тактика лечения карциносаркомы матки не отличается от тактики лечения РТМ прогностически неблагоприятных гистологических типов. Имеются данные о том, что лимфаденэктомия при карциносаркоме матки не только позволяет уточнить стадию, но и повышает выживаемость больных.

### Лучевая терапия

(выполняется через 14-21 день после операции)

#### Послеоперационная сочетанная лучевая терапия

- **Дистанционная лучевая терапия**

- Ложе удаленной опухоли**

- Конвенциональная лучевая терапия + регионарные зоны метастазирования СОД = 40 Гр (КТ 2-2,5 D).
  - Конформная лучевая терапия СОД – 40-50 Гр (ускоритель электронов с МЛК).

- **Внутриполостная лучевая терапия** (на брахитерапевтических аппаратах): HDR (192 Jp, 60 Co).

- Лучевая терапия на культю влагалища РОД – 3,5-5,5 Гр. 2-3 раза в неделю, СОД – 21-27,5 Гр.

#### Сочетанная лучевая терапия в самостоятельном плане

(выполняется при противопоказаниях к операции)

- **Дистанционная лучевая терапия**

- Конвенциональная лучевая терапия малого таза и регионарные зоны метастазирования РОД – 2 Гр, СОД – 30-40 Гр с последующим локальным облучением области параметральной клетчатки и тазовых лимфатических узлов СОД – 12-20 Гр (КТ 2-2,5 D).
  - Конформная лучевая терапия СОД – 40-50 Гр (ускоритель электронов с МЛК) малого таза и зон регионарного метастазирования.

- **Внутриполостная лучевая терапия** (на брахитерапевтических аппаратах): HDR (192 Jp, 60 Co).

- РОД 7-7,5 Гр в т.А 1 раз в неделю СОД – 28-30 Гр.
  - Суммарные дозы от курса сочетанной лучевой терапии: в т.А – 80-82 Гр, в т.В – 60 Гр.



## НАБЛЮДЕНИЕ

- Физикальное исследование, в том числе гинекологический осмотр, каждые 3 месяца в течение 3 лет, затем каждые 6 месяцев в течение еще 2 лет.
- Цитологическое исследование мазков из культи влагалища каждые 3 месяца в течение 3 лет, затем каждые 6 месяцев в течение еще 2 лет.
- Рентгенография органов грудной клетки 1 раз в год.
- У больных серозным РТМ, РТМ поздних стадий, а также при исходно повышенном уровне СА-125 в сыворотке – определение уровня СА-125 перед каждым посещением врача.

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

**Цитирование:** Демидов Л. В., Булавина И. С., Гладков О. А., Зинькевич М. В., Марочко А. Ю., Новик А. В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4, спецвыпуск. – С. 162–170.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2015-4s-162-170

**Ключевые слова:** меланома кожи, мутация гена BRAF, химиотерапия, таргетная терапия.

## ДИАГНОСТИКА

Обязательное обследование:

- физикальный осмотр, тщательное исследование кожных покровов и видимых слизистых, пальпация периферических лимфатических узлов;
- дерматоскопия может быть использована с целью дифференциальной диагностики специалистами, имеющими соответствующую квалификацию и опыт интерпретации полученных данных;
- рентгенография органов грудной клетки в прямой и боковой проекции (флюорография недопустима!);
- УЗИ периферических лимфоузлов, органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза.

Дополнительные методы (при наличии показаний):

- КТ органов грудной полости;
- КТ/МРТ органов брюшной полости с в/в контрастированием;
- КТ/МРТ головного мозга с в/в контрастированием;
- радиоизотопное исследование костей скелета;
- ПЭТ или ПЭТ/КТ для выявления отдаленных метастазов (начиная с III стадии).

## СТАНДАРТЫ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

Морфологическое подтверждение диагноза «меланома» является обязательным.

### Стандарт гистологического исследования первичной опухоли:

- определение максимальной толщины опухоли в мм по Бреслоу;
- определение уровня инвазии по Кларку;

- указание о наличии или отсутствии изъязвления первичной опухоли;
- определение митотического индекса (количество митозов на 1 мм<sup>2</sup> при толщине опухоли до 1 мм включительно;
- наличие транзиторных или сателлитных метастазов;
- нейротропизм;
- десмоплазия;
- оценка краев резекции на наличие опухолевых клеток.

### **Стандарт гистологического исследования метастазов меланомы в регионарные лимфоузлы:**

- количество удаленных лимфатических узлов;
- количество пораженных лимфатических узлов;
- характер поражения лимфатических узлов:
  - частичное поражение (количество лимфатических узлов);
  - полное поражение (количество лимфатических узлов);
  - прорастание капсулы (количество лимфатических узлов).

### **Выполнение молекулярно-генетического исследования опухоли на наличие BRAF-мутации рекомендуется, начиная с III стадии.**

Определение мутаций BRAF V600 в опухолевой ткани должно проводиться только в сертифицированных лабораториях.

## **СТАДИРОВАНИЕ**

В настоящее время стадирование меланомы кожи (МК) проводится согласно TNM/UICC (7-ое изданию Классификации злокачественных опухолей 2009 года)

## **ЛЕЧЕНИЕ**

### **Лечение локальных стадий заболевания (I-II)**

Радикальное иссечение первичной опухоли в пределах здоровых тканей является обязательным этапом лечения локальной меланомы кожи.

- Выбор хирургического отступа формируется на основании результатов морфологического исследования, а именно толщины опухоли. В настоящее время общепринятыми отступами для уже установленной стадии являются следующие:
  - 0,5 см для меланомы in situ;
  - 1,0 см при толщине опухоли по Breslow 1-2 мм;
  - 2,0 см при толщине опухоли > 2 мм.
- Модифицированные варианты резекции возможны для сохранения функции при меланоме кожи пальцев или кожи ушной раковины.

- Для определения толщины опухоли возможно на первом этапе использование эксцизионной биопсии пигментного образования с отступом не более 0,5 см. В случае подтверждения диагноза МК рубец после биопсии иссекается с большим отступом в сроки 1-3 недели.
- Если эксцизионная биопсия не проводится из-за очевидности диагноза, отступы от видимых краев опухоли никогда не следует расширять более чем на 3 см, так как без точных знаний микростадии это будет приводить к излишним манипуляциям, связанным с закрытием п/о раны (например, различным видам сложной пластики).
- Не рекомендуется рутинное выполнение профилактической лимфаденэктомии или проведение предоперационной лучевой терапии на регионарные лимфатические узлы.
- Биопсия сторожевого лимфатического узла (БСПУ) с последующей регионарной лимфаденэктомией при его поражении является необходимой процедурой при толщине опухоли  $> 1,5$  мм, проводимой только в специализированных учреждениях.
- В отсутствие возможности выполнения БСПУ следует максимально тщательно исследовать регионарные лимфоузлы, используя УЗИ для навигации на подозрительный лимфатический узел с последующей тонкоигольной пункцией и цитологическим исследованием.
- В настоящее время разработаны подходы к адъювантной терапии больных меланомой кожи высокого риска метастазирования. При проведении лечения следует руководствоваться рекомендациями, приведенными в Приложении I (при отсутствии противопоказаний).
- В рутинной практике не рекомендуется использовать с профилактической целью химиотерапию.

### **Лечение меланомы кожи III стадии**

#### **Обязательное лечение:**

- адекватное иссечение первичной опухоли (если не было выполнено ранее);
- регионарная лимфаденэктомия должна выполняться всем пациентам;
- адъювантную иммунотерапию меланомы кожи следует проводить больным согласно рекомендациям, приведенным в Приложении I (при отсутствии противопоказаний);
- приоритетным является участие пациентов в клинических исследованиях;
- проведение химиотерапии в адъювантном режиме не рекомендовано.

С целью снижения частоты локальных рецидивов (без влияния на общую выживаемость) возможно проведение профилактической послеоперационной лучевой терапии с воздействием на зону удаленных регионарных лимфоузлов при их массивном поражении, характеризующимся:

- вовлечением в опухолевый процесс 4 и более лимфатических узлов;
- прорастанием метастаза за пределы капсулы лимфатического узла;
- размерами пораженного лимфатического узла более 3 см.

### Лечение рецидивов заболевания

После оценки распространения опухолевого процесса проводится соответствующее лечение (см. Алгоритмы диагностики и лечения).

### Лечение меланомы кожи IV стадии и нерезектабельной меланомы кожи III стадии

Обязательное лечение

При выборе метода лечения приоритетным является участие пациентов в клинических исследованиях. На практике для первой линии терапии диссеминированной меланомы кожи могут быть использованы следующие стандартные режимы.

| Схема терапии | Препарат                               | Доза                   | Путь введения | Дни приема     | Длительность цикла, дни, режим                  |
|---------------|----------------------------------------|------------------------|---------------|----------------|-------------------------------------------------|
| Монотерапия   | Дакарбазин                             | 1000 мг/м <sup>2</sup> | в/в           | 1-й            | 21-28                                           |
| Монотерапия   | Дакарбазин                             | 250 мг/м <sup>2</sup>  | в/в           | 1-й – 5-й      | 21-28                                           |
| Монотерапия   | Темозоломид                            | 200 мг/м <sup>2</sup>  | р.о. или в/в  | 1-й – 5-й      | 28                                              |
| Монотерапия   | Фотемустин                             | 100 мг/м <sup>2</sup>  | в/в           | 1-й, 8-й, 15-й | Далее интервал 5 недель, и затем каждые 21 день |
| Монотерапия   | Арабино-пиранозилметил нитрозомочевина | 500 мг/м <sup>2</sup>  | в/в           | 1-й – 3-й      | 21                                              |

Пациентам, имеющим в опухоли активирующую мутацию BRAF V600, целесообразно назначение препаратов из группы ингибиторов BRAF-киназ: вемурафениба или дабрафениба. Лечение проводится до прогрессирования заболевания или развития выраженных токсических явлений.

- Схема приема вемурафениба: 960 мг 2 раза в день ежедневно.
- Схема приема дабрафениба: 150 мг 2 раза в день ежедневно.

В рандомизированных исследованиях эти препараты продемонстрировали значительно более высокую частоту объективных ответов и статистически значимое преимущество в отношении общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования заболевания в сравнении с дакарбазином. Учитывая особый профиль нежелательных эффектов этих препаратов, в частности риск развития плоскоклеточного рака и других опухолей, лечение должно проводиться под контролем специалистов, имеющих опыт работы с этими препаратами. При подозрении на развитие плоскоклеточного рака или кератоакантомы необходимо их хирургическое удаление с последующим гистологическим исследованием, при этом терапия

ингибиторами BRAF может быть продолжена без перерыва в лечении и/или без редукции дозы препарата.

Препарат траметиниб, относящийся к группе ингибиторов MEK, также показал преимущество над стандартной химиотерапией у пациентов с мутацией гена BRAF. Однако использование его в монорежиме не рекомендуется в связи с более низкой эффективностью по сравнению с ингибиторами BRAF. В то же время одновременное назначение ингибитора BRAF и ингибитора MEK приводит к улучшению непосредственных и отдаленных результатов лечения в сравнении с монорежимами этих препаратов. Следует отметить, что комбинация двух препаратов снижает частоту кожной токсичности и вероятность развития на фоне лечения плоскоклеточного рака.

Для пациентов, в опухоли которых мутация BRAF не обнаружена, проведение химиотерапии остается вариантом стандартного лечения.

При медленно прогрессирующей метастатической и/или местнораспространенной меланоме (чаще всего это M1a – M1b стадии) у пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни не менее 12-24 недель при отсутствии противопоказаний, независимо от статуса мутации BRAF, возможно использование препарата ипилимумаб<sup>1</sup> после прогрессирования болезни на фоне стандартной терапии или в случае ее непереносимости. Ипилимумаб является ингибитором антигена 4 цитотоксического Т-лимфоцита (CTLA 4) и относится к категории иммуно-онкологических препаратов. Ипилимумаб используется в дозе 3 мг/кг в/в капельно каждые 21 день, всего 4 введения (объединенный анализ данных продемонстрировал 17%-ный показатель 7-летней общей выживаемости среди всех пациентов с метастатической и/или местнораспространенной формой меланомы, получавших ипилимумаб).

При **метастатическом** поражении головного мозга могут быть рекомендованы следующие методы лечения:

- хирургическое удаление единичных очагов в головном мозге ± профилактическое облучение головного мозга;
- проведение стереотаксической радиохирургии/радиотерапии при единичных очагах с размерами, не превышающими 3-4 см;
- вемурафениб 960 мг перорально 2 раза в день (при наличии BRAF-мутации);
- дабрафениб 150 мг перорально 2 раза в день (при наличии BRAF-мутации);
- темозоломид 150 мг/м<sup>2</sup> в 1-й – 5-й дни 28-дневного цикла, если ранее пациенту проводилась химиотерапия, и в дозе 200 мг/м<sup>2</sup> в том же режиме, если химиотерапия проводится впервые;
- или лечение производными нитрозомочевины (ломустин, кармустин, арабинопиранозилметил нитрозомочевина, фотемустин).

<sup>1</sup> Только после регистрации препарата на территории Российской Федерации (ожидается в конце 2015 года).

Учитывая, что при поражении головного мозга лекарственное лечение обладает более низкой эффективностью, чем при экстракраниальном поражении, для пациентов с единичными метастазами в головном мозге целесообразно рассмотреть вопрос о проведении хирургического или радиохирургического лечения.

### **Возможная терапия**

- Хирургическое удаление метастазов может быть проведено в отдельных случаях у больных с хорошим соматическим статусом и изолированным опухолевым поражением. Также возможно удаление оставшихся опухолевых очагов при эффективности системной терапии.
- Радиохирургическое лечение.
- Возможности паллиативной лучевой терапии рассматриваются при наличии поражения головного мозга или при симптомном поражении костей, мягких тканей и лимфоузлов.
- Для пациентов с особым типом изолированного метастазирования в виде поражения кожи и/или мягких тканей конечности может быть рекомендован метод изолированной перфузии конечности, который выполняется в специализированных центрах (ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина, ФГБУ НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова МЗ РФ).
- Проведение полихимиотерапии с включением дакарбазина, цисплатина, винкаалкалоидов, препаратов нитрозомочевины может увеличить частоту объективных ответов, но не приводит к увеличению времени до прогрессирования или выживаемости больных. При этом полихимиотерапия может быть использована у отдельных больных при наличии симптомных метастазов и при статусе ECOG  $\leq 2$ . Применение химиоиммунотерапии (сочетание дакарбазина, цисплатина, винкаалкалоидов, препаратов нитрозомочевины с интерфероном-альфа и/или интерлейкином-2) сопровождается значительным увеличением частоты объективных ответов на лечение, увеличением времени до прогрессирования, но не продолжительности жизни больных. Ввиду токсичности данное лечение должно проводиться в специализированных центрах у отдельных больных.

### **НАБЛЮДЕНИЕ**

На сегодняшний день нет единого мнения относительно частоты и интенсивности наблюдения за больными с меланомой кожи. Всем больным рекомендуется избегать солнечных ожогов, проводить регулярное самообследование и своевременно обращаться к врачу при выявлении каких-либо изменений. Основываясь на рисках возникновения прогрессирования болезни, рекомендуется следующий график обследований.

**Наблюдение за больными с очень низким риском прогрессирования заболевания (стадия 0)**

Рекомендованы ежегодные физикальные осмотры с тщательной оценкой состояния кожных покровов.

**Больные с низким риском прогрессирования (I-IIA стадии)**

Рекомендованы физикальные осмотры с тщательной оценкой состояния кожных покровов и периферических лимфатических узлов каждые 6 мес. в течение 5 лет, затем ежегодно. Проведение инструментального обследования только по показаниям.

**Больные с высоким риском прогрессирования заболевания (IIB – III стадии и IV стадия после удаления солитарных метастазов)**

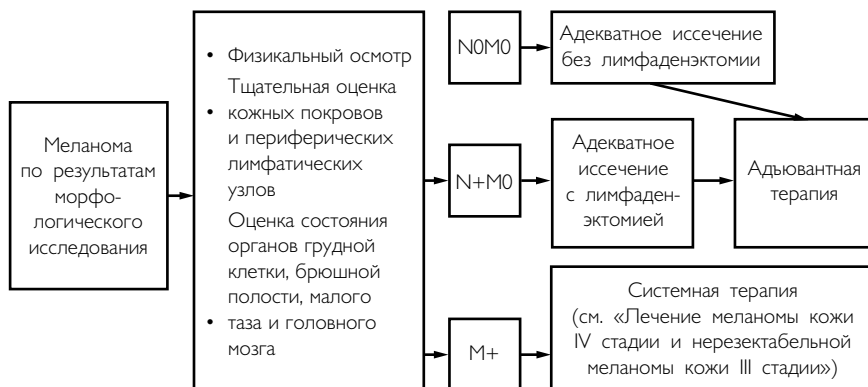
Наблюдение за данной группой больных, не имеющих клинических признаков заболевания, рекомендовано не реже 1 раза в 3 мес. в течение 2 лет, затем каждые 6 мес. в течение 3 лет, затем ежегодно. Обследование включает в себя:

- физикальные осмотры с тщательной оценкой состояния кожных покровов и периферических лимфатических узлов;
- инструментальное обследование (РГ ОГК, УЗИ органов брюшной полости, периферических и отдаленных лимфоузлов); по показаниям: КТ органов грудной клетки, КТ/МРТ органов брюшной полости;
- у пациентов с впервые выявленными отдаленными метастазами рекомендовано выполнение КТ или МРТ головного мозга с в/в контрастированием для исключения метастатического поражения головного мозга.



## АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

### Алгоритм первичного обследования и лечения



### Диагностика и лечение рецидивов заболевания



**Приложение I. Рекомендации по адъювантному лечению меланомы кожи  
Российского экспертного совета по меланоме кожи.**

| Ста-<br>дия | TNM                  | Риск          | Рекомендуемое адъювантное лечение**                                                                                                                                        |
|-------------|----------------------|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IA          | T1a                  | низкий        | Адъювантное лечение не рекомендуется в связи со степенью риска                                                                                                             |
| IB          | T1b                  |               |                                                                                                                                                                            |
| IIA         | T2a                  |               |                                                                                                                                                                            |
|             | T2b                  |               |                                                                                                                                                                            |
|             | T3a                  |               |                                                                                                                                                                            |
| IIB         | T3b                  | Промежуточный | А. ИФН альфа 3-5 млн Ед п/к × 3 р/нед. × 12 мес.<br>В. ИФН альфа 20 млн Ед/м <sup>2</sup> в/в в дни 1-5 × 4 нед.,<br>далее 10 млн Ед/м <sup>2</sup> п/к 3 р/нед. × 11 мес. |
|             | T4a                  |               |                                                                                                                                                                            |
| IIC         | T4b                  | Высокий       | А. ИФН альфа 20 млн Ед/м <sup>2</sup> в/в в дни 1-5 × 4 нед.,<br>далее 10 млн Ед/м <sup>2</sup> п/к 3 р/нед. × 11 мес.<br>В. ИФН альфа 3-5 млн Ед п/к × 3 р/нед. × 12 мес. |
| IIIA        | N1a – N2a, при T1–4a | Промежуточный | А. ИФН альфа 3-5 млн Ед п/к × 3 р/нед. × 12 мес.<br>В. ИФН альфа 20 млн Ед/м <sup>2</sup> в/в в дни 1-5 × 4 нед.,<br>далее 10 млн Ед/м <sup>2</sup> п/к 3 р/нед. × 11 мес. |
| IIIB        | N1a и N2a при T1–4b  | Высокий       | А. ИФН альфа 20 млн Ед/м <sup>2</sup> в/в в дни 1-5 × 4 нед.,<br>далее 10 млн Ед/м <sup>2</sup> п/к 3 р/нед. × 11 мес.<br>В. ИФН альфа 3-5 млн п/к Ед × 3 р/нед. × 12 мес. |
|             | N1b – N2b при T1–4a  |               |                                                                                                                                                                            |
| IIIC        | N1b – N2b при T1–4b  |               |                                                                                                                                                                            |
|             | N3                   |               |                                                                                                                                                                            |
| IV          | M1a-c                | Сверхвысокий  | Эффективность адъювантного лечения не доказана                                                                                                                             |

\* Порядок расположения режимов (А, В) приведен в соответствии с уровнем клинической значимости для данной группы пациентов. Всегда следует выбирать режим А; при невозможности проведения режима А допускается его замена режимом В.

\*\* Пациентам всех групп следует предлагать участие в клинических исследованиях при наличии таковых в данном лечебном учреждении.

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ САРКОМЫ ЮИНГА

(ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНЫХ БОЛЬНЫХ ТОЛЬКО  
В СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ЦЕНТРАХ)

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ВОСТОЧНО-ЕВРОПЕЙСКОЙ ГРУППЫ  
ПО ИЗУЧЕНИЮ САРКОМ EESG

**Цитирование:** Феденко А. А., Бохан А. Ю., Горбунова В. А., Махсон А. Н., Тепляков В. В. Практические рекомендации по лекарственному лечению саркомы Юинга // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4, спецвыпуск. – С. 171–174.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2015-4s-171-174

**Ключевые слова:** саркома Юинга, PNET.

## ЛЕЧЕНИЕ

Саркома Юинга/PNET являются редкими опухолями, которые встречаются преимущественно у лиц молодого возраста и характеризуются повышенной чувствительностью к лучевой и химиотерапии. Лечение их требует комплексного подхода и должно проводиться в специализированных центрах.

### Локализованный опухолевый процесс

При клинически локализованной форме заболевания к моменту установления диагноза 90% больных имеют микрометастазы, поэтому локальное лечение (операция или лучевая терапия) должно обязательно сопровождаться комбинированной химиотерапией.

- Комбинация химиотерапии, операции и/или лучевой терапии повышает уровень 5-летней выживаемости с 10 до 60%. После биопсии опухоли и тщательного обследования проводятся от 4 до 6 циклов индукционной химиотерапии в течение 12-24 недель, далее следует локальный метод лечения с последующим назначением от 6 до 10 циклов химио-терапии с 3-недельным интервалом. Продолжительность лечения составляет 8-12 месяцев. Наиболее активными цитостатиками являются доксорубицин, циклофосфамид, ифосфамид, винкристин, дактиномицин и этопозид. Фактически

все режимы лечения основаны на комбинациях из 4-6 перечисленных препаратов. Наиболее эффективные режимы лечения включают, как минимум, один алкилирующий химиопрепарат (ифосфамид или циклофосфамид) и доксорубин. Добавление ифосфамида и этопозиды в программу лечения значительно улучшает результаты терапии у пациентов с метастатической Саркомой Юинга/PNET.

- Радикальная операция в тех случаях, когда она выполнима, рассценивается как наилучшая возможность локального контроля. Целесообразна экстирпация пораженной кости с эндопротезированием – например, при локализации опухоли в длинной кости, вертеброэктомия – при локализации опухоли в позвонке и т.д.
- Лучевая терапия показана при невозможности выполнения радикального оперативного вмешательства и обсуждается в тех случаях, когда при гистологическом исследовании удаленного материала определяется недостаточный лечебный патоморфоз (то есть выявляется более 10% жизнеспособных опухолевых клеток). Нерадикальная операция с последующей лучевой терапией не более эффективна, чем только лучевая терапия. Лучевая терапия проводится в дозах 40 – 45 Гр при микроскопических остаточных опухолях и 50-60 Гр при наличии макроскопических изменений.

### **Метастатический и рецидивный опухолевый процесс**

- Единственным прогностическим фактором, имеющим значение при рецидиве, является время его возникновения: пациенты, у которых рецидив возник позже, чем через 2 года после постановки диагноза, имеют лучшие результаты. При рецидивах не существует стандартов химиотерапии: чаще всего химиотерапия основывается на алкилирующих агентах (циклофосфамид, ифосфамид) в комбинации с ингибиторами топоизомеразы (этопозид, топотекан).
- Пациенты с метастатической формой заболевания должны получать такую же стандартизированную химиотерапию, как и больные с локализованным процессом с соответствующим локальным воздействием на метастазы (в основном с помощью лучевой терапии).
- У больных с метастазами в легкие повышение выживаемости может быть достигнуто путем резекции остаточных метастазов после химиотерапии и тотальным облучением легкого.
- Пациенты с метастазами в кости или костный мозг имеют плохой прогноз (5-летняя выживаемость менее 20%). При наличии костных метастазов показано проведение лучевой терапии.

**Режимы химиотерапии****Режим 1.** Чередование IE и VAC каждые 3-4 недели

- IE:
  - этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й – 5-й дни;
  - ифосфамид 1,8 г/м<sup>2</sup> в/в инфузия в 1-й – 5-й дни с уромитексаном
- VAC:
  - винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день;
  - доксорубицин 75 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день;
  - циклофосфамид 1200 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день.

**Режим 2.** VACA

- винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день в 1-ю, 4-ю, 7-ю, 10-ю, 13-ю, 16-ю, 19-ю, 22-ю, 25-ю, 28-ю, 31-ю, 34-ю, 37-ю, 40-ю недели;
- доксорубицин 20 мг/м<sup>2</sup> 4-часовая в/в инфузия в 1-й – 3-й дни в 1-ю, 7-ю, 13-ю, 19-ю, 25-ю, 31-ю, 37-ю недели;
- циклофосфамид 1200 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день в 1-ю, 4-ю, 7-ю, 10-ю, 13-ю, 16-ю, 19-ю, 22-ю, 25-ю, 28-ю, 31-ю, 34-ю, 37-ю, 40-ю недели;
- дактиномицин 0,5 мг/м<sup>2</sup>, 4-часовая в/в в 1-й – 3-й дни в 4-ю, 10-ю, 16-ю, 22-ю, 28-ю, 34-ю, 40-ю недели.

**Режим 3.** VAIA

- винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день в 1-ю, 4-ю, 7-ю, 10-ю, 13-ю, 16-ю, 19-ю, 22-ю, 25-ю, 28-ю, 31-ю, 34-ю, 37-ю, 40-ю недели;
- доксорубицин 20 мг/м<sup>2</sup>, 4-часовая в/в инфузия в 1-й – 3-й дни в 1-ю, 7-ю, 13-ю, 19-ю, 25-ю, 31-ю, 37-ю недели;
- ифосфамид 2,0 г/м<sup>2</sup>, в/в инфузия в 1-й день в 1-ю, 4-ю, 7-ю, 10-ю, 13-ю, 16-ю, 19-ю, 22-ю, 25-ю, 28-ю, 31-ю, 34-ю, 37-ю, 40-ю недели с уромитексаном;
- дактиномицин 0,5 мг/м<sup>2</sup>, 4-часовая в/в инфузия в 1-й – 3-й дни в 4-ю, 10-ю, 16-ю, 22-ю, 28-ю, 34-ю, 40-ю недели.

**Режим 4**

- Циклофосфамид 250 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й – 5-й дни;
- топотекан 0,75 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й – 5-й дни.

Повторение цикла каждые 3-4 недели.

**Режим 5**

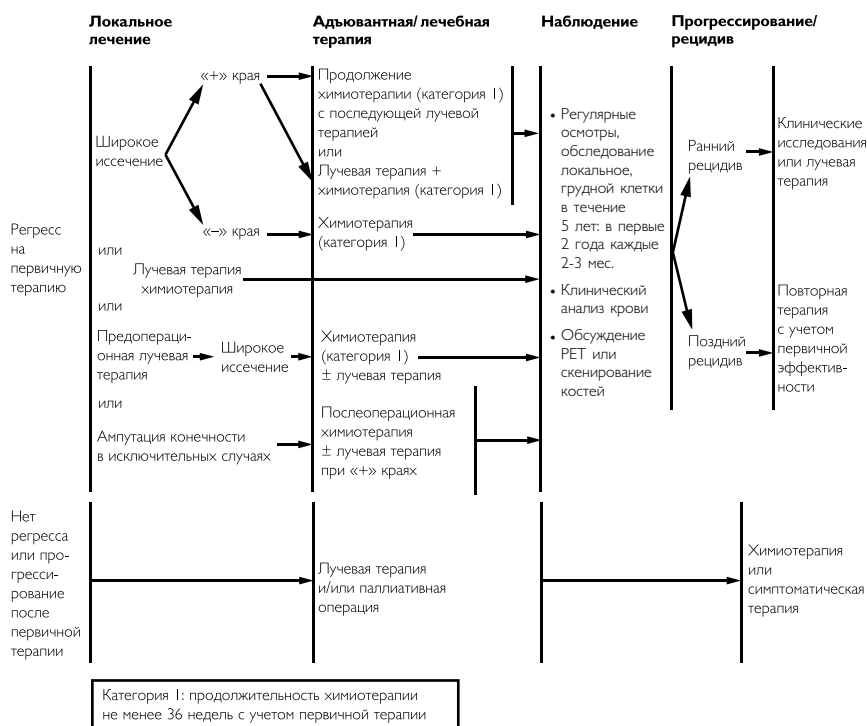
- Этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й – 5-й дни;
- топотекан 0,75 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й – 5-й дни;

Повторение цикла каждые 3-4 недели.

Рисунок 1. Тактика ведения больных саркомой Юинга.



Рисунок 2. Тактика ведения больных саркомой Юинга (EW-2).



# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ОСТЕОСАРКОМЫ

(ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНЫХ БОЛЬНЫХ  
ТОЛЬКО В СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ЦЕНТРАХ)

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ВОСТОЧНО-ЕВРОПЕЙСКОЙ ГРУППЫ  
ПО ИЗУЧЕНИЮ САРКОМ EESG

**Цитирование:** Феденко А. А., Бохан А. Ю., Горбунова В. А., Махсон А. Н., Тепляков В. В. Практические рекомендации по лекарственному лечению остеосаркомы // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4, спецвыпуск. – С. 175–179.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2015-4s-175-179

**Ключевые слова:** остеосаркома.

## ЛЕЧЕНИЕ

Лечение остеосаркомы требует комплексного подхода. Только хирургическое лечение дает неудовлетворительные результаты. Опухоль резистентна к лучевой терапии. Использование лучевой терапии в лечении неоперабельной первичной опухоли нецелесообразно вне клинических исследований. Применение химиотерапии в сочетании с оперативным пособием позволило улучшить выживаемость больных как с локализованным, так и метастатическим процессом. Стандартом хирургического пособия следует считать органосохранные вмешательства (эндопротезирование длинных костей, эндопротезирование мелких суставов, резекция костей таза с этапами восстановления целостности тазового кольца, вертебрэктомия с восстановлением целостности позвоночного столба, резекция грудной стенки с восстановлением каркастности и т.д.). Учитывая молодой возраст пациентов, особенное внимание следует обратить на характер операций. Калечащая хирургия допустима в 10 и менее процентах случаев в лечении первичных опухолей при неудаче химиотерапии. Хирургическое лечение должно выполняться только в специализированных учреждениях с применением высокотехнологичных методов, направленных на максимальное сохранение пораженного отдела скелета, с дальнейшей последующей реабилитацией.

### Локализованный опухолевый процесс

- Лечение больных с локализованной формой остеосаркомы – комплексное и включает в себя предоперационную химиотерапию, операцию, послеоперационную химиотерапию. Только хирургическое лечение недопустимо: при

органосохранных операциях у 80-90% больных в течение 1,5 лет после операции диагностируются метастазы в легких и продолженный рост опухоли.

- Химиотерапия как часть комплексного лечения значительно улучшает 5-летнюю выживаемость у больных с локализованным процессом (с 20 до 60%).
- Преимущества предоперационной химиотерапии заключаются в возможности оценки *in vivo* активности химиотерапевтических препаратов и облегчении выполнения операции. Обычно проводится 3-4 цикла предоперационной химиотерапии. Степень некроза опухоли после предоперационной химиотерапии – надежный независимый прогностический фактор. При выраженном ответе опухоли на проводимое лечение (некроз опухоли 90% и более) имеется большая вероятность увеличения безрецидивной и общей выживаемости. У больных с отсутствием эффективности послеоперационная химиотерапия не приводит к улучшению выживаемости.
- Послеоперационная химиотерапия определяется степенью лекарственного патоморфоза. При III-IV степени повреждения опухоли (более 90% опухолевой ткани некротизировано в результате предоперационной химиотерапии) послеоперационно проводится 4 курса химиотерапии без замены цитостатиков, при меньшей степени некроза длительность лечения составляет около 12 месяцев с использованием альтернирующих схем, включающих 5-6 цитостатиков.
- При лечении локализованного опухолевого процесса используется интенсивная химиотерапия на основе комбинации доксорубицина и цисплатина. При явной низкой клинической и рентгенологической эффективности после 2 курсов схема лечения меняется и проводится 2 курса высокодозного ифосфамида. Многие центры включают в схему ифосфамид или высокие дозы метотрексата с лейковорином, при крайне низкой степени лечебного патоморфоза также используется комбинация гемцитабина и доцетаксела, а также дакарбазина и даксорубицина. Продолжительность химиотерапии варьирует от 7 до 12 месяцев. Обязательным условием проведения химиотерапии должно быть строгое соблюдение методики введения высоких доз метотрексата, ифосфамида, цисплатина. Использование метотрексата более оправдано у пациентов молодого возраста; считается, что эффективность у больных старше 25-30 лет сомнительна.
- В специализированных центрах операции с сохранением конечности удается выполнить у 80-90% больных. Широкое отступление от опухоли важно для профилактики местных рецидивов вне зависимости от опухолевого ответа.
- Изредка диссеминированные формы остеосаркомы морфологически ошибочно классифицируют как злокачественную гигантоклеточную опухоль кости, лечение которой принципиально отличается отсутствием чувствительности к цитостатикам и высокой эффективностью деносумаба (по 120 мг в/м в 1-й, 8-й, 15-й, 28-й дни и далее раз в 4 недели).



**Режимы химиотерапии**

- AP:
  - доксорубицин 90 мг/м<sup>2</sup> в/в, 96-часовая инфузия;
  - цисплатин 120 мг/м<sup>2</sup>, в/в или в/а инфузия в 1-й день каждые 3 недели, 4 цикла.
- HD I (используется при низкой эффективности после 2 циклов AP):
  - ифосфамид (с уремитексаном) 2000 мг/м<sup>2</sup> в/в 1-й – 7-й дни, 2 цикла;
- КСФ-поддержка в 5-й – 15-й дни.

Как альтернативный вариант после операции может быть использован следующий режим:

**Некроз опухоли более 90%:**

- HD AI (75/10):
  - доксорубицин 25 мг/м<sup>2</sup> в 1-й – 3-й дни в/в в виде 72-часовой непрерывной инфузии;
  - ифосфамид 2500 мг/м<sup>2</sup> в 1-й – 4-й дни в/в с уремитексаном;
- КСФ-поддержка в 5-й – 15-й дни.
- 4 цикла.

**Некроз опухоли от 50 до 90%:**

- HD I:
  - ифосфамид 2 г/м<sup>2</sup> (с уромитексаном), в/в инфузия в 1-й – 7-й дни, КСФ-поддержка с 8-го по 15-й дни, 2 цикла с интервалом 3 недели.
- Через 3 недели:
- HD MTX:
  - метотрексат 12 г/м<sup>2</sup>, в/в инфузия с лейковорином, 4 введения с интервалом в 14 дней.
- Через 21 день (здесь и далее):
- HD AI (75/10):
  - доксорубицин 25 мг/м<sup>2</sup> в 1-й – 3-й дни в/в в виде 72-часовой непрерывной инфузии;
  - ифосфамид 2500 мг/м<sup>2</sup> в 1-й – 4-й дни в/в с уремитексаном;
  - КСФ-поддержка в 5-й – 15-й дни.
- 2 цикла.

Все три схемы повторяются 3 раза.

**Некроз опухоли менее 50%:**

Применяются те же схемы трижды, но с заменой режима HD AI на режим

- GemTax:
  - гемцитабин 900 мг/м<sup>2</sup> в 1-й, 8-й дни в виде 90-минутной инфузии;
  - доцетаксел 100 мг/м<sup>2</sup> в 8-й день;
- КСФ-поддержка п/к в 9-й – 19-й дни, интервал 21 день.
- 2 цикла.

## **Метастатический и рецидивный опухолевый процесс**

- При симультанном выявлении первичной опухоли и метастазов в легкие проводится предоперационная химиотерапия. В случае ответа опухоли на лечение возможно выполнение органосохранного оперативного лечения с последующей послеоперационной химиотерапией и рассмотрением вопроса о возможной метастазэктомии.
- При лечении метастатических форм заболевания используется комбинированная химиотерапия в сочетании с возможным оперативным лечением. Выбор второй линии химиотерапии зависит от первичного лечения. Чаще всего используются высокие дозы метотрексата, ифосфамид. Использование этопозиды не оправдано, так как пока не доказана его эффективность в лечении остеосарком. Если метастазы появились более чем через 6 месяцев после комплексного лечения, возможно повторение ранее используемого режима химиотерапии. При более раннем прогрессировании следует применять другие комбинации цитостатиков.
- При метастатическом поражении легких следует обсудить возможность оперативного вмешательства: метастазэктомии, повторной торакотомии в комплексе с химиотерапией.
- При рецидивах, ограниченных метастазами в легких, полное хирургическое удаление метастазов может обеспечить достижение 40%-ной 5-летней выживаемости.

## **Режимы химиотерапии**

Используются те же режимы химиотерапии в такой же последовательности, как и для лечения первичной опухоли. При наличии только легочных метастазов у нелеченных больных химиотерапия должна проводиться не с паллиативной, а лечебной целью с соблюдением режимов, сроков и дозировок, так как в 20% случаев можно достичь 5-летней выживаемости без признаков заболевания. Кроме стандартных режимов, в качестве третьей и более линий терапии возможно применение сорафениба (Нексавар) по 400 мг 2 раза в сутки per os ежедневно.

Рисунок 1. Лечение остеосаркомы.

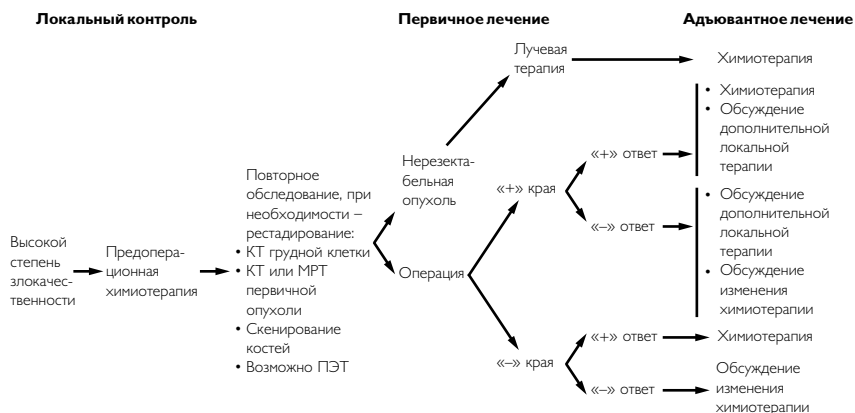
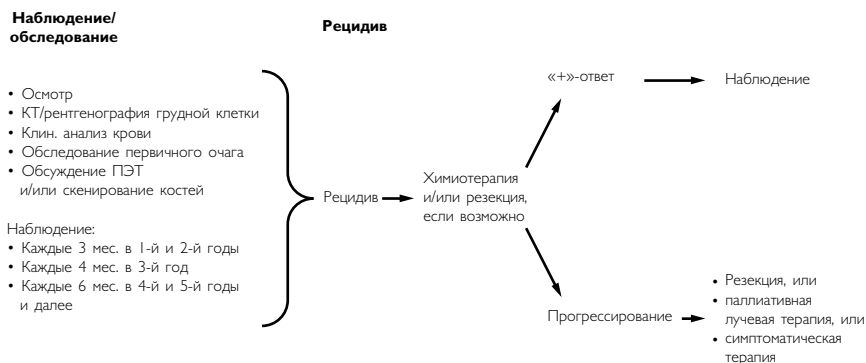


Рисунок 2. Тактика лечения при рецидиве остеосаркомы.



# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ САРКОМЫ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

(ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНЫХ БОЛЬНЫХ ТОЛЬКО  
В СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ЦЕНТРАХ)

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ВОСТОЧНО-ЕВРОПЕЙСКОЙ ГРУППЫ  
ПО ИЗУЧЕНИЮ САРКОМ EESG

**Цитирование:** Феденко А. А., Бохан А. Ю., Горбунова В. А., Махсон А. Н., Тепляков В. В. Практические рекомендации по лекарственному лечению саркомы мягких тканей // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4, спецвыпуск. – С. 180–186.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2015-4s-180-186

**Ключевые слова:** саркомы мягких тканей.

## ЛЕЧЕНИЕ

Лечение больных саркомой мягких тканей требует комплексного подхода и привлечения ряда специалистов: морфолога, лучевого диагноста, хирурга, радиолога, химиотерапевта, если необходимо – педиатра. Лечение должно проводиться в крупных онкологических центрах, где рутинно занимаются лечением этого заболевания.

## ЛОКАЛИЗОВАННЫЙ ОПУХОЛЕВЫЙ ПРОЦЕСС

- Оперативное вмешательство является стандартным лечением местнораспространенных сарком мягких тканей низкой степени злокачественности и опухолей G2–3 размером менее 5 см. Широкое иссечение опухоли в пределах здоровых тканей с учетом принципов футлярности, блочности, абластичности и зональности является стандартом хирургического вмешательства. Один сантиметр отступа от новообразования считается достаточным, но край может быть минимальным в случае стойкого анатомического барьера. В этих ситуациях возможны резекции прилежащих структур, вплоть до сегментарных резекций костей, магистральных сосудов, мышечных массивов с последующим реконструктивно-пластическим компонентом. Краевое иссечение может рассматриваться в исключительных случаях. Широкие органосохраняющие операции дают хорошие результаты при высокодифференцированных саркомах конечностей.

- Интраоперационная лучевая терапия и брахитерапия обсуждаются в отдельных клинических случаях.
- Послеоперационную лучевую терапию следует назначать, используя наилучшую доступную методику в дозе 50-60 Гр, фракции 1,8-2 Гр, возможно с эскалацией до 66 Гр, в зависимости от состояния и качества проведенного оперативного вмешательства, лечение показано при положительном крае резекции (R1 – R2).
- Несмотря на невысокую чувствительность отдельных гистологических подтипов мягкотканых сарком к цитостатикам, предоперационная химиотерапия при локализованном процессе имеет определенные преимущества: позволяет уменьшить объем хирургического вмешательства, а также является тестом чувствительности опухоли к проводимому лечению. Применение регионарной гипертермии в дополнение к системной химиотерапии обеспечивает преимущество в локальном контроле и безрецидивной выживаемости.
- Адьювантная химиотерапия не является стандартом в лечении местнораспространенных сарком мягких тканей в Европе, однако широко используется в США. (Показано достоверное увеличение общей выживаемости, по данным мета-анализа на 1953 пациентах с СМТ без подгруппового анализа по гистологическим подтипам, а также всех онкологических показателей. Таким образом, если исключить малочувствительные и нечувствительные гистологические подтипы, то применение адьювантной химиотерапии дает явное преимущество комбинированного лечения – применение как пред-, так и послеоперационной химиотерапии).
- Повторное оперативное вмешательство рассматривается в случае R1-резекции, если последующие оперативные возможности потенциально способны обеспечивать радикальность резекции без развития серьезных осложнений с учетом степени злокачественности и биологии опухоли. Повторное оперативное вмешательство в случае R2 является обязательным. В этом случае использование комплексной терапии с нерадикальной операцией требует совместного обсуждения с пациентом. Пластическая и микрососудистая хирургия применяется по необходимости. Лучевая терапия применяется при позитивных краях резекции и при иссечениях R1–2, если невозможно выполнить ререзекцию.
- При нерезектабельных опухолях применяется химиотерапия и/или лучевая терапия или, если опухоль ограничена конечностью, используются изолированная гипертермическая перфузия мелфаланом или регионарная гипертермия с химиотерапией.
- Стандарт лечения местных рецидивов аналогичен таковому при местнораспространенном процессе, за исключением более широкого использования пред- и послеоперационной химио- и лучевой терапии, если они не использовались ранее.

## РАСПРОСТРАНЕННЫЙ ОПУХОЛЕВЫЙ ПРОЦЕСС

- Химиотерапия является основным методом лечения диссеминированного процесса при мягкотканых саркомах. Наиболее часто используются доксорубицин, ифосфамид, дакарбазин. Стандартом химиотерапии диссеминированных сарком мягких тканей первой линии для пациентов старше 65 лет является монотерапия антрациклинами. При общем хорошем состоянии комбинированная химиотерапия доксорубицин + ифосфамид предпочтительнее, когда ожидается выраженный ответ со стороны опухоли. При ангиосаркомах альтернативой является назначение таксанов, показавших высокую противоопухолевую активность при данном гистологическом типе. В качестве второй линии в лечении липо-, лейомио-, синовиальной и экстраоссальной форм саркомы Юинга может быть использован трабектедин. Также во второй и более линиях для большинства гистологических подтипов, за исключением липосарком и GIST, может быть использован пазопаниб.
- Пациентам, которые уже получали химиотерапию, может быть рекомендован ифосфамид. В рандомизированном исследовании было доказано, что в качестве второй линии химиотерапии комбинация гемцитабин + доцетаксел более эффективна, чем гемцитабин в монорежиме. Гемцитабин также показал наличие противоопухолевой активности в качестве единственного противоопухолевого агента и при лейомиосаркоме. Дакарбазин, назначенный в качестве второй линии химиотерапии, также обладает некоторой противоопухолевой активностью (вероятно, более всего в лечении лейомиосаркомы). Качественная симптоматическая терапия может назначаться у леченых ранее пациентов с прогрессирующей саркомой мягких тканей при исчерпанных возможностях лечения.
- В случае метакронных, потенциально радикально операбельных метастазов в легких стандартом лечения является метастазэктомия в сочетании с предоперационной химиотерапией. Химиотерапию предпочтительно назначать перед хирургическим вмешательством, чтобы иметь возможность оценить лечебный патоморфоз и определить длительность лечения.
- Стандартом лечения внелегочных проявлений заболевания является химиотерапия. Использование хирургического пособия (VAT, торакотомия) при единичных и солитарных очагах после эффективной химиотерапии увеличивает выживаемость больных. Также применяется хирургический этап при множественных метастазах после длительного положительного эффекта химиотерапии для дифференциальной диагностики остаточной опухоли и посттерапевтического фиброза.
- Иматиниб является стандартным лечением для пациентов с дерматофибросаркомой, которые не подлежат хирургическому лечению или имеют метастатическую форму болезни, а также в лечении мультицентричной формы агрессивного фиброматоза.
- Пазопаниб используется в качестве второй и более линий для лечения большинства гистологических подтипов, однако для химиорезистентных гистотипов

(альвеолярная саркома мягких тканей, светлоклеточная саркома мягких тканей, солитарная фиброзная опухоль/гемангиоэндотелиома) должен применяться в первую линию лечения.

## РАБДОМИОСАРКОМА

### РЕЖИМЫ ХИМИОТЕРАПИИ

#### Монохимиотерапия

- Доксорубин – 30 мг/м<sup>2</sup> в/в с 1-го по 3-й день.
- Доксорубин – 60-75 мг/м<sup>2</sup> в/в 1 раз в 3 нед.
- Ифосфамид – 1,6-2,5 г/м<sup>2</sup>/сут. в течение 5 дней с уропротектором месной (Уромитексан) из расчета 20% + 100% от дозы ифосфамида одновременно с ним.
- Гемцитабин 1200 мг/м<sup>2</sup> за ≥ 120 мин. в 1-й и 8-й дни каждые 21 день с фиксированной скоростью инфузии (только для лейомиосарком матки при невозможности использовать режим GemTax).
- Йонделис 1,5 мг/м<sup>2</sup> в/в в виде 24-часовой инфузии 1 раз в 21 день в качестве второй линии в лечении липосарком, лейомиосарком, синовиальных сарком и экстраоссальной формы семейства Юинга.
- Вотриент 800 мг per os ежедневно в качестве второй линии в лечении СМТ, за исключением липосарком и GIST; контроль эффективности после 2 месяцев приема.

#### Полихимиотерапия

- AI
    - Доксорубин 75 мг/м<sup>2</sup> в виде 72-часовой инфузии.
    - Ифосфамид 2,5 г/м<sup>2</sup> в/в в виде 3-х часовой инфузии в 1-й – 4-й дни.
    - Месна 500 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день вместе с ифосфамидом, далее 1500 мг/м<sup>2</sup> в виде 24-часовой инфузии в течение 4 дней.
    - Филграстим п/к в 5-й – 15-й дни или до восстановления уровня нейтрофилов. Интервал – 3 недели.
  - GemTax
    - Гемцитабин 900 мг/м<sup>2</sup> в виде 90-минутной инфузии в 1-й, 8-й дни в/в.
    - Таксотер 100 мг/м<sup>2</sup> в 8-й день.
    - Филграстим п/к в 5-й – 15-й дни или до восстановления уровня нейтрофилов.
    - Для пациентов, уже получавших химиотерапию, проводится редукция доз гемцитабина до 675 мг/м<sup>2</sup> в 1-й, 8-й дни и таксотера до 75 мг/м<sup>2</sup>, также на фоне КСФ.
- Интервал – 3 недели.

- MAID
  - Месна ОД 8000 мг/м<sup>2</sup> в виде 96-часовой инфузии (2000 мг/м<sup>2</sup>/сутки, 4 дня).
  - Доксорубин 60 мг/м<sup>2</sup> в виде 72-часовой инфузии в/в.
  - Ифосфамид 6000 мг/м<sup>2</sup> в виде 72-часовой инфузии или 2000 мг/м<sup>2</sup> в/в в виде 4-часовой инфузии в 1-й – 3-й дни.
  - Дакарбазин 900 мг/м<sup>2</sup>, растворенный вместе с доксорубицином, в виде 72-часовой инфузии.

Интервал – 3 – 4 недели.
- ADIC
  - Доксорубин 90 мг/м<sup>2</sup> в виде 96-часовой инфузии в/в.
  - Дакарбазин 900 мг/м<sup>2</sup>, растворенный вместе с доксорубицином, в виде 96-часовой инфузии.

Интервал – 3-4 недели.

### Режимы химиотерапии при рабдомиосаркоме

- VAI
  - Винкристин ОД 2 мг в 1-й день.
  - Доксорубин 75 мг/м<sup>2</sup> в виде 72 часовой инфузии.
  - Ифосфамид 2,5 гр/м<sup>2</sup> в/в в виде 3-х часовой инфузии в 1-й – 4-й дни.
  - Месна 500 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день вместе с ифосфамидом, далее 1500 мг/м<sup>2</sup> в виде 24-часовой инфузии в течение 4 дней.
  - Филграстим п/к в 5-й – 15-й дни или до восстановления уровня нейтрофилов.

Интервал – 3 недели.
- VAC
  - Винкристин 2 мг в 1-й и 8-й дни в/в, интервал – 5 недель.
  - Дактиномицин 0,5 мг/м<sup>2</sup> в 1-й, 2-й, 3-й, 4-й, 5-й дни (повторять каждые 3 месяца, до 5 курсов).
  - Циклофосфамид 300 мг/м<sup>2</sup> ежедневно в течение 7 дней каждые 6 недель.
- VAdriaC
  - Винкристин 1,5 мг/м в 1-й, 8-й, 15-й дни в течение первых 2 курсов, далее только в 1-й день.
  - Доксорубин 60 мг/м<sup>2</sup> в виде 48-часовой инфузии.
  - Циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup> в течение 2 дней.

Интервал – 3 недели, и далее:

  - Ифосфамид 1800 мг/м<sup>2</sup> + месна в течение 5 дней.
  - Этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> в 1-й – 5-й дни.

Интервал – 3 недели.



### Таргетные препараты

- Иматиниб по 400 мг в день внутрь постоянно для лечения демтратофибросарком и агрессивного фиброматоза.
- пазопаниб 800 мг per os ежедневно в качестве второй линии в лечении СМТ, за исключением липосарком и GIST, контроль эффективности после 2 месяцев приема.

**Рисунок 1. Схема ведения больных с саркомой мягких тканей.**

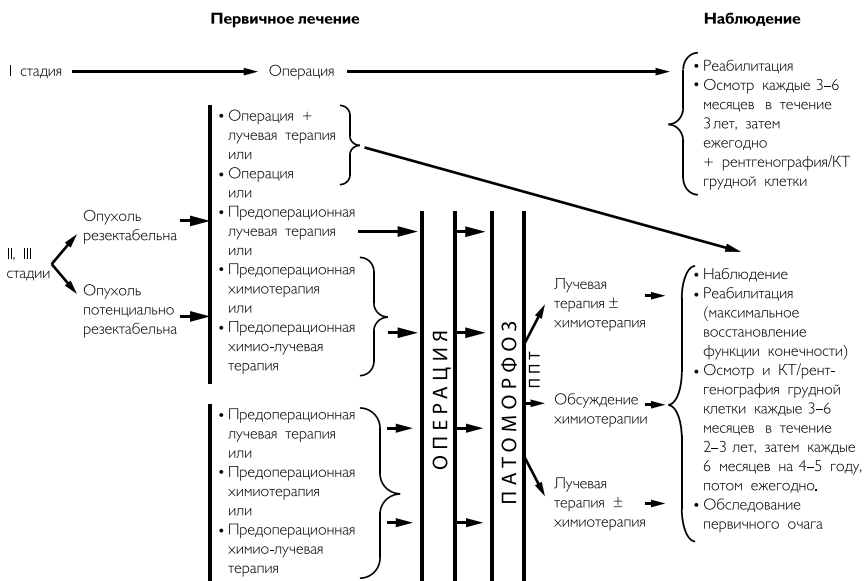


**Рисунок 2. Схема ведения больных с саркомой мягких тканей (местно-распространенная, метастатическая форма).**

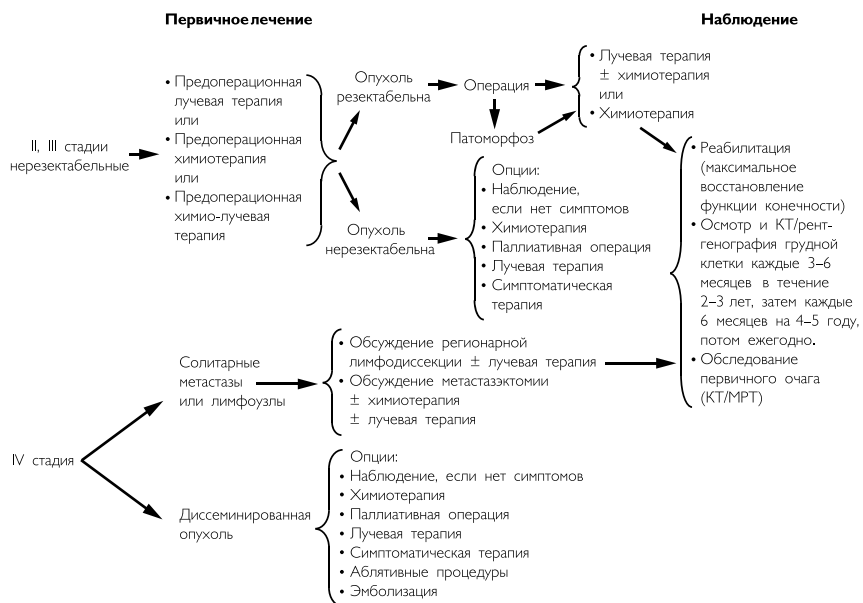
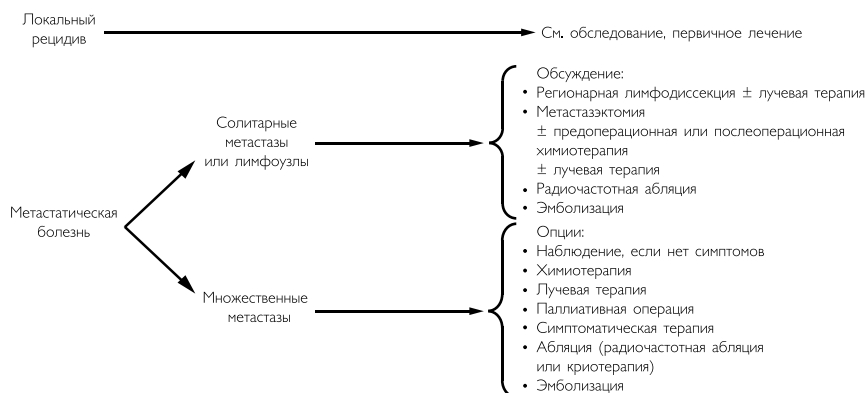


**Рисунок 3. Схема ведения больных с рецидивом саркомы мягких тканей.**



# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ОПУХОЛЕЙ НЕВЫЯВЛЕННОЙ ПЕРВИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

**Цитирование:** Новик А. В., Имянитов Е. Н., Новиков С. Н., Проценко С. А., Семенова А. И. Практические рекомендации по лекарственному лечению опухолей невыявленной первичной локализации // Злокачественные опухоли. – 2015. – №. 4, спецвыпуск. – С. 187–197.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2015-4s-187-197

**Ключевые слова:** опухоли невыявленной первичной локализации, в-ХГЧ, АФП, ПСА, карцинома, химиотерапия, гормонотерапия, таргетная терапия.

## ДИАГНОСТИКА

### Минимальный объем обследования

- Сбор анамнеза, включающий выявление информации о ранее проводимых обследованиях (обязательно включая биопсии), наличие удаленных или регрессировавших очагов.
- Осмотр с обязательным ректальным исследованием, осмотром гинеколога и уролога.
- Биопсия (предпочтительна трепан-биопсия) выявленных очагов.
- Гистологическое исследование опухолевого материала с иммуногистохимическим исследованием для определения типа опухоли и попытки определения первичного очага. Определение иммуногистохимической панели проводится с учетом морфологической картины при окраске гематоксилином и эозином и клинических данных о локализации очага и возможной локализации первичной опухоли. При недостаточности материала возможно использование иммуноцитохимического исследования.
- Рентгенография органов грудной клетки.
- Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов шеи, брюшной полости и малого таза.
- Остеосцинтиграфия с последующей рентгенографией очагов накопления радиофармпрепарата.
- Фиброгастродуоденоскопия.
- Фиброколоноскопия.
- Клинический анализ крови.

- Биохимический анализ крови (общий белок, глюкоза, билирубин, креатинин, мочеви́на, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), щелочная фосфатаза, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), кальций, калий, натрий).
- Общий анализ мочи.

### **Оптимальный объем обследования**

Оптимальным является использование компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ). Должны быть обследованы следующие зоны: шея, грудная клетка, брюшная полость, малый таз. Все методики используются с применением внутривенного контрастирования.

Проведение молекулярно-генетического исследования опухолевого материала может быть использовано для выявления первичного опухолевого очага, уточнения лечебной тактики, а также идентификации мутаций, определяющих чувствительность опухоли к таргетным препаратам. Целесообразно выполнять следующие молекулярно-генетические обследования.

- При аденокарциноме: определение мутаций в генах EGFR, KRAS, NRAS, BRAF и транслокаций гена ALK; оценка экспрессии TS, TP, DPD, BRCA1,  $\beta$ -тубулина, HER2/neu; при наличии семейного онкологического анамнеза могут оказаться целесообразными тесты на наследственные мутации
- При плоскоклеточном раке: оценка экспрессии TS, TP, DPD,  $\beta$ -тубулина
- При меланоме: определение мутаций BRAF, NRAS, KIT
- При опухолях мезенхимального происхождения: транслокации, специфические для различных разновидностей сарком

Целесообразность, спектр и последовательность молекулярно-генетических тестов в значительной мере зависят от конкретной клинической ситуации, поэтому крайне желательно индивидуально обсуждать каждый конкретный случай со специалистами по молекулярной генетике, которые будут выполнять данный анализ.

### **Обследование, которое проводится по показаниям в зависимости от клинической ситуации**

- Хорионический гонадотропин (ХГЧ), альфа фетопротеин (АФП) у лиц до 50 лет при наличии увеличенных медиастинальных лимфатических узлов и до 65 лет при наличии увеличенных забрюшинных лимфатических узлов.
- АФП при поражении печени.
- Простатический специфический антиген (ПСА) у мужчин старше 40 лет.
- Маммография у женщин с поражением одной из следующих зон: аксиллярных, над/подключичных, медиастинальных, забрюшинных лимфатических узлов, печени, головного мозга, множественных очагах поражения.

- Определение уровня СА-125 у женщин при поражении органов грудной клетки, наличии плеврита или асцита, забрюшинной опухоли, паховых лимфатических узлов.
- Определение экспрессии рецепторов эстрогенов (ER), прогестерона (PR), HER2/neu и других маркеров рака молочной железы у женщин с поражением одной из следующих зон: аксиллярных, над/подключичных, медиастинальных, забрюшинных лимфатических узлов, печени, плевры, головного мозга, множественных очагах поражения.
- Определение уровня СА-19-9 при подозрении на первичную опухоль поджелудочной железы или желчевыводящих путей.
- Цитологическое исследование мочи при наличии асцита или забрюшинной опухоли.
- УЗИ мошонки у мужчин при повышении ХГЧ или АФП.
- КТ/МРТ головного мозга с контрастированием при наличии подозрения на поражение головного мозга.
- Возможно использование позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) или ПЭТ/КТ для выявления очагов поражения и первичной опухоли. При выполнении данного исследования проведение дополнительно остеосцинтиграфии нецелесообразно.
- Цистоскопия.

**Лечение больных с использованием данных рекомендаций возможно лишь в тех случаях, когда после завершения всех вышеперечисленных обследований первичный очаг не установлен.**

## ЛЕЧЕНИЕ

- Терапия строится на индивидуальной основе с учетом клинико-морфологических данных.
- Выделяются отдельные подтипы, более чувствительные к лекарственному лечению и сходные с отдельными локализациями злокачественных опухолей, но отличающиеся существенно более плохим прогнозом и чувствительностью к терапии.
- Симптоматическая терапия показана всем категориям больных.
- При выявлении в опухолевой ткани мутаций, определяющих эффективность таргетной терапии, возможно применение соответствующих лекарственных средств.
- Данные молекулярно-генетического исследования по определению чувствительности к цитостатикам могут быть использованы для выбора схемы терапии.
- Оценка эффективности терапии проводится каждые 6-8 недель лечения.
- Лечение продолжается в течение 2 циклов после достижения максимального эффекта или до достижения непереносимой токсичности.

### Лечение больных с аденокарциномой или низкодифференцированной карциномой с изолированным поражением лимфатических узлов шеи (включая надключичную область)

Течение заболевания у таких больных соответствует течению соответствующих опухолей головы и шеи и проводится по принципам, разработанным для данной локализации (см. соответствующие рекомендации).

### Лечение больных с аденокарциномой или низкодифференцированной карциномой с изолированным поражением аксиллярных лимфатических узлов

Женщины: лечение в соответствии со стандартами, разработанными для рака молочной железы.

Мужчины: аксиллярная лимфаденэктомия, возможно проведение лучевой терапии при наличии показаний.

### Лечение больных с аденокарциномой или низкодифференцированной карциномой с преимущественным поражением лимфоузлов осевой локализации (средостенных у больных моложе 50 лет, забрюшинных)

- Данный подтип ОНПЛ по течению напоминает герминогенные опухоли неблагоприятной прогностической группы.
- В обследование необходимо включать ЛДГ, АФП, ХГЧ.
- Основу терапии составляют режимы, включающие производные платины.
- Возможные режимы химиотерапии представлены в табл. 1.

**Таблица 1. Возможные режимы химиотерапии при низкодифференцированных ОНПЛ с преимущественным поражением лимфоузлов осевой локализации.**

| Схема терапии     | Препарат                           | Доза                                                   | Путь введения     | Дни приема                                 | Длительность цикла, дни |
|-------------------|------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------|-------------------------|
| PaC               | Паклитаксел<br>Карбоплатин         | 200 мг/м <sup>2</sup><br>AUC-6                         | в/в<br>в/в        | 1-й<br>1-й                                 | 21                      |
| CarD              | Доцетаксел<br>Карбоплатин          | 65 мг/м <sup>2</sup><br>AUC-6                          | в/в<br>в/в        | 1-й<br>1-й                                 | 21                      |
| GP                | Гемцитабин<br>Цисплатин            | 1250 мг/м <sup>2</sup><br>00 мг/м <sup>2</sup>         | в/в<br>в/в        | 1-й, 8-й<br>1-й                            | 21                      |
| BE <sup>1</sup>   | Блеомицин<br>Этопозид<br>Цисплатин | 30 мг<br>100 мг/м <sup>2</sup><br>20 мг/м <sup>2</sup> | в/в<br>в/в<br>в/в | 1-й, 3-й,<br>5-й<br>1-й – 5-й<br>1-й – 5-й | 21                      |
| EP <sup>1,2</sup> | Этопозид<br>Цисплатин              | 120 мг/м <sup>2</sup><br>80 мг/м <sup>2</sup>          | в/в<br>в/в        | 1-й – 3-й<br>1-й                           | 21                      |

<sup>1</sup> Возможны альтернативные варианты назначения данных схем терапии.

<sup>2</sup> Возможна замена цисплатина на карбоплатин в соответствующих дозах.

**Лечение больных с аденокарциномой или низкодифференцированной карциномой старше 50 лет, а также больных с плоскоклеточным раком с преимущественным поражением средостения**

Лечение данной категории больных проводится по принципам и рекомендациям, разработанным для немелкоклеточного рака легкого.

**Лечение больных низкодифференцированной нейроэндокринной карциномой невыясненной первичной локализации**

Течение заболевания у таких больных напоминает мелкоклеточный рак легкого и проводится в соответствии с рекомендациями, разработанными для нейроэндокринных опухолей с высокой пролиферативной активностью или для мелкоклеточного рака легкого.

Основу терапии составляют режимы, включающие производные платины.

**Лечение больных высокодифференцированными нейроэндокринными карциномами с низкой пролиферативной активностью**

Течение заболевания у таких больных соответствует течению нейроэндокринных опухолей ЖКТ и проводится по принципам, разработанным для данной локализации (см. соответствующие рекомендации).

**Канцероматоз брюшины у женщин**

Течение заболевания у больных напоминает рак яичников. Ведение больных осуществляется на основании рекомендаций для данного заболевания с учетом стадии процесса.

**Плоскоклеточный рак с поражением лимфоузлов головы и шеи**

Течение заболевания напоминает течение плоскоклеточного рака вышеуказанных локализаций и проводится по стандартам, разработанным для данного заболевания.

**Лечение мужчин с аденокарциномой неясной первичной локализации и остеосклеротическими метастазами в костях и/или повышением ПСА**

Течение данного типа ОНПЛ напоминает рак предстательной железы и проводится по стандартам, принятым для данного заболевания.

**Больные с меланомой или саркомой невыясненной первичной локализации**

Лечение данных категорий больных проводится в соответствии с рекомендациями, разработанными для лечения соответствующей диссеминированной опухоли.

## Лечение больных ОНПЛ, не относящейся к вышеперечисленным группам

В связи с низкой чувствительностью таких больных к терапии предпочтение отдается малотоксичным видам терапии. Выбор препаратов основывается на предположении о наиболее частом расположении источника ОНПЛ в органах желудочно-кишечного тракта и легких. Использование полихимиотерапии (табл. 2, 3) оправдано только у больных в удовлетворительном состоянии с агрессивно протекающим заболеванием. При наличии у больных метастатического поражения костей показано применение бисфосфонатов или деносумаба. Их применение также показано при ограничении поражения одной анатомической зоной (например, изолированные метастазы в печени) и доступности локальных или локорегионарных методов лечения данных очагов – например, резекция очага, абляция очага, лучевая терапия (в том числе, стереотаксическая), изолированная перфузия и др..

**Таблица 2. Возможные режимы химиотерапии больных аденокарциномой неясной первичной локализации.**

| Схема терапии         | Препарат                                               | Доза                                                                                             | Путь введения                          | Дни приема               | Длительность цикла, дни |
|-----------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------|-------------------------|
| CarPac                | Паклитаксел<br>Карбоплатин                             | 200 мг/м <sup>2</sup><br>AUC-6                                                                   | в/в<br>в/в                             | 1-й<br>1-й               | 21                      |
| CarD                  | Доцетаксел<br>Карбоплатин                              | 65 мг/м <sup>2</sup><br>AUC-6                                                                    | в/в<br>в/в                             | 1-й<br>1-й               | 21                      |
| GP                    | Гемцитабин<br>Цисплатин                                | 1250 мг/м <sup>2</sup><br>100 мг/м <sup>2</sup>                                                  | в/в<br>в/в                             | 1-й, 8-й<br>1-й          | 21                      |
| GD                    | Гемцитабин<br>Доцетаксел                               | 1000 мг/м <sup>2</sup><br>75 мг/м <sup>2</sup>                                                   | в/в<br>в/в                             | 1-й, 8-й<br>8-й          | 21                      |
| EP <sup>1,2</sup>     | Этопозид<br>Цисплатин                                  | 120 мг/м <sup>2</sup><br>80 мг/м <sup>2</sup>                                                    | в/в<br>в/в                             | 1-й – 3-й<br>1-й         | 21                      |
| mFolFOX6 <sup>1</sup> | Оксалиплатин<br>Лейковорин<br>Фторурацил<br>Фторурацил | 85 мг/м <sup>2</sup><br>200 мг/м <sup>2</sup><br>400 мг/м <sup>2</sup><br>2400 мг/м <sup>2</sup> | в/в<br>в/в<br>в/в стр.<br>в/в 46-48 ч. | 1-й<br>1-й<br>1-й<br>1-й | 14                      |
| CapeOx                | Оксалиплатин<br>Капецитабин                            | 130 мг/м <sup>2</sup><br>850-1000 мг/м <sup>2</sup>                                              | в/в<br>р.о. 2 раза в день              | 1-й<br>1-й – 14-й        | 21                      |

<sup>1</sup> Возможны альтернативные варианты назначения данных схем терапии.

<sup>2</sup> Возможна замена цисплатина на карбоплатин в соответствующих дозах.



**Таблица 3. Возможные режимы химиотерапии больных плоскоклеточным раком неясной первичной локализации.**

| Схема терапии         | Препарат                                               | Доза                                                                                             | Путь введения                          | Дни приема               | Длительность цикла, дни |
|-----------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------|-------------------------|
| PCF                   | Паклитаксел<br>Цисплатин<br>Фторурацил                 | 175 мг/м <sup>2</sup><br>100 мг/м <sup>2</sup><br>500 мг/м <sup>2</sup> /сут                     | в/в<br>в/в<br>в/в 24-часовая инфузия   | 1-й<br>1-й<br>1-й – 5-й  | 21                      |
| DCF                   | Доцетаксел<br>Цисплатин<br>Фторурацил                  | 75 мг/м <sup>2</sup><br>75 мг/м <sup>2</sup><br>750 мг/м <sup>2</sup> /сут                       | в/в<br>в/в<br>в/в 24-часовая инфузия   | 1-й<br>1-й<br>1-й – 5-й  | 21                      |
| mFolFOX6 <sup>1</sup> | Оксалиплатин<br>Лейковорин<br>Фторурацил<br>Фторурацил | 85 мг/м <sup>2</sup><br>200 мг/м <sup>2</sup><br>400 мг/м <sup>2</sup><br>2400 мг/м <sup>2</sup> | в/в<br>в/в<br>в/в стр.<br>в/в 46-48 ч. | 1-й<br>1-й<br>1-й<br>1-й | 14                      |
| GP <sup>1</sup>       | Гемцитабин<br>Цисплатин                                | 1250 мг/м <sup>2</sup><br>100 мг/м <sup>2</sup>                                                  | в/в<br>в/в                             | 1-й<br>1-й, 8-й          | 21                      |
| PC                    | Паклитаксел<br>Цисплатин                               | 175 мг/м <sup>2</sup><br>60 мг/м <sup>2</sup>                                                    | в/в<br>в/в                             | 1-й<br>1-й               | 21                      |
| PF <sup>1</sup>       | Цисплатин<br>Фторурацил                                | 20 мг/м <sup>2</sup><br>700 мг/м <sup>2</sup>                                                    | в/в<br>в/в 24-часовая инфузия          | 1-й – 5-й<br>1-й – 5-й   | 28                      |
| DC                    | Паклитаксел<br>Цисплатин                               | 60 мг/м <sup>2</sup><br>80 мг/м <sup>2</sup>                                                     | в/в<br>в/в                             | 1-й<br>1-й               | 21                      |

<sup>1</sup> Возможны альтернативные варианты назначения данных схем терапии.

## АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОНПЛ

Рисунок 1. Алгоритм обследования больных с ОНПЛ

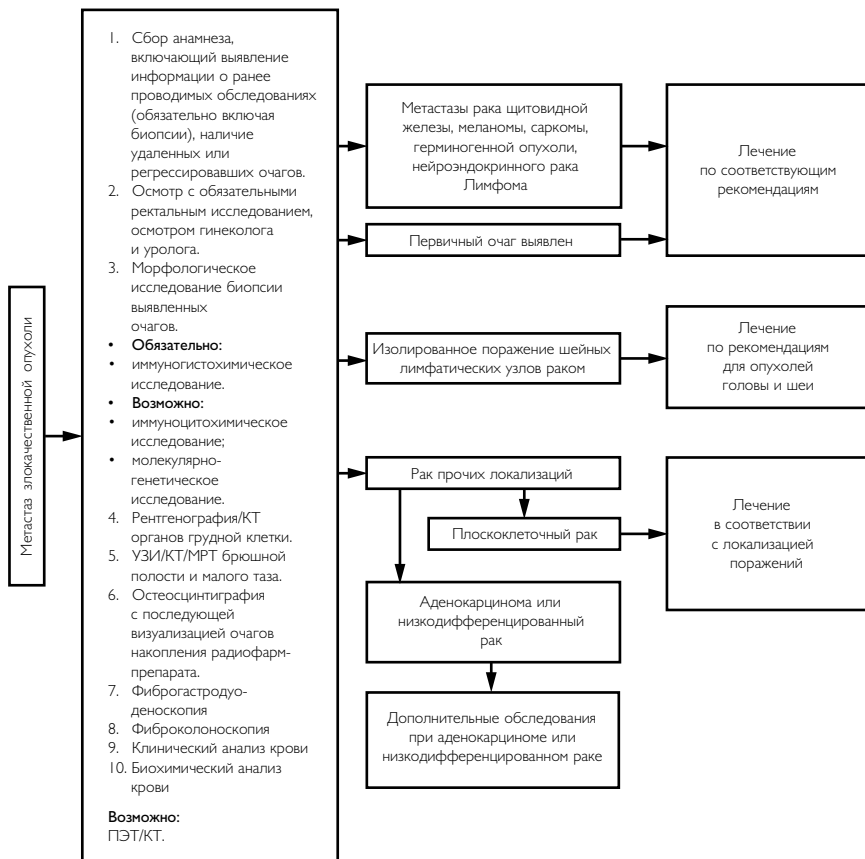


**Рисунок 2. Алгоритм дополнительного обследования у больных при аденокарциноме или низкодифференцированном раке невыясненной первичной локализации.**

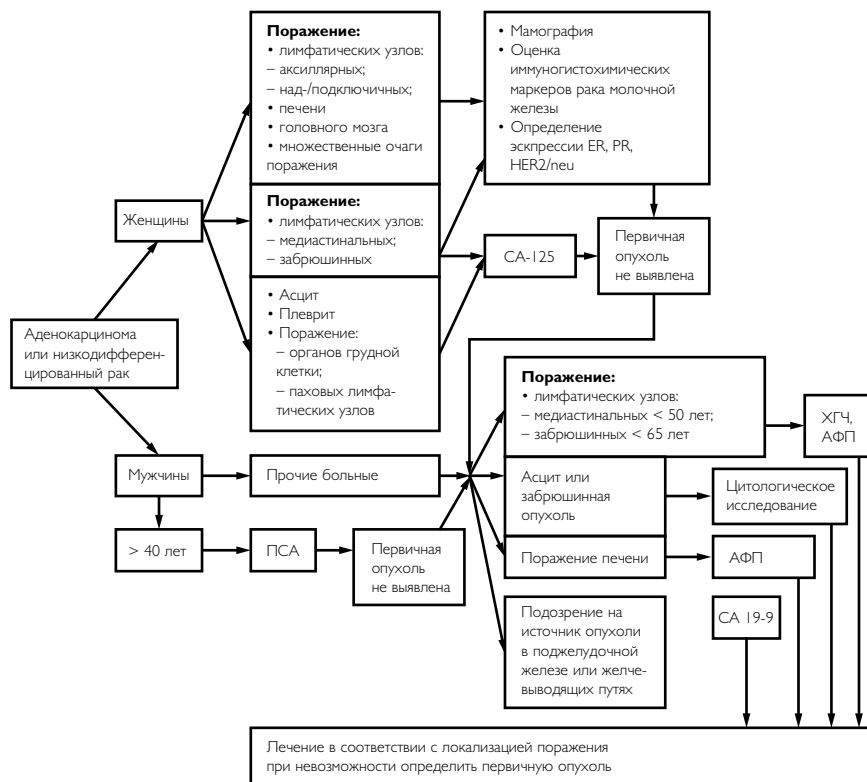


**Рисунок 3. Алгоритм лечения больных с изолированными метастазами в лимфатических узлах рака невыясненной первичной локализации**

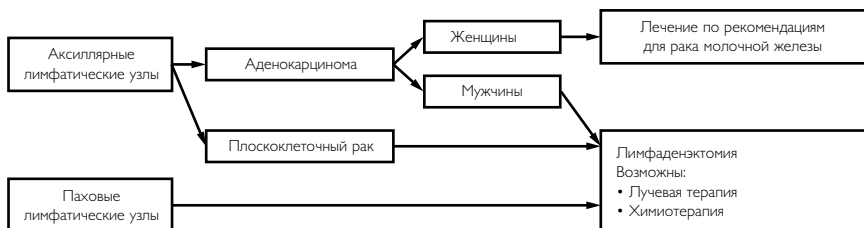
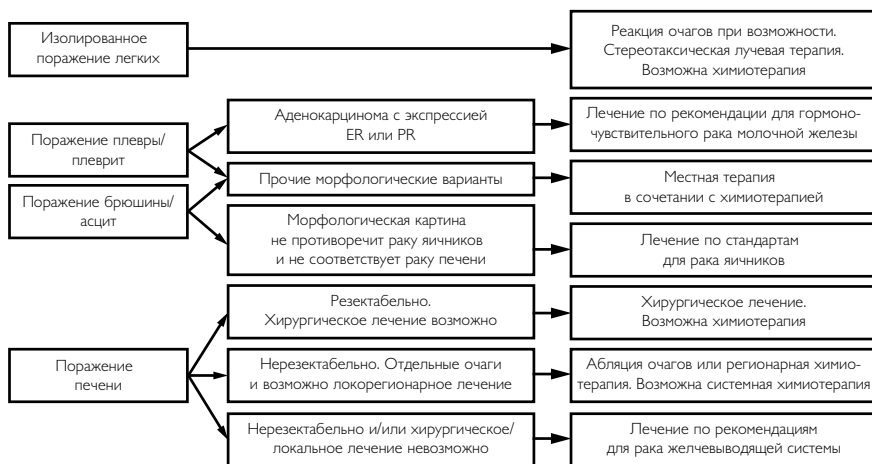
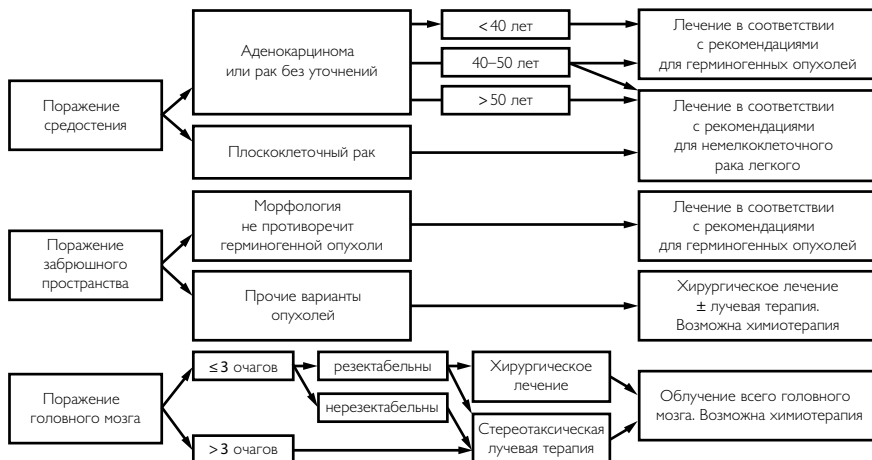
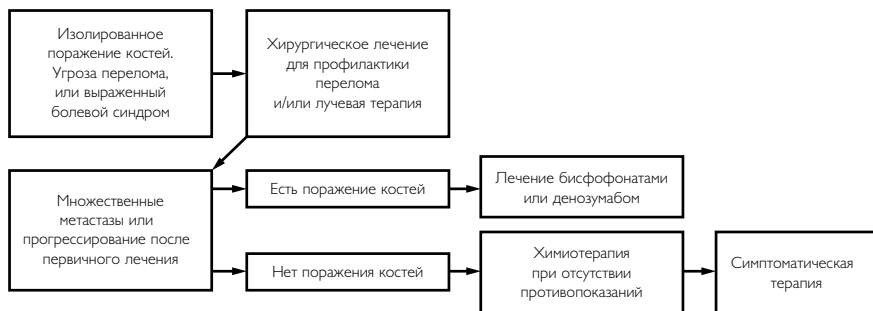


**Рисунок 4. Алгоритм терапии опухолей невыясненной первичной локализации с изолированным поражением легких, брюшины, плевры, печени**



**5. Алгоритм лечения опухолей невыясненной первичной локализации с поражением средостения, забрюшинного пространства, головного мозга**



**6. Алгоритм лечения опухолей невыявленной первичной локализации с поражением костей и с множественными метастазами.**

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА ПИЩЕВОДА И ПИЩЕВОДНО- ЖЕЛУДОЧНОГО ПЕРЕХОДА

**Цитирование:** Трякин А. А., Бесова Н. С., Болотина Л. В., Бяхов М. Ю., Волков Н. М., Гладков О. А. и со-авт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака пищевода и пищеводно-желудочного перехода // Злокачественные опухоли. – 2015. – №. 4, спецвыпуск. – С. 198–209.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2015-4s-198-209

**Ключевые слова:** рак пищевода, плоскоклеточный рак, аденокарцинома, химиотерапия.

## ДИАГНОСТИКА

Оптимальный план обследования для постановки диагноза, определения клинической стадии и выработки лечебного плана должен включать в себя следующие процедуры:

- Эзофагогастродуоденоскопия. ЭГДС позволяет получить материал для морфологического подтверждения диагноза, а также оценить распространенность первичной опухоли по пищеводу. С целью повышения информативности метода в настоящее время могут применяться такие методики, как хромоэндоскопия, эндоскопия в узко-спектральном пучке света, аутофлуоресценция.
- Эндосонография (эндоУЗИ) является наиболее информативным методом в оценке глубины инвазии опухоли в стенку пищевода (символ Т), а также позволяет с высокой точностью (чувствительность 0,8 и специфичность 0,7) оценить состояние регионарных лимфоколлекторов. Для более точного предоперационного стадирования и определения тактики лечения возможно выполнение пункционной биопсии медиастинальных лимфатических узлов.
- Рентгеноконтрастное исследование пищевода.
- Для оценки состояния регионарных лимфоузлов и исключения отдаленных метастазов выполняется компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием. По сравнению с эндоУЗИ она обладает меньшей чувствительностью (0,5), но большей специфичностью (0,83) в диагностике регионарных метастазов. Для отдаленных метастазов этот показатель составляет 0,52 и 0,91 соответственно.

- Совмещенная позитронно-эмиссионная компьютерная томография с <sup>18</sup>F-дезоксиглюкозой (ПЭТ/КТ) малоинформативна для определения Т- и N-статуса, но демонстрирует более высокую чувствительность и специфичность в обнаружении отдаленных метастазов по сравнению с КТ. ПЭТ/КТ рекомендуется выполнять в случае, если у пациента по данным КТ нет отдаленных метастазов (M1).
- Фибробронхоскопия выполняется для исключения инвазии в трахею и главные бронхи при опухолях пищевода, расположенных на уровне или выше ее бифуркации. Кроме того, бронхоскопия и эндоскопия верхних дыхательных путей у пациентов с плоскоклеточным раком позволяет исключить вторую опухоль области головы и шеи.

При подготовке к хирургическому лечению с целью оценки функционального статуса по показаниям проводят дополнительные функциональные тесты: эхокардиографию, холтеровское мониторирование, исследование функции внешнего дыхания, УЗИ сосудов, исследование свертывающей системы крови, анализы мочи, консультации врачей-специалистов (кардиолога, эндокринолога, невропатолога и т.п.).

## КЛАССИФИКАЦИЯ

### Классификация МКБ-О

- C15 Злокачественное новообразование пищевода
  - C15.0 Шейного отдела пищевода
  - C15.1 Грудного отдела пищевода
  - C15.2 Абдоминального отдела пищевода
  - C15.3 Верхней трети пищевода
  - C15.4 Средней трети пищевода
  - C15.5 Нижней трети пищевода
  - C15.8 Поражение пищевода, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
  - C15.9 Поражение пищевода неуточненное

### Гистологическая классификация

Наиболее частые морфологические формы:

- плоскоклеточный рак;
- аденокарцинома.

Редкие морфологические формы:

- аденокистозный рак;
- мукоэпидермоидный рак;
- карциносаркома;
- мелкоклеточный рак;
- меланома.

**Стадирование по системе TNM**

Опухоль пищеводножелудочного соустья, эпицентр которой находится непосредственно на уровне Z-линии (1 см выше и 2 см ниже) или в пределах 5 см ниже с распространением на пищевод, классифицируется как рак пищевода.

В стадировании рака пищевода Американского объединенного онкологического комитета (AJCC) и Международного противоракового союза (UICC) используются идентичные критерии TNM:

| Стадия по TNM | Локализация                                                       |
|---------------|-------------------------------------------------------------------|
| Tis           | Карцинома in situ/дисплазия высокой степени (ВСД)                 |
| T1            | Прорастание опухоли в собственную пластинку или подслизистый слой |
| T1a           | Собственная пластинка или мышечная пластинка слизистой оболочки   |
| T1b           | Подслизистый слой                                                 |
| T2            | Прорастание в мышечный слой                                       |
| T3            | Прорастание в адвентицию                                          |
| T4            | Прорастание прилежащих структур                                   |
| T4a           | Плевра, брюшина, перикард, диафрагма                              |
| T4b           | Прилежащие органы: аорта, позвонки, трахея                        |
| N0            | Нет метастазов в регионарных лимфоузлах                           |
| N1            | Поражение 1-2 регионарных лимфоузлов                              |
| N2            | Поражение 3-6 регионарных лимфоузлов                              |
| N3            | Поражение 7 и свыше регионарных лимфоузлов.                       |
| M1            | Наличие отдаленных метастазов                                     |

Регионарными являются следующие группы лимфатических узлов:

- прескаленные;
- внутренние яремные;
- верхние и нижние шейные;
- шейные околопищеводные;
- надключичные (билатеральные);
- претрахеальные (билатеральные);
- лимфоузлы корня легкого (билатеральные);
- верхние параэзофагеальные (выше v. azygos);
- бифуркационные;
- нижние параэзофагеальные (ниже v. azygos);
- задние медиастинальные;
- диафрагмальные;
- перигастральные (правые и левые кардиальные, лимфоузлы вдоль малой

кривизны, вдоль большой кривизны, супрапилорические, инфрапилорические, лимфоузлы вдоль левой желудочной артерии).

Поражение чревных лимфоузлов не является противопоказанием к проведению химиолучевой терапии и решению вопроса об оперативном лечении.

Степень дифференцировки опухоли:

- GX – степень дифференцировки опухоли не может быть определена;
- GI – высокодифференцированная опухоль;



G2 – умеренно дифференцированная опухоль;

G3 – низкодифференцированная опухоль;

G4 – недифференцированная опухоль.

Локализация верхнего полюса опухоли:

Шейный отдел – < 20 см от резцов;

Верхнегрудной отдел – 20-25 см от резцов;

Среднегрудной отдел – 25-30 см от резцов;

Нижне-грудной отдел – 30-40 см от резцов.

Опухоль пищеводно-желудочного соустья, согласно классификации Siewert, подразделяется на 3 типа:

I тип – аденокарцинома дистального отдела пищевода (часто ассоциируется с пищеводом Barrett's), центр которой расположен в пределах от I до 5 см выше Z-линии;

II тип – истинная аденокарцинома зоны пищеводно-желудочного перехода (истинный рак кардии), центр опухоли расположен в пределах 1 см выше и 2 см ниже от Z-линии;

III тип – рак с локализацией основного массива опухоли в субкардиальном отделе желудка (от 2 до 5 см от Z-линии) и возможным вовлечением дистальных отделов пищевода.

Опухоли пищеводно-желудочного соустья I и II типа по Siewert подлежат алгоритмам лечения соответствующим раку пищевода. Опухоли III типа подлежат алгоритмам лечения, соответствующим раку желудка.

Ниже представлено распределение по стадиям для рака пищевода по анатомическим и прогностическим критериям.

Основные различия между 6-м (2002) и 7-м (2010) вариантами классификации TNM состоят в выделении отдельных гистологических групп. Эти изменения были внесены после анализа хирургического лечения 4627 пациентов по поводу рака пищевода и кардиоэзофагеального соустья.

## ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК

### СТАДИРОВАНИЕ

| Стадия | T        | N  | M  | Степень зло-<br>качественности (G) | Локализация опухоли    |
|--------|----------|----|----|------------------------------------|------------------------|
| 0      | Tis, ВСД | N0 | M0 | I, X                               | Любая                  |
| IA     | T1       | N0 | M0 | I, X                               | Любая                  |
| IB     | T1       | N0 | M0 | 2-3                                | Любая                  |
|        | T2-3     | N0 | M0 | I, X                               | Нижняя треть           |
| IIA    | T2-3     | N0 | M0 | I, X                               | Верхняя, средняя треть |
|        | T2-3     | N0 | M0 | 2-3                                | Нижняя треть           |

| Стадия | T     | N     | M  | Степень зло-<br>качественности (G) | Локализация опухоли    |
|--------|-------|-------|----|------------------------------------|------------------------|
| IIB    | T2–3  | N0    | M0 | 2-3                                | Верхняя, средняя треть |
|        | T1–2  | N1    | M0 | Любая                              | Любая                  |
| IIIA   | T1–2  | N2    | M0 | Любая                              | Любая                  |
|        | T3    | N1    | M0 | Любая                              | Любая                  |
|        | T4a   | N0    | M0 | Любая                              | Любая                  |
| IIIB   | T3    | N2    | M0 | Любая                              | Любая                  |
| IIIC   | T4a   | N1–2  | M0 | Любая                              | Любая                  |
|        | T4b   | Любое | M0 | Любая                              | Любая                  |
|        | Любое | N3    | M0 | Любая                              | Любая                  |
| IV     | Любое | Любое | M1 | Любая                              | Любая                  |

АДЕНОКАРЦИНОМА

СТАДИРОВАНИЕ

| Стадия | T        | N     | M  | Степень злокачественности (G) |
|--------|----------|-------|----|-------------------------------|
| 0      | Tis, ВСД | N0    | M0 | I                             |
| IA     | T1       | N0    | M0 | I, 2                          |
| IB     | T1       | N0    | M0 | 3                             |
|        | T2       | N0    | M0 | I, 2                          |
| IIA    | T2       | N0    | M0 | 3                             |
| IIB    | T3       | N0    | M0 | Любая                         |
|        | T1–2     | N1    | M0 | Любая                         |
| IIIA   | T1–2     | N2    | M0 | Любая                         |
|        | T3       | N1    | M0 | Любая                         |
|        | T4a      | N0    | M0 | Любая                         |
| IIIB   | T3       | N2    | M0 | Любая                         |
| IIIC   | T4a      | N1–2  | M0 | Любая                         |
|        | T4b      | Любое | M0 | Любая                         |
|        | Любое    | N3    | M0 | Любая                         |
| IV     | Любое    | Любое | M1 | Любая                         |

## ЛЕЧЕНИЕ

Основным методом лечения является хирургический, однако неудовлетворительные отдаленные результаты заставляют комбинировать операцию с химиотерапией или предоперационной химиолучевой терапией.

### Стадия I-IIA (T1–3N0M0)

Основным методом лечения является хирургический. Лишь при невозможности хирургического лечения (локализация опухоли в шейном отделе пищевода, функциональные противопоказания к хирургическому лечению) проводится химиолучевая терапия в самостоятельном варианте (см. ниже).

Основным видом операции является трансторакальная субтотальная резекция пищевода с одномоментной внутриплевральной пластикой стеблем желудка или сегментом толстой кишки с билатеральной двухзональной медиастинальной лимфодиссекцией из комбинированного лапаротомного и правостороннего торакотомного доступов (типа Льюиса). В некоторых клиниках в качестве альтернативы выполняются трансхиатальные резекции пищевода, которые не могут претендовать на радикальность. Они не должны применяться у пациентов с раком грудного отдела пищевода, поскольку из лапаротомного доступа невозможна адекватная медиастинальная лимфодиссекция выше бифуркации трахеи. Другим путем уменьшения числа хирургических осложнений является минимально инвазивная (торако-лапароскопическая) или гибридная (торакотомия + лапароскопия или торакоскопия + лапаротомия) эзофагэктомия или робот-ассистированная резекция пищевода.

При росте опухоли в пределах слизистой оболочки (T1) возможно выполнение эндоскопической резекции в пределах слизистой оболочки или подслизистого слоя. Эндоскопическая резекция является методом выбора при carcinoma in situ и при тяжелой дисплазии. Кроме того, метод успешно применяется при опухолях пищевода, не выходящих за пределы слизистой, у больных, имеющих значительный риск хирургических осложнений. При этом 5-летняя выживаемость достигает 85–100%.

### Стадия IIB – III (T1–2N1M0; T3N1M0)

Варианты лечения: хирургическое; предоперационная химиотерапия + хирургическое лечение; предоперационная химиолучевая терапия + хирургия.

Результаты одного хирургического лечения более распространенных стадий остаются неудовлетворительными, 5 лет переживают лишь около 20% больных. В целях улучшения результатов используются различные сочетания лекарственной и лучевой терапий (предоперационная химиотерапия, предоперационная химиолучевая терапия, самостоятельная химиолучевая терапия).

## **ХИМИОТЕРАПИЯ**

### **Предоперационная (неoadъювантная) химиотерапия**

Роль предоперационной химиотерапии при раке пищевода остается противоречивой. Недавний метаанализ рандомизированных исследований показал достоверный выигрыш от ее проведения при аденокарциноме, тогда как при плоскоклеточном раке он представляется минимальным.

При аденокарциноме нижнегрудного отдела пищевода или пищеводно-желудочного перехода наиболее оправдано проведение периоперационной химиотерапии, когда 2-3 курса химиотерапии назначаются до операции, а 3-4 курса – после нее. При выявлении гиперэкспрессии HER 2 neu в режимы терапии включается трастузумаб в стандартных дозах. В рандомизированном исследовании периоперационная терапия режимом FLOT (см. табл.) продемонстрировала достоверно большую частоту полных лечебных патоморфозов по сравнению с комбинацией ECF.

### **Послеоперационная (адъювантная) химиотерапия**

При плоскоклеточном раке пищевода ее проведение не показано. При аденокарциноме нижнегрудного отдела пищевода или пищеводно-желудочного перехода послеоперационная химиотерапия показана, если она проводилась и предоперационно. Адъювантная химиотерапия в самостоятельном виде при аденокарциноме пищевода в настоящее время не рекомендуется.

## **ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ**

Проведение одной лучевой терапии (без химиотерапии) до или после хирургического лечения не показано по причине малой эффективности.

### **Одновременная химиолучевая терапия**

#### **• Предоперационная химиолучевая терапия**

Роль предоперационной химиолучевой терапии при раке пищевода остается противоречивой. В ряде исследований было показано достоверное улучшение отдаленных результатов, в других – нет. В большинстве работ отмечалось достоверное повышение послеоперационной летальности в группе с химиолучевой терапией. Однако в последнем метаанализе четко показан достоверный выигрыш от ее проведения как при плоскоклеточном раке, так и при аденокарциноме. Перед химиолучевой терапией возможно проведение 1-2 курсов химиотерапии, что позволяет у большинства больных уменьшить дисфагию и заранее запланировать лучевую терапию.

Крайне желательно проведение конформной 3D CRT дистанционной лучевой терапии на линейных ускорителях энергией 6–18 МэВ. Разовая очаговая доза со-

ставляет 1,8-2 Гр, суммарная – до 44-45 Гр. Во время лучевой терапии проводится химиотерапия на основе цисплатина или карбоплатина (режимы представлены в таблице). При наличии выраженной дисфагии перед началом облучения производят эндоскопическую электрореканализацию/аргонно-плазменную реканализацию пищевода или пункционную гастростомию.

Хирургическое вмешательство обычно производится через 6-8 недель после завершения химиолучевой терапии.

Оптимальным режимом химиолучевой терапии представляется еженедельное введение паклитаксела и карбоплатина на фоне 5 недель лучевой терапии. В недавнем большом исследовании, сравнивавшем этот предоперационный режим и только хирургию, удалось достигнуть полного патоморфоза у 49% больных плоскоклеточным раком и 23% больных аденокарциномой. Токсичность режима была приемлемой, послеоперационная летальность в обеих группах составила 4%, а 5-летняя общая выживаемость была улучшена с 34% до 47%.

#### • **Послеоперационная химиолучевая терапия**

Послеоперационная химиолучевая терапия может быть проведена пациентам в удовлетворительном состоянии при наличии микро- или макроскопической резидуальной опухоли (после R1- или R2-резекции). Режимы и дозы аналогичные предоперационным.

#### **Самостоятельная химиолучевая терапия**

Альтернативой хирургическому лечению операбельных местно распространенных форм рака пищевода является химиолучевая терапия, которая позволяет достичь сопоставимой 5-летней общей выживаемости – 20-27%. В прямом сравнительном исследовании самостоятельной химиолучевой терапии на основе цисплатина и инфузии 5-фторурацила и одной операции не было достигнуто достоверных различий в отдаленных результатах, а токсичность и летальность консервативного лечения были значительно ниже.

Крайне желательно проведение конформной 3D CRT дистанционной лучевой терапии на линейных ускорителях энергией 6–18 МЭВ, а также на протонных комплексах, работающих с энергией 70-250 МЭВ. Разовая очаговая доза составляет 1,8-2 Гр, суммарная – до 50-55 Гр. Увеличение суммарной очаговой дозы не приводит к улучшению результатов, повышая лишь летальность. Во время лучевой терапии проводится химиотерапия, чаще на основе цисплатина и инфузий 5-фторурацила (режимы представлены в таблице). При наличии выраженной дисфагии перед началом облучения производят эндоскопическую электрореканализацию пищевода или пункционную микрогастростомию. Химиолучевая терапия нередко осложняется развитием лучевых эзофагитов и усилением степени выраженности дисфагии, что усугубляет нутритивный дефицит пациента и ухудшает переносимость лечения.

В таких ситуациях возможен частичный или полный переход на парентеральное питание, постановка временной пункционной микрогастростомы.

Выбор между самостоятельной химиолучевой терапией или хирургическим лечением (с предоперационной химиолучевой терапией или без нее) зависит от локализации первичной опухоли, функционального состояния больного и опыта хирурга. Так, у сохраннных пациентов с локализацией опухоли в средней или нижней трети пищевода предпочтительнее включение в план лечения операции.

При сохранении жизнеспособной опухоли после химиолучевого лечения или местном рецидиве возможно выполнение так называемой «спасительной эзофагэктомии». К этой же категории оперативных вмешательств следует отнести фаринголаринго-эзофагэктомию по поводу резидуальной опухоли после химиолучевой терапии рака шейного отдела пищевода. Однако большая частота осложнений ограничивают ее широкое применение.

**НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНЫЙ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫЙ  
РАК ПИЩЕВОДА**

**Стадия III (T4<sup>1</sup> или множественные метастазы в регионарные лимфоузлы  
сростения)**

Основным методом лечения является самостоятельная химиолучевая терапия (режим аналогичный таковому, применяемому при операбельных опухолях).

При злокачественной пищеводной фистуле (пищеводно-медиастинальные, пище-водно-легочные и пищеводно-бронхиальные свищи), делающей невозможным про-ведение химиолучевой терапии, допустимо выполнение комбинированных операций.

**Таблица. Основные режимы химиотерапии, применяемые в самостоятельном виде или совместно с лучевой терапией в лечении рака пищевода.**

| Схема                                     | Разовая доза                                           | Дни введения                                   | Интервал    |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------|
| <b>Одновременная химиолучевая терапия</b> |                                                        |                                                |             |
| Цисплатин<br>5-фторурацил                 | 75 мг/м <sup>2</sup><br>750 мг/м <sup>2</sup> в сутки  | I-й день<br>I-й – 4-й дни (96-часовая инфузия) | 3-4 недели  |
| Цисплатин<br>Капецитабин                  | 75 мг/м <sup>2</sup><br>1600 мг/м <sup>2</sup> в сутки | I-й день<br>I-й – 5-й дни каждой недели        | 3-4 недели  |
| Паклитаксел<br>Карбоплатин                | 50 мг/м <sup>2</sup><br>AUC 2                          | I-й день<br>I-й день                           | еженедельно |
| Доцетаксел<br>Цисплатин                   | 25 мг/м <sup>2</sup><br>25 мг/м <sup>2</sup>           | I-й день<br>I-й день                           | еженедельно |

<sup>1</sup> Вовлечение перикарда, плевры и диафрагмы не исключает возможности хирургического лечения в случае объективного ответа на предоперационную терапию.

| Схема                                                                                  | Разовая доза                                                                                    | Дни введения                                                           | Интервал |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|----------|
| <b>Периоперационная химиотерапия при аденокарциномах нижнегрудного отдела пищевода</b> |                                                                                                 |                                                                        |          |
| Цисплатин<br>5-фторурацил                                                              | 75 мг/м <sup>2</sup><br>750 мг/м <sup>2</sup> в сутки                                           | 1-й день<br>1-й – 5-й дни (120-часовая инфузия)                        | 3 недели |
| Эпирубицин<br>Цисплатин<br>Капецитабин                                                 | 50 мг/м <sup>2</sup><br>60 мг/м <sup>2</sup><br>1300 мг/м <sup>2</sup> в сутки                  | 1-й день<br>1-й день<br>1-й – 21-й дни                                 | 3 недели |
| Цисплатин<br>Капецитабин                                                               | 75 мг/м <sup>2</sup><br>2000 мг/м <sup>2</sup> в сутки                                          | 1-й день<br>1-й – 14-й дни                                             | 3 недели |
| Доцетаксел<br>Цисплатин<br>Капецитабин                                                 | 60-75 мг/м <sup>2</sup><br>60-75 мг/м <sup>2</sup><br>1650 мг/м <sup>2</sup> в сутки            | 1-й день<br>1-й день<br>1-й – 14-й дни                                 | 3 недели |
| Доцетаксел<br>Оксалиплатин<br>Лейковорин<br>5-фторурацил                               | 50 мг/м <sup>2</sup><br>85 мг/м <sup>2</sup><br>200 мг/м <sup>2</sup><br>2600 мг/м <sup>2</sup> | 1-й день<br>1-й день<br>1-й день<br>1-й день, 24-часовая инфузия       | 2 недели |
| <b>Режимы паллиативной химиотерапии</b>                                                |                                                                                                 |                                                                        |          |
| Цисплатин<br>5-фторурацил                                                              | 75 мг/м <sup>2</sup><br>750 мг/м <sup>2</sup> в сутки                                           | 1-й день<br>1-й – 5-й дни (120-часовая инфузия)                        | 3 недели |
| Паклитаксел<br>Карбоплатин                                                             | 175 мг/м <sup>2</sup><br>AUC 5                                                                  | 1-й день<br>1-й день                                                   | 3 недели |
| Цисплатин<br>Капецитабин                                                               | 75 мг/м <sup>2</sup><br>2000 мг/м <sup>2</sup> в сутки                                          | 1-й день<br>1-й – 14-й дни                                             | 3 недели |
| Оксалиплатин<br>Капецитабин                                                            | 130 мг/м <sup>2</sup><br>2000 мг/м <sup>2</sup> в сутки                                         | 1-й день<br>1-й – 14-й дни                                             | 3 недели |
| Доцетаксел<br>Цисплатин<br>Капецитабин                                                 | 60-75 мг/м <sup>2</sup><br>60-75 мг/м <sup>2</sup><br>1650 мг/м <sup>2</sup> в сутки            | 1-й день<br>1-й день<br>1-й – 14-й дни                                 | 3 недели |
| Паклитаксел<br>Цисплатин<br>Лейковорин<br>5-фторурацил                                 | 150 мг/м <sup>2</sup><br>60-75 мг/м <sup>2</sup><br>50 мг<br>425 мг/м <sup>2</sup> в сутки      | 1-й день<br>1-й день<br>1-й – 3-й дни (струйно)<br>1-й – 3-й (струйно) | 3 недели |
| Доцетаксел<br>Оксалиплатин<br>Лейковорин<br>5-фторурацил                               | 50 мг/м <sup>2</sup><br>85 мг/м <sup>2</sup><br>200 мг/м <sup>2</sup><br>2600 мг/м <sup>2</sup> | 1-й день<br>1-й день<br>1-й день<br>1-й день, 24-часовая инфузия       | 2 недели |

#### IV стадия

Основными задачами лечения пациентов с метастатическим раком пищевода являются устранение болезненных симптомов, увеличение продолжительности жизни.

Оценка эффективности различных режимов химиотерапии рака пищевода затруднена отсутствием рандомизированных исследований, особенно при плоскоклеточном раке. По этой причине даже сложно оценить и тот выигрыш, который дает химиотерапия по сравнению с поддерживающей терапией. Проведение хи-

миотерапии рекомендуется пациентам в удовлетворительном состоянии (ECOG PS 0-2) и отсутствием выраженной (III-IV) дисфагии, затрудняющей адекватное питание пациента. В последнем случае на первом этапе показано восстановление проходимости пищевода (стентирование, реканализация). При дисфагии I-II степени начало химиотерапии позволяет добиться уменьшения степени ее выраженности у ряда больных уже к концу первого курса.

Наиболее активными препаратами при обоих гистологических вариантах являются цисплатин, фторпиримидины, таксаны. Кроме того, при аденокарциномах также эффективны оксалиплатин, иринотекан, трастузумаб (при гиперэкспрессии HER-2 neu).

При плоскоклеточных раках стандартным режимом химиотерапии остается комбинация цисплатина с инфузией 5-фторурацила или капецитабином, при котором частота объективного ответа составляет около 35%, а продолжительность жизни не превышает 6-8 мес. По непосредственной эффективности карбоплатин уступает цисплатину, что ограничивает его применение вне программ химиолучевой терапии. Применение таксанов возможно в виде как двухкомпонентных схем с цисплатином, так и трехкомпонентных (с цисплатином и фторпиримидинами). В последнем случае ценой большей токсичности удастся повысить частоту объективного ответа до 48%, однако к удлинению продолжительности жизни это, по-видимому, не приводит.

Оптимальная продолжительность первой линии химиотерапии неизвестна. Обычно проводится 4 курса в случае стабилизации и 6 курсов – при достижении объективного ответа.

Не существует стандартной второй линии терапии. Ее проведение возможно лишь у отдельных сохранных пациентов, отвечавших на ранее проводимую химиотерапию. Возможными вариантами являются монотерапия таксанами, gefитиниб.

## **Паллиативное лечение**

Наиболее частым симптомом является дисфагия. Необходимость в ее устранении может возникать на всех этапах лечения и достигается различными подходами: эндоскопическими процедурами (баллонная дилатация, электро-, аргонно-плазменная или лазерная деструкция, фотодинамическая терапия), лучевой терапией (дистанционная или брахитерапия), постановкой внутрипросветных стентов. Эндоскопические процедуры дают быстрый, но кратковременный эффект и подходят в случаях, когда в ближайшее время будет начато эффективное лечение (хирургия, химиотерапия, лучевая терапия).

В случаях, когда излечение больного невозможно, оптимальными вариантами коррекции дисфагии является брахитерапия, стентирование пищевода или дистанционная лучевая терапия. Проведение паллиативной химиолучевой терапии не имеет явных преимуществ по сравнению с одной лучевой терапией и лишь ассоциировано с большей токсичностью. По результатам исследования стентирование



---

пищевода позволяет быстрее достичь желаемых эффектов, однако при большем сроке наблюдения при сравнении с брахитерапией частота осложнений (миграция стента, боли, перфорация, желудочно-пищеводный рефлюкс) оказалась выше, а частота отсутствия дисфагии – несколько ниже.

В случае развития пищеводно-бронхиальных или медиастинальных свищей постановка покрытых стентов позволяет купировать данные осложнения у 70-100% больных.

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА ЖЕЛУДКА

**Цитирование:** Бяхов М. Ю., Бесова Н. С., Владимирова Л. Ю., Волков Н. М., Левченко Е. В., Сакаева Д. Д. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака желудка // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4, спецвыпуск. – С. 210–213.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2015-4s-210-213

**Ключевые слова:** рак желудка, плоскоклеточный рак, аденокарцинома, химиотерапия.

## ДИАГНОСТИКА

Диагноз устанавливается на основании гистологического исследования, материал для которого получен при гастроскопии или операционной биопсии.

## СТАДИРОВАНИЕ

Стадирование включает: сбор анамнеза, осмотр, клинический анализ крови, биохимический анализ крови с показателями функции печени, почек, эндоскопическое исследование, КТ, МРТ или УЗИ органов брюшной полости и малого таза, КТ или рентгенография органов грудной клетки. Стадирование производится на основании TNM-классификации (7-е издание, 2010 г.).

## ЛЕЧЕНИЕ

### Лекарственное лечение локализованных стадий

Не проводится.

Возможно проведение химиолучевого лечения при местнораспространенных формах (лучевая терапия + 5-фторурацил ± лейковорин).

Лечение нерадикально оперированных больных остается паллиативным.

### Лекарственное лечение больных с отдаленными метастазами (m1)

- Больные с IV стадией заболевания являются кандидатами для проведения паллиативной химиотерапии. Обычно используются режимы, включающие цисплатин, фторурацил и антрациклины.
- Режимы CF и ECF на сегодняшний день являются наиболее распространенными. Доцетаксел повышает активность цисплатина/фторурацила у больных с ECOG 0-1, однако сопровождается значительным ростом токсичности.

- В классических режимах цисплатин (С) может быть заменен на оксалиплатин (О), а 5-фторурацил (F) – на капецитабин (X).
- При наличии в опухоли гиперэкспрессии HER2/neu (ИГХ 3+ или ИГХ2+FISH+) предпочтительно назначение трастузумаба в комбинации с дублетами препаратов платины и фторпиримидинов.
- Нет стандарта второй линии химиотерапии. В небольших рандомизированных исследованиях показано, что проведение химиотерапии второй линии больным в удовлетворительном общем состоянии достоверно увеличивает продолжительность жизни. После лечения препаратами платины в комбинации с фторпиримидинами в первой линии лечения в качестве второй линии лечения равноэффективны таксаны и иринотекан в монотерапии. Возможно включение пациентов в клинические исследования. При ECOG = 2 рекомендуется симптоматическая терапия

### Схемы химиотерапии

#### Обязательные рекомендации:

##### Монохимиотерапия

- 5-фторурацил: 800 мг/м<sup>2</sup>/сут в виде постоянной инфузии в течение 5 суток.
- Капецитабин: 2500 мг/м<sup>2</sup>/сут, р.о. (в 2 приема) с 1-го по 14-й день каждые 3 недели.

##### Полихимиотерапия

- CF: цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день + 5-фторурацил, длительные инфузии, 1000 мг/м<sup>2</sup>/сут в 1-й – 5-й дни каждые 4 недели.
- ECF: эпирубицин 50 мг/м<sup>2</sup> либо доксорубицин 40 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день + цисплатин 60 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день + 5-фторурацил 200 мг/м<sup>2</sup>/сутки, постоянная внутривенная инфузия, цикл повторяется каждые 3 недели.

#### Расширенные рекомендации:

- FOLFOX: оксалиплатин 100 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день + LV 200 мг/м<sup>2</sup>, 2-час. инфузия + 5Fu 400 мг/м<sup>2</sup> болюсно + 5Fu 600 мг/м<sup>2</sup> 22-час. инфузия в 1-й – 2-й дни каждые 2 недели.
- XP: цисплатин 80 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день + капецитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день с 1-го по 14-й дни цикла каждые 3 недели.
- EOX: эпирубицин 50 мг/м<sup>2</sup> либо доксорубицин 40 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день + оксалиплатин 130 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день + капецитабин 625 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день постоянно каждые 3 недели.
- CapOX (XELOX): оксалиплатин 130 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день + капецитабин по 1000 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день р.о. в 1-й – 14-й дни каждые 3 нед.
- DCF: доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день + цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день + 5-фторурацил, длительные инфузии, 750 мг/м<sup>2</sup>/сут в 1-й – 5-й дни каждые

3 недели (только у молодых больных в хорошем общем состоянии, в специализированных центрах).

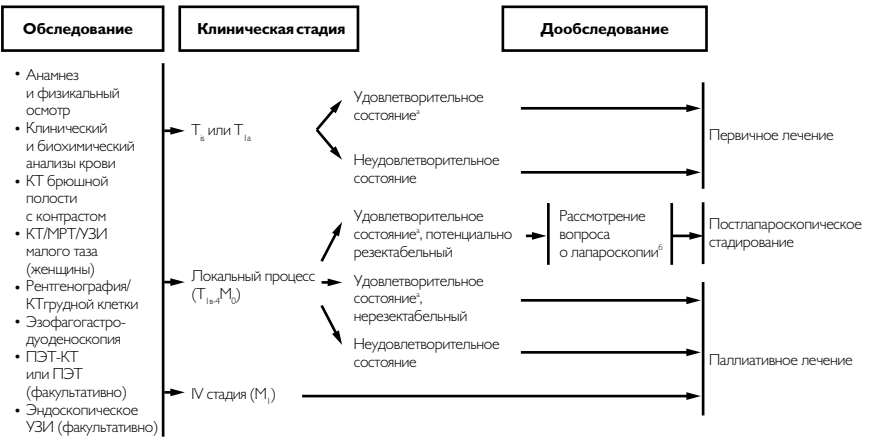
- ХР + Trastuzumab: цисплатин 80 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день + капецитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день с 1-го по 14-й дни цикла + трастузумаб 8 мг/кг (нагрузочная доза) в 1-й день, далее – в поддерживающей дозе 6 мг/кг в 1-й день каждые 3 недели (только у больных с гиперэкспрессией HER2/неу в опухоли).

**Химиотерапия второй линии**

- Иринотекан по 180мг/м<sup>2</sup> каждые 2 недели или по 250-300 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 недели.
- Доцетаксел по 60 – 75 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 недели.
- Паклитаксел по 80 мг/м<sup>2</sup> в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 28 дней.

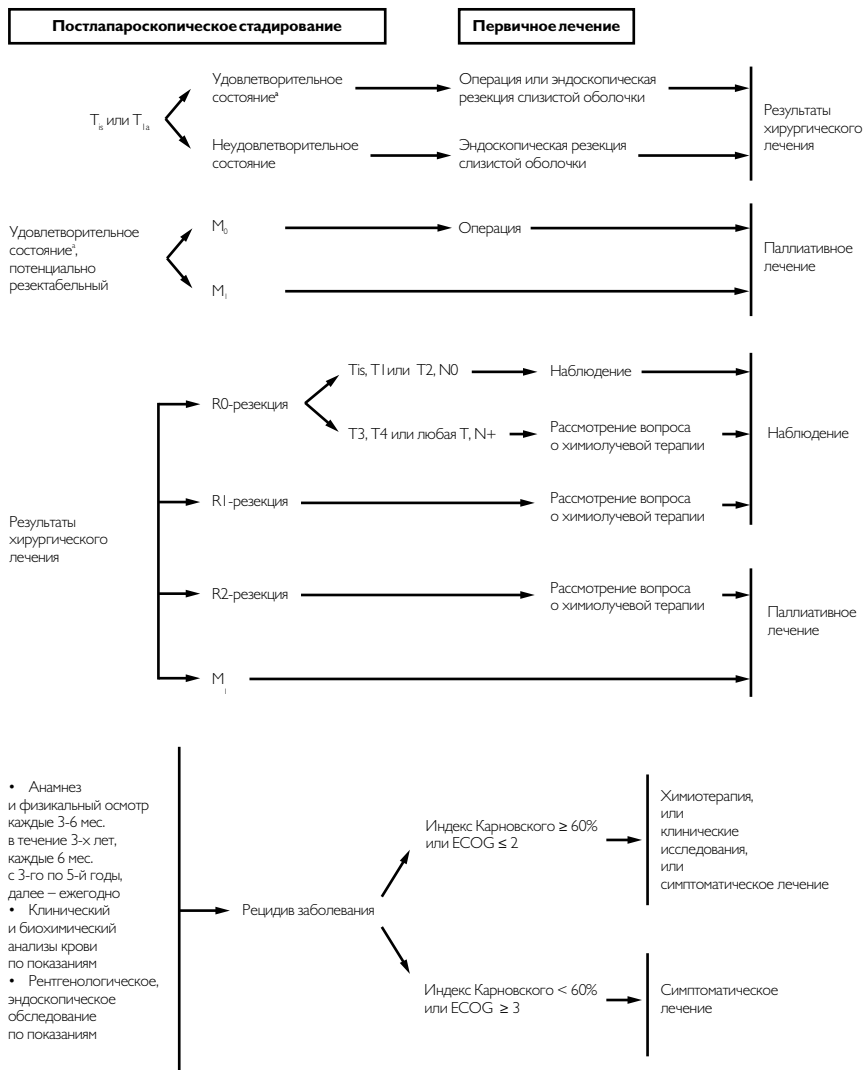
**Химиолучевая терапия:**

- 5-фторурацил 425 мг/м<sup>2</sup> и лейковорин 20 мг/м<sup>2</sup> с 1-го по 5-й дни, далее с 28-го дня – лучевая терапия 45 Гр (5 дней в неделю, 5 недель, фракциями по 1,8 Гр) + 5-фторурацил 400 мг/м<sup>2</sup> и лейковорин 20 мг/м<sup>2</sup> в первые 4 и последние 3 дня лучевой терапии. Далее через месяц после окончания лучевой терапии – 2 цикла: 5-фторурацил 425 мг/м<sup>2</sup> и лейковорин 20 мг/м<sup>2</sup> с 1-го по 5-й дни через 28 дней.



<sup>a</sup> Пациент способен перенести оперативное вмешательство.

<sup>6</sup> Лапароскопия производится для выявления перитонеального распространения процесса при планировании радикального хирургического лечения; не проводится, если планируется паллиативная операция.



# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА ОБОДОЧНОЙ КИШКИ

**Цитирование:** Трякин А.А., Артамонова Е.В., Бесова Н.С., Болотина Л.В., Владимирова Л.Ю., Гладков О.А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки // Злокачественные опухоли. – 2015. – №. 4, спецвыпуск. – С. 214–229.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2015-4s-214-229

**Ключевые слова:** рак ободочной кишки, РЭА, СА-19.9, мутация EGFR, мутация гена RAS, синдром Линча, синдром Блума, семейный аденоматоз, синдром Пейтца-Егерса, синдром Ли Фраумени, синдром Коудена, химиотерапия, таргетная терапия.

## ДИАГНОСТИКА

Необходимый минимум обследования для постановки диагноза, определения клинической стадии и выработки лечебного плана должен включать в себя следующие процедуры:

- анамнез и физикальный осмотр;
- тотальная колоноскопия с биопсией;
- гистологическое и/или цитологическое исследование биопсийного материала (план лечения не должен составляться до получения данных биопсии);
- УЗИ органов брюшной полости либо КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием\*;
- рентгенография грудной клетки либо КТ органов грудной клетки\*;
- развернутый клинический и биохимический анализы крови;
- ЭКГ;
- онкомаркеры РЭА, СА 19.9;
- оценка нутритивного статуса;
- анализ биоптата опухоли на мутацию RAS (экзоны 2, 3, 4 генов KRAS и NRAS) и BRAF, если диагностированы отдаленные метастазы аденокарциномы.

Дополнительные исследования, выполняемые при наличии клинических показаний:

---

\* КТ органов брюшной полости и грудной клетки является стандартом уточняющей диагностики при раке ободочной кишки в большинстве развитых стран. На практике данные исследования могут быть отчасти заменены комплексным УЗИ органов брюшной полости и рентгенографией грудной клетки в двух проекциях у пациентов с небольшой местной распространенностью опухолевого процесса (С).

- ирригоскопия при невозможности выполнения тотальной колоноскопии (В); при невозможности выполнить полное исследование толстой кишки до операции ирригоскопия или колоноскопия должны быть выполнены в течение 3 месяцев после операции;
- УЗ-колоноскопия при планировании местного иссечения крупных полипов и опухолей
- МРТ органов брюшной полости с внутривенным усилением выполняется при планировании резекции печени в случаях, когда КТ не позволяет в полной мере высказаться о распространенности процесса в печени (В);
- остеосцинтиграфия при подозрении на метастатическое поражение костей скелета;
- биопсия метастазов под контролем УЗИ/КТ выполняется при подозрении на метастазы по данным КТ или МРТ в случаях, когда их подтверждение принципиально меняет тактику лечения;
- ПЭТ-КТ выполняется при подозрении на метастазы по данным КТ или МРТ в случаях, когда их подтверждение принципиально меняет тактику лечения;
- лапароскопия при подозрении на диссеминацию опухоли по брюшине;
- МРТ или КТ головного мозга с внутривенным контрастированием при подозрении на метастатическое поражение головного мозга.

### **Основные параметры морфологического исследования**

В морфологическом заключении должны быть отражены следующие параметры:

- Расстояние до проксимального и дистального краев резекции.
- Размеры опухоли.
- Гистологическое строение опухоли.
- Степень дифференцировки опухоли.
- pT.
- pN (с указанием общего числа исследованных и пораженных лимфоузлов), необходимо исследование не менее 12 удаленных лимфоузлов.
- Наличие поражения проксимального края резекции (отрицательный результат также должен быть констатирован).
- Наличие поражения дистального края резекции (отрицательный результат также должен быть констатирован).
- Наличие лимфоваскулярной, периневральной инвазии (отрицательный результат также должен быть констатирован).
- Степень регрессии опухоли по шкале Mandard или Dworak (при наличии предшествующего комбинированного лечения).
- Поражение апикального лимфатического узла (отрицательный результат также должен быть констатирован).

- Для удаленных малигнизированных полипов – наличие инвазии опухоли в ножку полипа.

## Генетическое консультирование

У 5-10% больных колоректальным раком развитие заболевания связано с наличием известных наследственных синдромов. Наиболее распространенные – синдром Линча и семейный аденоматоз толстой кишки. У всех больных колоректальным раком после подтверждения диагноза необходимо собрать семейный анамнез и проанализировать его на соответствие критериям Amsterdam II [1] или Bethesda [2]. Генетическое тестирование показано в следующих случаях:

1. Подозрение на синдром Линча (он диагностируется путем выявления наследственной мутации в генах MLH1, MSH2, MSH6, PMS2; в качестве скринингового теста может быть использован иммуногистохимический метод, выявляющий отсутствие экспрессии в опухоли MSH2, MLH1, MSH6 и PMS2):
  - при соответствии пациента критериям Amsterdam II [1] или Bethesda [2];
  - при наличии у пациента родственника I-й или 2-й линии с установленным диагнозом синдрома Линча;
  - при развитии у пациентки рака эндометрия в возрасте до 50 лет;
2. Подозрение на семейный аденоматоз – тестирование на мутацию гена APC:
  - при наличии у пациента более 20 полипов кишечника;
  - при наличии у пациента родственника I-й линии с установленным диагнозом семейного аденоматоза;
3. Подозрение на наличие аттенуированной формы семейного аденоматоза, МҮН-ассоциированный полипоз – тестирование на мутацию APC, мутацию МҮН:
  - пациенты, у которых выявлено более 20 полипов толстой кишки, но с отрицательным анализом на мутацию APC;
  - пациенты, у которых в семье прослеживается рецессивное наследование семейного аденоматоза;
  - пациенты, у которых полипы выявляются в более позднем возрасте (34-44 лет).

За исключением МҮН-ассоциированного полипоза и синдрома Блума, все наследственные синдромы, связанные с развитием колоректального рака, носят аутосомно-доминантный характер. При наличии яркого семейного анамнеза злокачественных заболеваний у пациентов с исключенным семейным аденоматозным полипозом и синдромом Линча показана консультация генетика для потенциального выявления более редких заболеваний: синдромов Пейтца-Егерса, Ли Фраумени, Блума, Коудена, ювенильного полипоза, синдрома олигодонтии и колоректального рака.



## ЛЕЧЕНИЕ И СТАДИРОВАНИЕ

### Лечение раннего рака ободочной кишки (TisN0M0)

Эндоскопическая резекция слизистой допускается при инвазивных карциномах (уровень I-II – III по Haggitt) при отсутствии факторов негативного прогноза. Инвазивные карциномы на широком основании ( $\geq T1smI$ ) приравниваются к уровню IV (по Haggitt) и требуют резекции соответствующего участка ободочной кишки.

### Негативный прогноз

- стадия  $\geq G2$ ,
- поражение краев резекции,
- лимфатическая, сосудистая или периневральная инвазия,
- 4 уровень инвазии (вовлечение подслизистой оболочки толстой кишки),  $> pT1smI$ .

### Стадирование по Haggitt малигнизированных полипов ободочной кишки

Для определения тактики лечения малигнизированных полипов ободочной кишки предлагается стадирование по результатам морфологического исследования:

Уровень 0 – отсутствие инвазивной карциномы

Уровень I – инвазия в «головку» полипа

Уровень II – инвазия в «шейку» полипа

Уровень III – инвазия в «ножку» полипа

Уровень IV – инвазия в «основание» полипа

Уровень I-III соответствует T1smI, а уровень IV может соответствовать T1smI–3

### Плановое хирургическое лечение (T1-4N0-2M0)

При локализации опухоли в слепой, восходящей ободочной кишке, печеночном изгибе ободочной кишки, проксимальной трети поперечной ободочной кишки допустимыми объемами хирургического вмешательства являются правосторонняя гемиколэктомия, расширенная правосторонняя гемиколэктомия с обязательным лигированием питающих сосудов – a.ileocolica, a.colicadextra, a.colicamedia у основания.

При локализации опухоли в средней трети поперечной ободочной кишки решение об объеме хирургического вмешательства решается индивидуально с учетом возраста, сопутствующих заболеваний пациента, размеров и распространенности опухоли. Допустимой является резекция поперечной ободочной кишки, однако предпочтительным объемом операции является субтотальная колэктомия.

При локализации опухоли в дистальной трети поперечной ободочной кишки, селезеночном изгибе ободочной кишки, нисходящей ободочной кишке, проксимальной трети сигмовидной кишки допустимыми объемами операции являются левосторонняя гемиколэктомия, расширенная левосторонняя гемиколэктомия с лигированием *a.colica sinistra*, *a.colica media* у места отхождения.

При локализации опухоли в средней трети сигмовидной кишки допустимыми объемами операции являются резекция сигмовидной кишки и операция Гартмана с лигированием нижней брыжеечной артерии.

При локализации опухоли в дистальной трети сигмовидной кишки допустимыми объемами операции являются резекция сигмовидной кишки с чрезбрюшной резекцией прямой кишки и операция Гартмана с лигированием нижней брыжеечной артерии непосредственно под уровнем отхождения левой ободочной артерии. При проведении хирургического лечения по поводу рака ободочной кишки предпочтение следует отдавать технике операций с выполнением тотальной мезоколонэктомии с лимфодиссекцией в объеме D3.

### **Экстренное хирургическое лечение по поводу кишечной непроходимости**

Объем выполнения оперативного вмешательства не должен различаться при экстренном и плановом хирургическом лечении рака ободочной кишки. При локализации опухоли слепой, восходящей ободочной кишки, печеночном изгибе ободочной кишки, проксимальной трети поперечной ободочной кишки допустимо формирование первичного анастомоза.

При локализациях опухоли в левых отделах ободочной кишки показано выполнение операции Микулича, типа Гартмана. Допустимо формирование первичного анастомоза с превентивной проксимальной кишечной стомой. Альтернативой может служить эндоскопическая декомпрессия толстой кишки путем стентирования с отсроченным проведением хирургического лечения.

### **Лекарственное лечение локализованных стадий**

#### **I стадия, II стадия (без факторов риска)**

- Tis, T1, T2N0M0 (I стадия) и T3, N0, M0 (II стадия) без факторов высокого риска рецидива адьювантная химиотерапия не проводится.

#### **II стадия (с факторами высокого риска)**

- Любая T4 или T3N0M0 (II стадия) с наличием факторов высокого риска рецидива.

Факторы высокого риска рецидива:

- низкая дифференцировка опухоли;

- сосудистая или периневральная опухолевая инвазия;
- кишечная непроходимость или перфорация;
- менее 12 исследованных лимфатических узлов;
- признаки опухолевого роста в краях резекции.

При II стадии заболевания адьювантная химиотерапия фторпиримидинами (табл. I) на протяжении 6 месяцев обеспечивает скромное, но достоверное увеличение продолжительности жизни. Включение в режимы адьювантной химиотерапии оксалиплатина пациентам с факторами высокого риска развития рецидива приводит лишь к улучшению безрецидивной выживаемости без значимого влияния на продолжительность жизни. Тем не менее, большинство экспертов рекомендует проводить пациентам со II стадией с факторами риска такое же лечение, как и больным с III стадией.

Микросателлитная нестабильность (MSI) встречается у 15% больных со II стадией рака ободочной кишки, чаще при правосторонней локализации опухоли. Наличие MSI (диагностируется с помощью ПЦР либо иммуногистохимически по отсутствию экспрессии MSH2, MLH1, MSH6 и PMS2) определяет очень благоприятный прогноз при II стадии. Такие больные не нуждаются в проведении адьювантной монотерапии фторпиримидинами. Однако в отдельных случаях при наличии нескольких факторов высокого риска (см. выше) возможно проведение адьювантной химиотерапии на основе оксалиплатина и фторпиримидинов. Наличие MSI при III стадии не влияет на выбор тактики лечения: пациенты должны получать терапию на основе оксалиплатина и фторпиримидинов.

### III стадия

- Т любое, N1–2, M0 – адьювантная химиотерапия обязательна (при отсутствии противопоказаний).
- Химиотерапия должна начинаться сразу после восстановления пациента после оперативного вмешательства. Отсрочка ее начала на каждые 4 недели приводит к повышению риска смерти на 14%, а при сроке свыше 3 месяцев выигрыш от проведения химиотерапии сводится к минимуму. Общая продолжительность адьювантной химиотерапии должна составлять 6 месяцев.

Минимальный объем химиотерапии при III стадии включает в себя фторпиримидины, которые можно применять в различных вариантах: струйно (режим клиники Мейо, института Roswell Park), инфузионно (режимы de Gramont, AIO) или перорально (капецитабин) (табл. I). Струйные режимы 5-фторурацила обладают большей токсичностью, но не меньшей эффективностью в адьювантной терапии, чем инфузионные.

Таблица 1. Режимы фторпиримидинов, применяемые в лечении колоректального рака

| Режим                                      | Схема                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Клиники Мейо                               | ЛВ 20 мг/м <sup>2</sup> в/в струйно с последующим болюсом 5-ФУ 425 мг/м <sup>2</sup> , 1-й – 5-й дни.<br>Начало очередного курса на 29-й день.                                                                  |
| Roswell Park                               | ЛВ 500 мг/м <sup>2</sup> в/в, 2-часовая инфузия с последующим болюсом 5-ФУ 500 мг/м <sup>2</sup> .<br>Еженедельно в течение 6 недель с последующим 2-недельным перерывом.                                       |
| AIO                                        | ЛВ 500 мг/м <sup>2</sup> в/в в течение 2 часов с последующей 24-часовой инфузией 5-ФУ 2600 мг/м <sup>2</sup> .<br>Еженедельно, длительно.                                                                       |
| Модифицированный LV5FU2 (режим de Gramont) | ЛВ 400 мг/м <sup>2</sup> в/в в течение 2 часов с последующим болюсом 5-ФУ 400 мг/м <sup>2</sup> и с последующей 46-часовой инфузией 5-ФУ 2400-3000 мг/м <sup>2</sup> .<br>Начало очередного курса на 15-й день. |
| Капецитабин                                | 2500 мг/м <sup>2</sup> в сутки внутрь 1-й – 14-й дни.<br>Начало очередного курса на 22-й день.                                                                                                                  |

Оптимальный объем адьювантной химиотерапии при III стадии включает в себя комбинацию оксалиплатина с фторпиримидинами в течение 6 месяцев. Оптимальными являются режимы FOLFOX или XELOX. Комбинация оксалиплатина со струйным 5-фторурацилом (режим FLOX) обладает схожей эффективностью, но сопряжена с высокой токсичностью. При развитии симптомов полинейропатии II-III степени (II степень: симптомы, ограничивающие работоспособность и физическую активность пациента) показана отмена оксалиплатина и продолжение монотерапии фторпиримидинами. У пациентов старше 75 лет не показано преимущество двойных комбинаций с оксалиплатином по сравнению с монотерапией фторпиримидинами.

Таблица 2. Режимы оксалиплатина и фторпиримидинов, применяемые в лечении колоректального рака.

|                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Модифицированный FOLFOX 6 | Оксалиплатин 85 мг/м <sup>2</sup> , 2-часовая инфузия в 1-й день, ЛВ400 мг/м <sup>2</sup> в/в в течение 2 часов с последующим 5-ФУ 400 мг/м <sup>2</sup> в/в струйно и 46-часовой инфузией 5-ФУ 2400 мг/м <sup>2</sup> (1200 мг/м <sup>2</sup> в сутки). Начало очередного курса на 15-й день. |
| XELOX                     | Оксалиплатин 130 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день, капецитабин 2000 мг/м <sup>2</sup> /сутки 1-й – 14-й дни.<br>Начало очередного курса на 22-й день.                                                                                                                                              |
| FLOX                      | Оксалиплатин 85 мг/м <sup>2</sup> в течение 2 часов (дни 1, 15 и 29 каждого цикла) + ЛВ 20 мг/м <sup>2</sup> в/в струйно и с последующим болюсом 5-ФУ 500 мг/м <sup>2</sup> .<br>Еженедельно в течение 4 недель с последующим 2-недельным перерывом.                                           |

В адьювантной терапии колоректального рака не должны применяться ириноктан и моноклональные антитела, в частности бевацизумаб и цетуксимаб, включение которых в режимы химиотерапии, согласно результатам рандомизированных исследований, не приводит к улучшению показателей выживаемости.

### Лекарственное лечение больных метастатическим раком толстой кишки (M1)

На первом этапе обычно выполняется паллиативная резекция первичной опухоли. Однако в случае значительного распространения метастатического процесса, требующего быстрого начала системной терапии, выполнение хирургического вмешательства может быть отложено.

Консенсус ESMO (2014 г) [3] в зависимости от распространенности процесса выделяет четыре группы пациентов с метастатическим колоректальным раком. Принадлежность к клинической группе лежит в основе выбора той или иной лечебной тактики (табл. 3).

**Таблица 3. Характеристика клинических групп для выбора первой линии терапии мКРР**

| Группа | Описание группы                                                                                                                  | Цель лечения                                                                         | Вид лечения                                                                                                                   |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0      | Изолированные резектабельные (R0) метастазы в печень и/или легкие.                                                               | Выздоровление, снижение риска рецидива                                               | Выполнение операции с последующей химиотерапией FOLFOX/XELOX. Возможно проведение периоперационной ПХТ по схеме FOLFOX/XELOX. |
| 1      | Потенциально резектабельные метастазы в печень или легкие в случае эффекта от химиотерапии. Пациент подходит для интенсивной ХТ. | Максимальное уменьшение опухоли и выполнение R0/I-резекции. Выздоровление.           | Наиболее эффективные режимы ХТ.                                                                                               |
| 2      | Нерезектабельные метастазы. Быстрое прогрессирование, симптомное течение. Может перенести интенсивное лечение.                   | Максимальное уменьшение размеров опухоли, контроль прогрессии заболевания.           | Комбинированные режимы ХТ (двойные или тройные комбинации).                                                                   |
| 3      | Нерезектабельные метастазы, нет значимых симптомов или имеется сопутствующая патология, препятствующая интенсивному лечению.     | Контроль прогрессии заболевания, сохранение качества жизни (минимальная токсичность) | Наименее токсичные схемы лечения. Возможно начало с монотерапии или с двойных комбинаций с низкой токсичностью.               |

### Изолированное метастатическое поражение печени или легких

До начала химиотерапии больных с изолированным поражением печени и единичными метастазами в легкие важно обсудить с соответствующими хирургами на предмет возможности (в настоящее время или в случае объективного эффекта) выполнения R0/I резекции.

**Группа 0 (консенсус ESMO).** Полные циторедуктивные операции при резектабельных метастазах в печень и легкие позволяют излечить до половины пациентов. Перед циторедукцией рекомендуется назначение двойных комбинаций с включением фторпиримидинов и оксалиплатина (FOLFOX или XELOX). После 4 – 6 курсов терапии выполняется резекция печени/легких с последующей послеоперационной полихимиотерапией в том же режиме. Общая рекомендованная продолжительность химиотерапии

составляет 6 месяцев. Другим равнозначным вариантом лечения является выполнение на первом этапе циторедукции с последующим проведением в течение 6 месяцев адъювантной химиотерапии двойной комбинацией с включением фтопиримидинов и оксалиплатина (предпочтительнее) или монотерапией фторпиримидинами при наличии противопоказаний к назначению оксалиплатина. Добавление к периоперационной химиотерапии моноклональных антител больным с резектабельными метастазами не показано.

**Группа I (консенсус ESMO).** В случае потенциально резектабельных метастазов показано проведение максимально эффективной химиотерапии, задачей которой является достижение объективного эффекта и перевод нерезектабельных метастазов в резектабельные. Показано применение двойных комбинаций (FOLFOX, XELOX или FOLFIRI). Добавление таргетных препаратов (прежде всего – анти-EGFR-антител) позволяет увеличить частоту выполнения R0-резекций печени.

В случае отсутствия мутации генов семейства RAS (KRAS и NRAS) целесообразно добавление к режимам химиотерапии FOLFIRI или FOLFOX (но не XELOX или FLOX) анти-EGFR моноклональных антител (цетуксимаб или панитумумаб).

Наличие мутации гена BRAF является отрицательным прогностическим признаком. Учитывая редкость BRAF-мутаций, до сих пор остается спорным вопрос, нуждаются ли эти больные в применении анти-EGFR-антител. Результаты недавно проведенных метаанализов говорят, что выигрыш от добавления анти-EGFR антител если и существует, то является минимальным. Для пациентов с мутацией BRAF, способных выдержать активную терапию, рекомендовано проведение терапии по программе FOLFOXIRI с добавлением бевацизумаба. При наличии мутации RAS или при диком типе RAS в случае невозможности применения анти-EGFR-антител возможно добавление к двойному режиму химиотерапии бевацизумаба, что повышает частоту выраженного лекарственного патоморфоза по сравнению с одной химиотерапией. Другой возможной опцией повышения резектабельности является применение «тройной» комбинации FOLFOXIRI с возможным добавлением моноклонального антитела, однако более высокая токсичность режима требует осторожности при его назначении.

Хирургическое вмешательство в объеме R0/R1 необходимо выполнять, как только метастазы станут резектабельными. Пролонгация химиотерапии может приводить к повышению частоты токсических поражений печени, а также к исчезновению части метастазов, что затрудняет их идентификацию хирургом во время резекции. Число послеоперационных осложнений значительно возрастает при количестве курсов предоперационной химиотерапии более 6, а смертность – более 12.

Радиочастотная абляция (РЧА) метастазов в печень уступает хирургическому лечению по достижению локального контроля. РЧА может применяться как дополнение к резекции для достижения радикальности вмешательства, так и самостоятельно при невозможности оперативного лечения.

Внутриартериальная химиотерапия остается экспериментальным методом и не рекомендуется к рутинному применению в первой линии терапии. Различные методы

эмболизации печеночной артерии (химиоэмболизация, эмболизация радиоактивными микросферами), а также дистанционная стереотаксическая лучевая терапия могут применяться у отдельных пациентов с изолированным или преобладающим метастатическим поражением печени при исчерпанности возможностей системной терапии.

### Паллиативная химиотерапия

Задачей паллиативной химиотерапии при метастатическом раке ободочной кишки является увеличение продолжительности жизни, уменьшение симптомов болезни и улучшение качества жизни. Пациенты, получившие все три активных химиопрепарата (ириротекан, оксалиплатин и фторпиримидины), имеют достоверно большую продолжительность жизни. При этом не важно, за сколько линий терапии это удастся реализовать. До сих пор четко не ясна оптимальная продолжительность терапии. Возможными вариантами являются:

- непрерывная терапия до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности;
- проведение лечения на протяжении не менее полугода с последующим наблюдением; либо
- применение двойной комбинации в течение не менее 3-4 мес. с последующей поддержкой фторпиримидинами (стратегия «поддерживающей» терапии имеет преимущества перед полным прекращением лечения). В случае применения комбинации химиотерапии с бевацизумабом поддерживающая терапия бевацизумабом + фторпиримидины (предпочтительнее) или монотерапия бевацизумабом (при непереносимости фторпиримидинов) может проводиться до появления признаков прогрессирования болезни или неприемлемой токсичности. Это позволяет достоверно увеличить время до прогрессирования и, по данным одного исследования, – продолжительность жизни. При использовании комбинации химиотерапии с анти-EGFR-антителами также возможна последующая поддерживающая монотерапия антителами до прогрессирования заболевания, несмотря на неоднозначные результаты небольших исследований.

Ослабленным пациентам со статусом по шкале ECOG > 2 рекомендуется малотоксичная монокимиотерапия фторпиримидинами или симптоматическая терапия.

### Минимальный объем паллиативной химиотерапии

**Группа 2 (консенсус ESMO).** У пациентов с клинически значимыми симптомами заболевания (ECOG 1-2) и (или) обширной диссеминацией необходимо применение в первой линии двойных комбинаций. В случае прогрессирования опухолевого процесса после первой линии лечения вторая линия может быть назначена больным с удовлетворительным общим состоянием (ECOG ≤ 2). При рефрактерности к режиму

FOLFOX (XELOX) в качестве второй линии обычно назначается режим FOLFIRI или монотерапия иринотеканом, при рефрактерности к режиму FOLFIRI – режим FOLFOX (XELOX). Оксалиплатин должен применяться в комбинации с фторпиримидинами.

**Группа 3 (консенсус ESMO).** В качестве первой линии терапии у больных с мало-симптомным процессом (статус ECOG 0-1) в отдельных случаях возможно назначение монотерапии фторпиримидинами (табл. 1). При прогрессировании заболевания возможно добавление к режиму оксалиплатина, а в качестве третьей линии – иринотекан ± фторпиримидины. Другим возможным вариантом лечения является проведение первой линии химиотерапии двойной комбинацией (FOLFOX, XELOX или FOLFIRI) на протяжении не менее 3-4 месяцев с последующей возможной поддерживающей терапией фторпиримидинами. Оксалиплатин в монотерапии малоэффективен и должен применяться только в комбинации с фторпиримидинами или иринотеканом (при противопоказаниях к использованию фторпиримидинов). При прогрессировании после ранее достигнутого эффекта необходимо рассмотреть вопрос о повторном применении ранее эффективного режима.

### Оптимальный объем паллиативной химиотерапии

К вышеперечисленным режимам химиотерапии возможно добавление моноклональных антител, блокирующих эндотелиальный фактор роста (бевацизумаб) или эпидермальный фактор роста (цетуксимаб или панитумумаб). Добавление бевацизумаба к фторпиримидинам, двойным и тройным комбинациям приводит к достоверному увеличению времени до прогрессирования, а в ряде исследований – и продолжительности жизни. В монотерапии бевацизумаб малоэффективен. Рекомендуется продолжение терапии бевацизумабом (предпочтительнее с фторпиримидинами) до прогрессирования болезни. В случае дальнейшего прогрессирования заболевания возможно продолжение бевацизумаба со сменой режима химиотерапии, что приводит к увеличению продолжительности жизни. На сегодняшний день неизвестны клинические или молекулярные факторы, прогнозирующие эффективность бевацизумаба. Наибольшую активность бевацизумаб демонстрирует в первой и второй линиях терапии; добавление бевацизумаба к режимам на основе оксалиплатина и иринотекана во второй линии лечения достоверно увеличивает продолжительность жизни. Во второй линии терапии возможно применение другого антиангиогенного моноклонального антитела – афлиберцепта. Его добавление к режиму FOLFIRI привело к достоверному повышению продолжительности жизни, более выраженному у больных с ECOG 0 и отсутствием в анамнезе адьювантной химиотерапии.

В отличие от бевацизумаба, моноклональные анти-EGFR-антитела активны как в монотерапии, так и в комбинации с химиотерапией, но лишь у пациентов с отсутствием мутации RAS и BRAF. Добавление цетуксимаба и панитумумаба к режимам химиотерапии на основе иринотекана или комбинации FOLFOX увеличивает частоту объективных эффектов, время до прогрессирования и продолжительность жизни больных. В то же время их совместное применение с комбинациями оксалиплатина и капецитабина (XELOX) или оксалиплатина и струйного 5-фторурацила (FLOX)



не приводит к улучшению как непосредственных, так и отдаленных результатов. Также не рекомендуется и сочетание монотерапии фторпиримидинами с анти-EGFR-антителами. Самостоятельная активность цетуксимаба и панитумумаба позволяет применять их и в монотерапии у пациентов в третьей – четвертой линии.

Совместное применение бевацизумаба и анти-EGFR-антител ухудшает результаты лечения и не рекомендуется.

В случае химиорезистентной опухоли (прогрессирование заболевания после проведения химиотерапии с включением иринотекана, оксалиплатина, фторпиримидинов и моноклональных антител) назначение мультикиназного ингибитора регорафениба увеличивает продолжительность жизни.

**Таблица 4. Режимы с иринотеканом и таргетные препараты, применяемые в лечении колоректального рака.**

|                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| FOLFIRI                  | Иринотекан 180 мг/м <sup>2</sup> 90-минутная инфузия в 1-й день, ЛВ 400 мг/м <sup>2</sup> в/в в течение 2 часов с последующим 5-ФУ 400 мг/м <sup>2</sup> в/в струйно и 46-часовой инфузией 5-ФУ 2400 мг/м <sup>2</sup> (по 1200 мг/м <sup>2</sup> в сутки). Начало очередного курса на 15-й день. |
| FOLFOXIRI*               | Иринотекан 165 мг/м <sup>2</sup> 90-минутная инфузия в 1-й день, оксалиплатин 85 мг/м <sup>2</sup> 2-часовая инфузия в 1-й день, ЛВ 400 мг/м <sup>2</sup> в/в в течение 2 часов с последующей 46-часовой инфузией 5-ФУ 3200 мг/м <sup>2</sup> . Начало очередного курса на 15-й день.             |
| XELIRI*                  | Иринотекан 200 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день, капецитабин 1600-1800 мг/м <sup>2</sup> /сутки в 1-й – 14-й дни. Начало очередного курса на 22-й день.                                                                                                                                               |
| бевацизумаб              | 7,5 мг/кг в/в 90-60-30-минутная инфузия каждые 3 недели, или 5 мг/кг каждые 2 недели (в зависимости от применяемого режима химиотерапии).                                                                                                                                                         |
| афлиберцепт <sup>#</sup> | 4 мг/кг в/в 1-часовая инфузия каждые 2 недели (вместе с режимом FOLFIRI во второй линии терапии)                                                                                                                                                                                                  |
| цетуксимаб               | 400 мг/м <sup>2</sup> в/в 1-часовая инфузия в первый день, далее по 250 мг/м <sup>2</sup> еженедельно.                                                                                                                                                                                            |
| панитумумаб              | 6 мг/кг в/в 1-часовая инфузия каждые 2 недели.                                                                                                                                                                                                                                                    |
| регорафениб <sup>#</sup> | 160 мг в сутки 1-й – 21-й дни каждые 4 недели.                                                                                                                                                                                                                                                    |

\* режим характеризуется высокой частотой развития диареи;

<sup>#</sup> препарат еще не зарегистрирован в РФ.

Наблюдение за пациентами с ранними стадиями после хирургического лечения; за пациентами с изолированным поражением печени или легких после R0-резекции.

Задачей наблюдения является выявление пациентов с потенциально курабельным рецидивом заболевания (метастазы в печень, метастазная опухоль толстой кишки)

Кроме жалоб и физикального осмотра, возможны следующие варианты наблюдения.

### При исходно нормальном уровне РЭА:

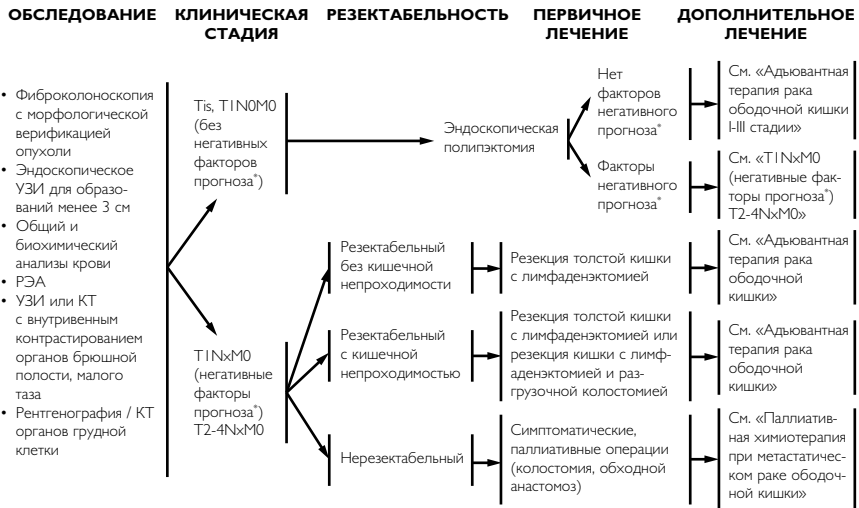
- КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием каждые 6 месяцев в первые 2 года, далее ежегодно еще 3 года. При невозможности выполнения КТ – применение УЗИ и рентгенографии ОГК в указанные сроки.

**При исходно повышенном уровне РЭА:**

- Определение РЭА каждые 3 месяца в течение первых 2 лет и далее каждые 6 месяцев в последующие 3 года. Также в срок 12-18 месяцев после операции однократно выполняется КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза.
  - У пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания (стадия IIIB, C, после R0-резекций печени или легких по поводу метастазов) возможно более частое выполнение КТ – каждые 3 месяца в первые два года, особенно в случае исходно нормального уровня РЭА.
  - При обоих вариантах наблюдения выполняется колоноскопия через 1 и 3 года после резекции первичной опухоли, далее каждые 5 лет с целью выявления метакронной опухоли или удаления обнаруженных полипов толстой кишки. При выявлении полипов колоноскопия выполняется ежегодно. В случае если до начала лечения колоноскопия не была выполнена по причине стенозирующей опухоли, она производится через 3-6 месяцев после ее резекции.

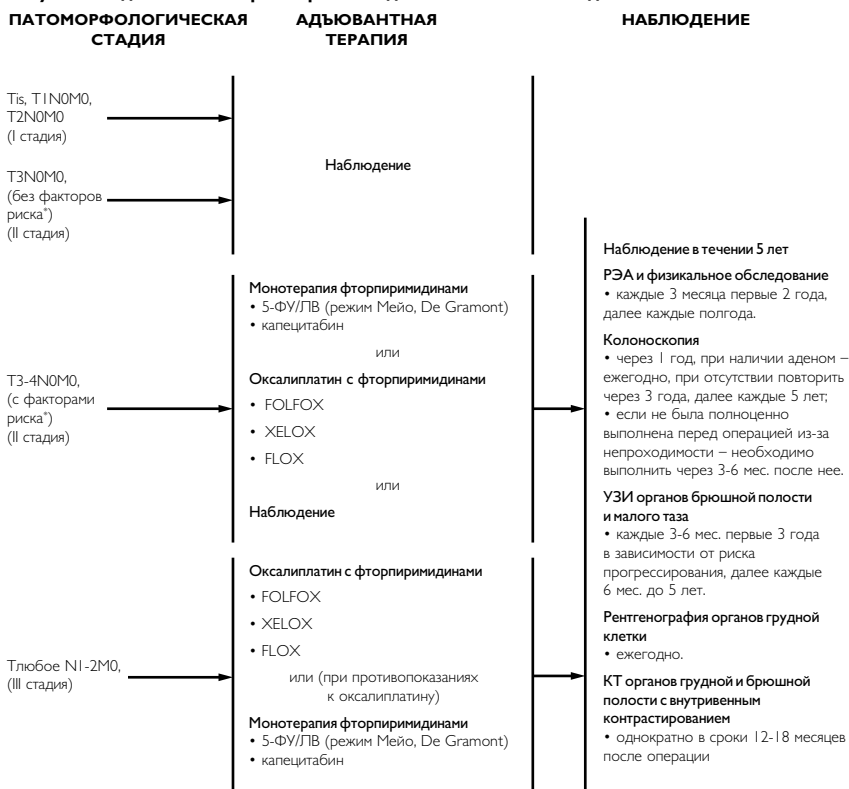
Другие клинические, лабораторные и лучевые исследования показаны лишь больным с соответствующими симптомами.

**Рисунок 1. Обследование и планирование терапии при локализованном раке ободочной кишки.**



\* Негативными прогностическими факторами раннего рака ободочной кишки являются: низкодифференцированная или слизистая аденокарцинома, лимфоваскулярная инвазия, стадия  $\geq pT1sm1$ , поражение краев резекции после эндоскопической полипэктомии, Haggitt > III.

**Рисунок 2. Аджьювантная терапия рака ободочной кишки I–III стадий.**

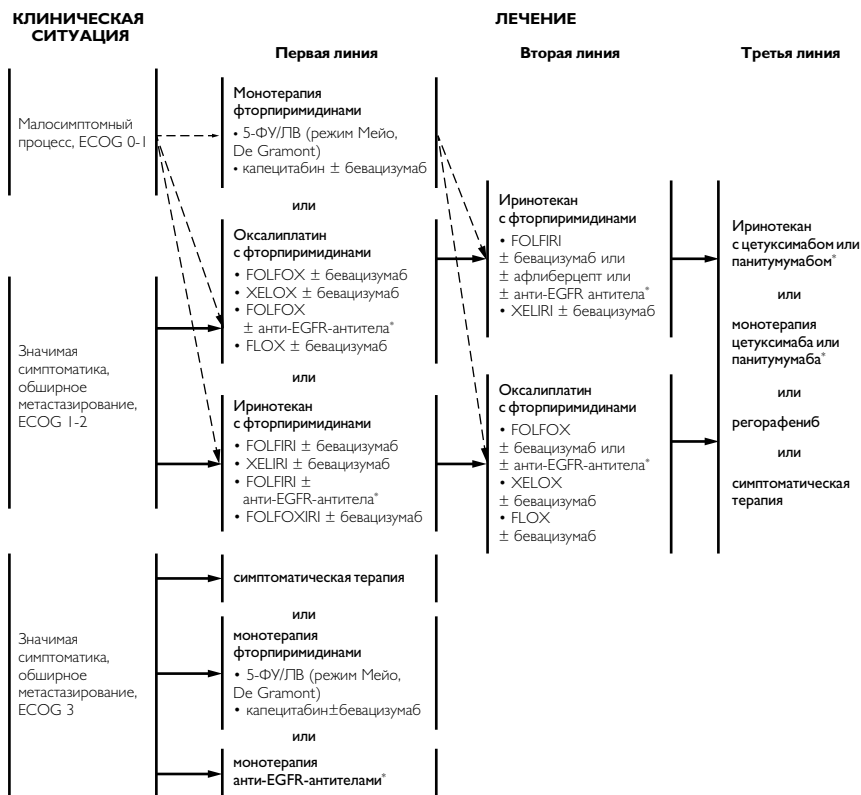


\* Низкая дифференцировка опухоли, сосудистая или периневральная опухолевая инвазия, кишечная непроходимость или перфорация, менее 12 исследованных лимфатических узлов, вовлечение краев резекции.

При наличии высокой микросателлитной нестабильности (MSI-H) при II стадии проведение адьювантной химиотерапии не показано.



**Рисунок 4. Паллиативная химиотерапия при метастатическом раке ободочной кишки (IV стадия).**



\* Применение анти-EGFR-антител (цетуксимаб, панитумумаб) показано лишь пациентам без мутации RAS и BRAF. Не следует комбинировать анти-EGFR-антитела с режимами на основе оксалиплатина и капецитабина (XELOX) или струйного 5-фторурацила (FLOX), так как это не приводит к улучшению результатов лечения.

Оптимальная продолжительность первой линии терапии неизвестна. Возможными вариантами являются:

- 1) непрерывная терапия до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности;
- 2) проведение лечения на протяжении не менее полугода с последующим наблюдением; либо
- 3) применение двойной комбинации в течение не менее 3-4 мес. с последующей поддерживающей фторпиримидинами (стратегия «поддерживающей» терапии имеет преимущества перед полным прекращением лечения). Во всех трех вариантах применение моноклональных антител рекомендуется до прогрессирования заболевания.

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

**Цитирование:** Трякин А. А., Артамонова Е. В., Бесова Н. С., Болотина Л. В., Гладков О. А., Глебовская В. В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака прямой кишки // Злокачественные опухоли. – 2015. – №. 4, спецвыпуск. – С. 230–246.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2015-4s-230-246

**Ключевые слова:** колоректальный рак, рак прямой кишки, РЭА, СА-19.9, мутация EGFR, мутация гена RAS, дикий тип, поражение CRM, химиотерапия, таргетная терапия.

## ДИАГНОСТИКА И СТАДИРОВАНИЕ

Диагноз ставится на основании гистологического исследования, материал для которого получен при ректоскопии, колоноскопии, операционной биопсии или биопсии метастатического очага. Опухоли, локализующиеся на расстоянии 15 см и менее от ануса (при измерении при помощи ригидного ректоскопа), классифицируются как ректальные.

Предоперационное обследование включает:

- сбор анамнеза и физикальный осмотр;
- клинический анализ крови, биохимический анализ крови с исследованием показателей функции печени, почек;
- онкомаркеры РЭА и Са-19.9;
- ректоскопия, колоноскопия или ирригоскопия (при невозможности колоноскопии) для исследования вышележащих отделов толстой кишки; при невозможности выполнить полное исследование толстой кишки до операции ирригоскопия или колоноскопия должны быть выполнены в течение 3 месяцев после операции;
- МРТ органов малого таза (не менее 1,5 Т) для оценки вовлечения мезоректальной фасции и лимфатических узлов таза;
- УЗИ (оптимально – КТ с внутривенным контрастированием) органов брюшной полости;
- рентгенографию (оптимально – КТ) органов грудной клетки;
- рутинное использование ПЭТ не рекомендуется;
- с целью оценки глубины инвазии и вовлечения регионарных лимфоузлов, которая необходима для планирования предоперационной терапии, выполняются трансректальное УЗИ или МРТ органов малого таза.

Послеоперационное стадирование производится на основании TNM-классификации (7-е издание, 2010). Проводится морфологическое исследование тканей

с проксимального и дистального краев резекции, латерального края резекции, а также регионарных лимфатических узлов (рекомендуется исследование, по крайней мере, 12 лимфатических узлов). Важным прогностическим фактором является вовлечение опухолью мезоректальной фасции (circumferential resection margin – CRM), которая считается пораженной (CRM+) при локализации опухоли на расстоянии  $\leq 1$  мм от нее.

### Основные параметры морфологического исследования

В морфологическом заключении должны быть отражены следующие параметры:

- расстояние до проксимального и дистального краев резекции;
- размеры опухоли;
- гистологическое строение опухоли;
- степень дифференцировки опухоли;
- pT;
- pN (с указанием общего числа исследованных и пораженных л/у);
- наличие поражения проксимального края резекции (отрицательный результат также должен быть констатирован);
- наличие поражения дистального края резекции (отрицательный результат также должен быть констатирован);
- наличие поражения латерального края резекции (отрицательный результат также должен быть констатирован);
- расстояние от опухоли до латерального края резекции;
- целостность мезоректальной фасции (при наличии дефектов указать глубину и отношение к опухоли);
- наличие лимфоваскулярной, периневральной инвазии (отрицательный результат также должен быть констатирован);
- степень регрессии опухоли по шкале Mandard или Dworak (при наличии предшествующего комбинированного лечения);
- поражение апикального лимфатического узла (отрицательный результат также должен быть констатирован);
- глубина инвазии в подслизистый слой (для препаратов после местного иссечения раннего РПК);
- для удаленных малигнизированных полипов – наличие инвазии опухоли в ножку полипа.

### Генетическое консультирование

У 5-10% больных колоректальным раком развитие заболевания связано с наличием известных наследственных синдромов. Наиболее распространенные – синдром Линча и Семейный аденоматоз толстой кишки. У всех больных колоректальным раком после подтверждения диагноза необходимо собрать семейный анамнез

и проанализировать его на соответствие критериям Amsterdam II и Bethesda. Генетическое тестирование показано в следующих случаях:

- Подозрение на синдром Линча. Он диагностируется путем выявления наследственной мутации в генах MLH1, MSH2, MSH6, PMS2. В качестве скринингового теста может быть использован иммуногистохимический метод, выявляющий отсутствие экспрессии в опухоли MSH2, MLH1, MSH6 и PMS2:
  - при соответствии пациента критериям Amsterdam II (1) и Bethesda (2);
  - при наличии у пациента родственника 1-й или 2-й линии с установленным диагнозом синдрома Линча;
  - при развитии у пациентки рака эндометрия в возрасте до 50 лет.
- Подозрение на семейный аденоматоз – тестирование на мутацию гена APC:
  - при наличии у пациента более 20 полипов кишечника;
  - при наличии у пациента родственника 1-й линии с установленным диагнозом семейного аденоматоза.
- Подозрение на наличие аттенуированной формы семейного аденоматоза, МҮН-ассоциированный полипоз – тестирование на мутацию APC, мутацию МҮН:
  - пациенты, у которых выявлено более 20 полипов толстой кишки, но с отрицательным анализом на мутацию APC;
  - пациенты, у которых в семье прослеживается рецессивное наследование семейного аденоматоза;
  - пациенты, у которых полипы выявляются в более позднем возрасте (34-44 года).

За исключением МҮН-ассоциированного полипоза и синдрома Блума, все наследственные синдромы, связанные с развитием колоректального рака, носят аутосомно-доминантный характер. При наличии яркого семейного анамнеза злокачественных заболеваний у пациентов с исключенным семейным аденоматозным полипозом и синдромом Линча показана консультация генетика для потенциального выявления более редких заболеваний: синдромов Пейтца-Егерса, Ли Фраумени, Блума, Коудена, ювенильного полипоза, синдрома олигодонтии и колоректального рака.

## ЛЕЧЕНИЕ

### Плановое хирургическое лечение

Стандартными объемами операции являются чрезбрюшная резекция прямой кишки, низкая чрезбрюшная резекция прямой кишки, брюшно-анальная резекция прямой кишки, операция Гартмана, брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки.

Мобилизация прямой кишки должна выполняться только острым путем с соблюдением принципов тотальной или частичной мезоректумэктомии с сохранением тазовых вегетативных нервов. При распространении опухоли за пределы мезоректальной фасции



показано экстрафасциальное удаление прямой кишки. Дистальная граница резекции должна составлять не менее 2 см по стенке кишки и не менее 5 см по мезоректальной клетчатке из-за риска ретроградного лимфогенного метастазирования. Нижняя брыжеечная артерия должна быть лигирована непосредственно под местом отхождения левой ободочной артерии. Более высокая перевязка питающего сосуда не влияет на отдаленные результаты лечения, однако допускается, с раздельной высокой перевязкой нижней брыжеечной вены при необходимости мобилизации левого изгиба. При этом необходимо сохранять преаортальное и нижнебрыжеечное вегетативные нервные сплетения. Рутинное выполнение расширенной аорто-подвздошно-тазовой лимфодиссекции не рекомендуется.

При выполнении тотальной мезоректумэктомии (локализация опухоли ниже 10 см от края ануса) рекомендуется формировать превентивную коло- или илеостому на усмотрение оперирующего хирурга. После тотальной мезоректумэктомии операция может завершаться формированием тазового толстокишечного резервуара или анастомоза «бок-в-конец» для улучшения функциональных результатов лечения.

При опухолях, локализующихся в пределах 1 см от зубчатой линии без прорастания за пределы мышечного слоя и внутреннего сфинктера допускается выполнение интерсфинктерной брюшно-анальной резекции прямой кишки с реконструкцией последней (толстокишечный резервуар, анастомоз «бок-в-конец») у пациентов с отсутствием анальной инконтиненции.

Выполнение экстралеваторной экстирпации прямой кишки показано пациентам с подтвержденным МРТ врастанием опухоли в мышцы тазового дна.

### **Экстренное хирургическое лечение.**

У пациентов с кишечной непроходимостью, вызванной раком прямой кишки, следует ограничивать хирургическое лечение формированием двустольной трансверзо- или сигмостомы с целью проведения последующего комбинированного или комплексного лечения.

У пациентов с кровотечением и перфорацией, вызванными раком прямой кишки, показано выполнение оперативного вмешательства с соблюдением принципов тотальной мезоректумэктомии. При этом предпочтение следует отдавать формированию временной или постоянной кишечной стомы.

### **Лечение ранних стадий заболевания – I стадия (с T1-2N0), II стадия (некоторые проксимальные опухоли с T3aN0)**

Используется только хирургическое лечение. При опухолях с TisN0, pT1sm1-2 (размеры опухоли до 3 см, занимающая не более 30% окружности кишки, подвижная, умеренно- или высокодифференцированная аденокарцинома) возможно выполнение трансанальной эндоскопической резекции (ТЕО, ТЕМ, ТАМIS), сопровождающейся полнослойным иссечением стенки кишки с прилежащей мезоректальной клетчаткой и ушиванием дефекта. При выявлении после морфологического исследования удаленной трансанально опухоли

факторов негативного прогноза (стадия  $\geq pT1sm^3$ , поражение краев резекции, сосудистая или перинеуральная инвазия, низкодифференцированная или слизистая аденокарцинома) выполняется стандартная операция с тотальной мезоректумэктомией (TME).

**Лечение локализованного рака средне- и верхнеампулярного отдела прямой кишки, II стадия (с T3a-bN0), CRM (circumferential radial margin – латеральная граница опухоли)**

Только хирургическое лечение. Выполняется операция с тотальной мезоректумэктомией. При верхнеампулярной локализации рака допускается частичная мезоректумэктомия. Адьювантная терапия не проводится.

**Лечение местнораспространенных стадий заболеваний (II-III стадия – с T3b-4N0, с T1-4N+), T2N0M0 при нижнеампулярной локализации рака прямой кишки**

Обязательным компонентом лечения является предоперационная крупнофракционная лучевая (5 x 5 Гр) или химиолучевая терапия. Проведение предоперационной (химио-) лучевой терапии достоверно снижает число рецидивов, не влияя на общую выживаемость. При проведении лучевой терапии 5 x 5 Гр хирургическое вмешательство проводится в течение 3 дней после ее завершения (допустимо проведение хирургического лечения через 4-6 недель после ее завершения). При подозрении на вовлечение CRM по данным предоперационного обследования или низко расположенных опухолях показано проведение химиолучевой терапии (до 50,4 Гр по 1,8 Гр за фракцию (возможно проведение до СОД 50-52 Гр с РОД 2 Гр за фракцию) на фоне терапии фторпиримидинами (табл. I)). Хирургическое вмешательство проводится через 6-8 недель после завершения химиолучевой терапии. Добавление в режимы химиолучевой терапии оксалиплатина, иринотекана и моноклональных антител не улучшает результаты.

При местнораспространенных **неоперабельных** опухолях (с **T4N0-2**) на первом этапе обязательно проводится одновременная химиолучевая терапия (до 50,4 Гр по 1,8 Гр за фракцию (возможно проведение до СОД 50-52 Гр с РОД 2 Гр за фракцию) на фоне терапии фторпиримидинами (табл. I)). Хирургическое вмешательство выполняется через 6-8 недель после завершения химиолучевой терапии в случае объективного ответа.

**Таблица 1. Режимы фторпиримидинов, применяемые в одновременной химиолучевой терапии рака прямой кишки.**

| Препарат                                                                | Доза                   | Путь введения | Дни приема                 |
|-------------------------------------------------------------------------|------------------------|---------------|----------------------------|
| Лейковорин                                                              | 20 мг/м <sup>2</sup>   | в/в струйно   | 1-й – 4-й,<br>29-й – 32-й  |
| 5-фторурацил                                                            | 400 мг/м <sup>2</sup>  |               |                            |
| Непрерывная инфузия 5-фторурацила, 225 мг/м <sup>2</sup> в/в непрерывно |                        |               | во все дни лучевой терапии |
| Капецитабин                                                             | 1650 мг/м <sup>2</sup> | внутри        |                            |

В сравнении с послеоперационной химиолучевой терапией эффективность предоперационной химиолучевой терапии выше, а токсичность меньше, поэтому последняя является предпочтительной. Тем не менее, в случае, если лучевая терапия не была проведена до операции, а у пациента обнаружена опухоль pT3b-4N0–2, pT1-4N1–2 или вовлечение CRM, то показано проведение послеоперационной химиолучевой терапии (до 50,4 Гр по 1,8 Гр за фракцию (возможно проведение до СОД 50-52 Гр с РОД 2 Гр за фракцию) на фоне терапии фторпиримидинами (табл. 1)) с последующей адъювантной химиотерапией. Суммарная продолжительность лечения составляет 6 месяцев. Лишь при некоторых высоко расположенных опухолях pT3N0 после радикально выполненного вмешательства и без отрицательных прогностических факторов возможен отказ от проведения лучевой терапии и адъювантной химиотерапии.

**Адъювантная химиотерапия** назначается пациентам с pT3b-4N0 или pT1-4N+, если до операции химиотерапия не проводилась. Даже если в результате проведенного предоперационного химиолучевого лечения имеет место уменьшение стадии вследствие объективного эффекта, то, тем не менее, необходимо проводить адъювантную химиотерапию, исходя из данных предоперационного стадирования (с T3-4N0 или с T1-4N+). Пациенты, достигшие полного лечебного патоморфоза опухоли после химиолучевой терапии, имеют благоприятный прогноз и могут быть после операции оставлены под наблюдением. Общая продолжительность адъювантной химиотерапии, включая пред- или послеоперационную химиолучевую терапию, должна составлять 6 месяцев.

Минимальный объем химиотерапии при III стадии включает в себя фторпиримидины, которые можно применять в различных вариантах: струйно (режим клиники Мейо, Roswell Park), инфузионный (режимы De Gramount, AIO) или перорально (капецитабин) (табл. 1). Струйные режимы 5-фторурацила обладают большей токсичностью, но не меньшей эффективностью в адъювантной терапии, чем инфузионные.

**Таблица 2. Режимы фторпиримидинов, применяемые в лечении колоректального рака.**

| Режим                                      | Схема                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Клиники Мейо                               | ЛВ 20 мг/м <sup>2</sup> в/в струйно с последующим болюсом 5-ФУ 425 мг/м <sup>2</sup> , 1-й – 5-й дни. Начало очередного курса на 29-й день.                                                                  |
| Roswell Park                               | ЛВ 500 мг/м <sup>2</sup> в/в 2-часовая инфузия с последующим болюсом 5-ФУ 500 мг/м <sup>2</sup> . Ежедневно в течение 6 недель с последующим 2-недельным перерывом.                                          |
| AIO                                        | ЛВ 500 мг/м <sup>2</sup> в/в в течение 2 часов с последующей 24-часовой инфузией 5-ФУ 2600 мг/м <sup>2</sup> . Ежедневно, длительно.                                                                         |
| Модифицированный LV5FU2 (режим De Gramont) | ЛВ 400 мг/м <sup>2</sup> в/в в течение 2 часов с последующим болюсом 5-ФУ 400 мг/м <sup>2</sup> и с последующей 46-часовой инфузией 5-ФУ 2400-3000 мг/м <sup>2</sup> . Начало очередного курса на 15-й день. |
| Капецитабин                                | 2500 мг/м <sup>2</sup> в сутки внутрь 1-й–14-й дни. Начало очередного курса на 22-й день.                                                                                                                    |

Оптимальный объем адъювантной химиотерапии при III стадии включает в себя комбинацию оксалиплатина с фторпиримидинами в течение 6 месяцев. Оптимальными являются режимы FOLFOX или XELOX. Комбинация оксалиплатина со струйным 5-фторурацилом (режим FLOX) обладает схожей эффективностью, но сопряжена с высокой токсичностью. При развитии симптомов полинейропатии II-III степени (степень 2: симптомы, ограничивающие работоспособность и физическую активность пациента) показана отмена оксалиплатина и продолжение монотерапии фторпиримидинами. У пациентов старше 75 лет не показано преимущество двойных комбинаций с оксалиплатином по сравнению с монотерапией фторпиримидинами.

**Таблица 3. Режимы оксалиплатина и фторпиримидинов, применяемые в лечении колоректального рака.**

|                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Модифицированный FOLFOX 6 | Оксалиплатин 85 мг/м <sup>2</sup> 2-часовая инфузия в 1-й день, ЛВ 400 мг/м <sup>2</sup> в/в в течение 2 часов с последующим 5-ФУ 400 мг/м <sup>2</sup> в/в струйно и 46-часовой инфузией 5-ФУ 2400 мг/м <sup>2</sup> (1200 мг/м <sup>2</sup> в сутки). Начало очередного курса на 15-й день/ |
| XELOX                     | Оксалиплатин 130 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день, капецитабин 2000 мг/м <sup>2</sup> /сутки 1-й – 14-й дни. Начало очередного курса на 22-й день                                                                                                                                                 |
| FLOX                      | Оксалиплатин 85 мг/м <sup>2</sup> в течение 2 часов (дни 1, 15 и 29 каждого цикла) + ЛВ 20 мг/м <sup>2</sup> в/в струйно и с последующим болюсом 5-ФУ 500 мг/м <sup>2</sup> . Ежедневно в течение 4 недель с последующим 2-недельным перерывом.                                               |

В адъювантной терапии колоректального рака не должны применяться иринотекан и моноклональные антитела, в частности бевацизумаб и цетуксимаб, включение которых в режимы химиотерапии по результатам рандомизированных исследований не приводит к улучшению показателей выживаемости.

**Лечение рецидива рака прямой кишки**

Пациенты с рецидивом (если лучевая терапия не проводилась при лечении первичной опухоли) должны получать предоперационную лучевую терапию по пролонгированной программе лечения в сочетании с химиотерапией. Даже если у пациента ранее проводилась лучевая терапия, необходимо рассмотреть вопрос о возможности дополнительного облучения. Операция выполняется через 6-8 недель после химиолучевой терапии. В случае невозможности проведения лучевой терапии и выполнения хирургического вмешательства проводится паллиативная химиотерапия.

**Лечение диссеминированных стадий заболевания (M1)**

Выбор локального (хирургического и лучевого) лечения при метастатическом раке прямой кишки определяется локализацией и распространенностью первичной опухоли, ее симптомами. Консенсус ESMO (2014 г.) [3] в зависимости от распространенности процесса выделяет четыре группы пациентов с метастатическим колоректальным раком. Принадлежность к клинической группе лежит в основе выбора той или иной лечебной тактике (табл. 4).

**Таблица 4. Характеристика клинических групп для выбора первой линии терапии мКРР**

| Группа | Описание группы                                                                                                               | Цель лечения                                                                         | Вид лечения                                                                                                                  |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0      | Изолированные резектабельные (R0) метастазы в печень и/или легкие.                                                            | Выздоровление, снижение риска рецидива.                                              | Выполнение операции с последующей химиотерапией FOLFOX/XELOX. Возможно проведение периоперационной ПХТ по схеме FOLFOX/XELOX |
| 1      | Потенциально резектабельные метастазы в печень или легкие в случае эффекта химиотерапии. Пациент подходит для интенсивной ХТ. | Максимальное уменьшение опухоли и выполнение R0/I-резекции. Выздоровление.           | Наиболее эффективные режимы ХТ                                                                                               |
| 2      | Нерезектабельные метастазы. Быстрое прогрессирование, симптомное течение. Может перенести интенсивное лечение.                | Максимальное уменьшение размеров опухоли, контроль прогрессии заболевания.           | Комбинированные режимы ХТ (двойные или тройные комбинации).                                                                  |
| 3      | Нерезектабельные метастазы, нет значимых симптомов или имеется сопутствующая патология, препятствующая интенсивному лечению.  | Контроль прогрессии заболевания, сохранение качества жизни (минимальная токсичность) | Наименее токсичные схемы лечения. Возможно начало с монотерапии или с двойных комбинаций с низкой токсичностью.              |

При резектабельных/потенциально резектабельных метастазах необходимо планировать локальное лечение в полном объеме. Это обусловлено высокой продолжительностью жизни данной категории больных, что требует применения всех средств для снижения риска развития местного рецидива.

## ГРУППА 0 (КОНСЕНСУС ESMO)

### **Изолированное метастатическое поражение печени или легких.**

Задачей терапии является выполнение R0/I-резекции, так как такие циторедуктивные операции при **резектабельных** метастазах в печень и легкие позволяют излечить до половины пациентов.

Важно, до начала химиотерапии обсудить больных с изолированным поражением печени и единичными метастазами в легкие с соответствующими хирургами на предмет возможности (в настоящее время или в случае объективного эффекта) выполнения R0/I-резекции. Тактика лечения пациентов зависит от клинической стадии TN. Роль ПЭТ/КТ у пациентов с изолированным поражением печени остается сомнительной.

- **T1-2N0** – показано проведение системной химиотерапии двойными комбинациями с включением фторпиримидинов и оксалиплатина (FOLFOX, XELOX). После 4-6 циклов выполняется одновременная или последовательное удаление метастазов и первичной опухоли. Альтернативой может являться проведение хирургического этапа лечения (удаление метастазов и первичной опухоли). В дальнейшем при pT1-2N0 проводится адьювантная химиотерапия, а при pT3-4/N1-2 – химиолучевая терапия.

- **T1-3N1-2** – при высоко расположенных опухолях (10-15 см) на первом этапе возможно применение следующих подходов: а) предоперационной лучевой терапии в самостоятельном варианте (5 x 5 Гр) с последующей химиотерапией двойными комбинациями на протяжении ~3 месяцев, б) химиолучевой терапии (СОД 50,4 Гр на фоне монотерапии фторпиримидинами или в комбинации с оксалиплатином с целью лучшего контроля отдаленных метастазов); либо в) при высокорасположенных опухолях cT1–2 или T3 с инвазией не более 5 мм и единичных N+ можно отказаться от проведения лучевой терапии, ограничившись химиотерапией. При возможности выполнения симультанного вмешательства на прямой кишке и печени допустимо начать с хирургического лечения.

После завершения предоперационной терапии одновременно или последовательно с удалением первичной опухоли проводится хирургическое удаление метастазов. В дальнейшем проводится адъювантная химиотерапия двойными комбинациями с включением фторпиримидинов и оксалиплатина (FOLFOX, XELOX) общей продолжительностью до 6 месяцев.

При **низко расположенных опухолях** (ниже 10 см) обязательно включение в план лечения лучевой терапии 5 x 5Гр или, предпочтительнее, пролонгированной химиолучевой терапии. Возможно начать лечение и с химиотерапии двойными комбинациями для контроля отдаленных метастазов, а лучевую терапию провести после нее.

- **T4:** показано проведение пролонгированной химиолучевой терапии (СОД 50,4Гр на фоне монотерапии фторпиримидинами или в комбинации с оксалиплатином с целью лучшего контроля отдаленных метастазов). Возможно начало терапии и с химиотерапии двойными комбинациями для контроля отдаленных метастазов, продолжив химиолучевую терапию после. В случае эффекта со стороны первичной опухоли показано, в зависимости от состояния больного и объема вмешательства, симультанное или последовательное хирургическое вмешательство. В случае осложненного течения со стороны первичной опухоли (кровотечение, непроходимость) перед химиолучевой терапией необходимо рассмотреть вопрос о возможности применения малотравматичных методик (предпочтение отдается формированию колостомы) как альтернативы паллиативной резекции прямой кишки.

## ГРУППА I (КОНСЕНСУС ESMO).

- В случае потенциально резектабельных метастазов показано проведение максимально эффективной химиотерапии, задачей которой является достижение объективного эффекта и перевод нерезектабельных метастазов в резектабельные. Показано применение двойных комбинаций (FOLFOX, XELOX или FOLFIRI). Добавление таргетных препаратов (прежде всего – анти-EGFR-антител) позволяет увеличить частоту выполнения R0-резекций печени.

- В случае отсутствия мутации генов семейства RAS (KRAS и NRAS) целесообразно добавление к режимам химиотерапии FOLFIRI или FOLFOX (но не XELOX или FLOX) анти-EGFR моноклональных антител (цетуксимаб или панитумумаб), что позволяет увеличить частоту выполнения R0-резекций печени. Наличие мутации гена BRAF является отрицательным прогностическим признаком. Учитывая редкость BRAF-мутаций, до сих пор остается спорным вопрос, нуждаются ли эти больные в применении анти-EGFR-антител. Результаты недавно проведенных метаанализов говорят, что выигрыш от добавления анти-EGFR антител, если и существует, то является минимальным. Для пациентов с мутацией BRAF, способных выдержать активную терапию, рекомендовано проведение терапии по программе FOLFOXIRI с добавлением бевацизумаба.
- При наличии мутации RAS или при диком типе RAS в случае невозможности применения анти-EGFR-антител возможно добавление к двойному режиму химиотерапии бевацизумаба, что повышает частоту выраженного лекарственного патоморфоза по сравнению с одной химиотерапией. Другой возможной опцией повышения резектабельности является применение «тройной» комбинации FOLFOXIRI с возможным добавлением моноклонального антитела, однако более высокая токсичность режима требует осторожности при его назначении.
- Хирургическое вмешательство в объеме R0/R1 необходимо выполнять, как только метастазы станут резектабельными. Пролонгация химиотерапии может приводить к повышению частоты токсических поражений печени, а также к исчезновению части метастазов, что затрудняет их идентификацию хирургом во время резекции. Число послеоперационных осложнений значительно возрастает при количестве курсов предоперационной химиотерапии более 6, а смертность – более 12.
- Радиочастотная абляция (РЧА) метастазов в печень уступает хирургическому лечению по достижению локального контроля. РЧА может применяться как дополнение к резекции для достижения радикальности вмешательства, так и самостоятельно при невозможности хирургического лечения.
- Внутриаартериальная химиотерапия остается экспериментальным методом и не рекомендуется к рутинному применению в первой линии терапии. Различные методы эмболизации печеночной артерии (химиоэмболизация, эмболизация радиоактивными микросферами), а также дистанционная стереотаксическая лучевая терапия могут применяться у отдельных пациентов с изолированным или преобладающим метастатическим поражением печени при исчерпанности возможностей системной терапии.

### **Паллиативная химиотерапия**

Задачей паллиативной химиотерапии при метастатическом раке прямой кишки является увеличение продолжительности жизни, уменьшение симптомов болезни

и улучшение качества жизни. Пациенты, получившие все три активных химиопрепарата (иринотекан, оксалиплатин и фторпиримидины), имеют достоверно большую продолжительность жизни. При этом не важно, за сколько линий терапии это удастся реализовать. До сих пор четко не ясна оптимальная продолжительность терапии. Возможными вариантами являются:

- непрерывная терапия до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности;
- проведение лечения на протяжении не менее полугода с последующим наблюдением; либо
- применение двойной комбинации в течение не менее 3-4 мес. с последующей поддержкой фторпиримидинами (стратегия «поддерживающей» терапии имеет преимущества перед полным прекращением лечения).

В случае применения комбинации химиотерапии с бевацизумабом поддерживающая терапия бевацизумабом + фторпиримидины (предпочтительнее) или монотерапия бевацизумабом (при непереносимости фторпиримидинов) может проводиться до появления признаков прогрессирования болезни или неприемлемой токсичности. Это позволяет достоверно увеличить время до прогрессирования и, по данным одного исследования, – продолжительность жизни.

При использовании комбинации химиотерапии с анти-EGFR-антителами также возможна поддерживающая монотерапия антителами до прогрессирования заболевания, несмотря на неоднозначные результаты небольших исследований.

## Минимальный объем паллиативной химиотерапии

**Группа 2** (консенсус ESMO). У пациентов с клинически значимыми симптомами заболевания (ECOG 1-2) с обширной диссеминацией необходимо применение в первой линии двойных комбинаций. В случае прогрессирования опухолевого процесса после первой линии терапии вторая линия может быть назначена больным с удовлетворительным общим статусом (ECOG  $\leq 2$ ). При рефрактерности к режиму FOLFOX (XELOX) в качестве второй линии обычно назначается режим FOLFIRI или монотерапия иринотеканом, при рефрактерности к режиму FOLFIRI – режим FOLFOX (XELOX).

**Группа 3** (консенсус ESMO). В качестве первой линии терапии у больных с малосимптомным процессом (статус ECOG 0-1) в отдельных случаях возможно назначение монотерапии фторпиримидинами (табл. 2). При прогрессировании заболевания к режиму возможно добавление оксалиплатина, а в качестве третьей линии – иринотекан ± фторпиримидины. Другим возможным вариантом лечения является проведение первой линии химиотерапии двойной комбинацией (FOLFOX, XELOX или FOLFIRI) на протяжении не менее 3-4 месяцев с последующей возможной поддерживающей терапией фторпиримидинами. Оксалиплатин в монотерапии малозффективен и должен применяться только в комбинации с фторпиримидинами или иринотеканом (при противопоказаниях к использованию фторпиримидинов).



При прогрессировании после ранее достигнутого эффекта необходимо рассмотреть вопрос о повторном применении ранее эффективного режима.

Ослабленным пациентам со статусом по шкале ECOG > 2 рекомендуется мало-токсичная монокимиотерапия фторпиримидинами или симптоматическая терапия.

### **Оптимальный объем паллиативной химиотерапии**

Кроме вышеперечисленных режимов химиотерапии, возможно добавление к ним моноклональных антител, блокирующих эндотелиальный фактор роста (бевацизумаб) или эпидермальный фактор роста (цетуксимаб или панитумумаб). Добавление бевацизумаба к фторпиримидинам, двойным и тройным комбинациям приводит к достоверному удлинению времени до прогрессирования, а в ряде исследований – и продолжительности жизни. В монотерапии бевацизумаб малоэффективен. Рекомендуется продолжение терапии бевацизумабом (предпочтительнее с фторпиримидинами) до прогрессирования заболевания.

- В случае дальнейшего прогрессирования заболевания возможно продолжение использования бевацизумаба со сменой режима химиотерапии, что приводит к увеличению продолжительности жизни. На сегодняшний день неизвестны клинические или молекулярные факторы, предсказывающие эффективность бевацизумаба. Наибольшую активность бевацизумаб демонстрирует в первой и второй линиях терапии; добавление бевацизумаба к режимам на основе оксалиплатина и иринотекана во второй линии лечения достоверно увеличивает продолжительность жизни.
- Во второй линии терапии возможно применение другого антиангиогенного моноклонального антитела – афлиберцепта. Его добавление к режиму FOLFIRI привело к достоверному повышению продолжительности жизни, более выраженному у больных с ECOG 0 и отсутствием в анамнезе адъювантной химиотерапии.
- В отличие от бевацизумаба, моноклональные анти-EGFR-антитела активны как в монотерапии, так и в комбинации с химиотерапией, но лишь у пациентов с отсутствием мутации RAS и BRAF.
- Добавление цетуксимаба и панитумумаба к режимам химиотерапии на основе иринотекана или комбинации FOLFOX увеличивает частоту объективных эффектов, время до прогрессирования и продолжительность жизни больных. В то же время, их совместное применение с комбинациями оксалиплатина и капецитабина (XELOX) или оксалиплатина и струйного 5-фторурацила (FLOX) не приводит к улучшению как непосредственных, так и отдаленных результатов. Также не рекомендуется и сочетание монотерапии фторпиримидинами с анти-EGFR-антителами.
- Самостоятельная активность цетуксимаба и панитумумаба позволяет применять их и в монотерапии у пациентов в третьей – четвертой линии.

- Совместное применение бевацизумаба и анти-EGFR антител ухудшает результаты лечения и не рекомендуется.
- В случае химиорезистентной опухоли (прогрессирование заболевания после проведения химиотерапии с включением иринотекана, оксалиплатина, фторпиримидинов и моноклональных антител) назначение мультикиназного ингибитора регорафениба увеличивает продолжительность жизни.

**Таблица 5. Режимы с иринотеканом и моноклональными антителами, применяемые в лечении колоректального рака.**

|              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| FOLFIRI      | Иринотекан 180 мг/м <sup>2</sup> 90-минутная инфузия в 1-й день, ЛВ 400 мг/м <sup>2</sup> в/в в течение 2 часов с последующим 5-ФУ 400 мг/м <sup>2</sup> в/в струйно и 46-часовой инфузией 5-ФУ 2400 мг/м <sup>2</sup> (по 1200 мг/м <sup>2</sup> в сутки). Начало очередного курса на 15-й день. |
| FOLFOXIRI*   | Иринотекан 165 мг/м <sup>2</sup> 90-минутная инфузия в 1-й день, оксалиплатин 85 мг/м <sup>2</sup> 2-часовая инфузия в 1-й день, ЛВ 400 мг/м <sup>2</sup> в/в в течение 2 часов с последующей 46-часовой инфузией 5-ФУ 3200 мг/м <sup>2</sup> . Начало очередного курса на 15-й день.             |
| XELIRI*      | Иринотекан 200 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день, капецитабин 1600-1800 мг/м <sup>2</sup> /сутки в 1-й – 14-й дни. Начало очередного курса на 22-й день.                                                                                                                                               |
| Бевацизумаб  | 7,5 мг/кг в/в 90-60-30-минутная инфузия каждые 3 недели, или 5 мг/кг каждые 2 недели (в зависимости от применяемого режима химиотерапии).                                                                                                                                                         |
| Афлиберцепт# | 4 мг/кг в/в 1-часовая инфузия каждые 2 недели (вместе с режимом FOLFIRI во второй линии терапии).                                                                                                                                                                                                 |
| Цетуксимаб   | 400 мг/м <sup>2</sup> в/в 1-часовая инфузия в первый день, далее по 250 мг/м <sup>2</sup> еженедельно.                                                                                                                                                                                            |
| Панитумумаб  | 6 мг/кг в/в 1-часовая инфузия каждые 2 недели.                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Регорафениб* | 160 мг в сутки в 1-й – 21-й дни каждые 4 недели.                                                                                                                                                                                                                                                  |

\* режим характеризуется высокой частотой развития диареи;

# препарат еще не зарегистрирован в РФ.

НАБЛЮДЕНИЕ

**Пациенты с ранними стадиями после хирургического лечения. Пациенты с изолированным поражением печени или легких, после R0-резекции.**

Задачей наблюдения является выявление пациентов с потенциально курабельным рецидивом заболевания (метастазы в печень, метакронная опухоль толстой кишки).

Кроме жалоб и физикального осмотра, возможны следующие варианты наблюдения.

**При исходно нормальном уровне РЭА:**

- КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием каждые 6 месяцев в первые 2 года, далее ежегодно еще 3 года.

- При невозможности выполнения КТ – применение УЗИ и рентгенографии ОГК в указанные сроки.

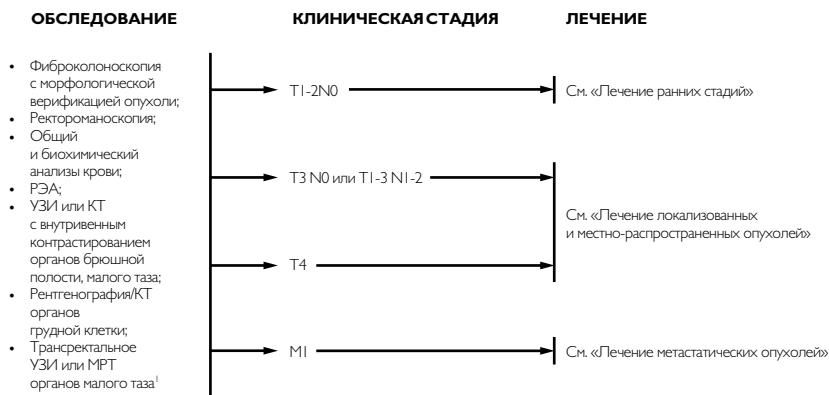
### При исходно повышенном уровне РЭА:

- Определение РЭА каждые 3 месяца в течение первых 2 лет и далее каждые 6 месяцев в последующие 3 года.
- Также в срок 12-18 месяцев после операции однократно выполняется КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза.

При обоих вариантах наблюдения выполняется колоноскопия через 1 и 3 года после резекции первичной опухоли, далее каждые 5 лет с целью выявления метатхронной опухоли или удаления обнаруженных полипов толстой кишки. При выявлении полипов колоноскопия выполняется ежегодно. В случае если до начала лечения колоноскопия не была выполнена по причине стенозирующей опухоли, она производится через 3-6 месяцев после ее резекции.

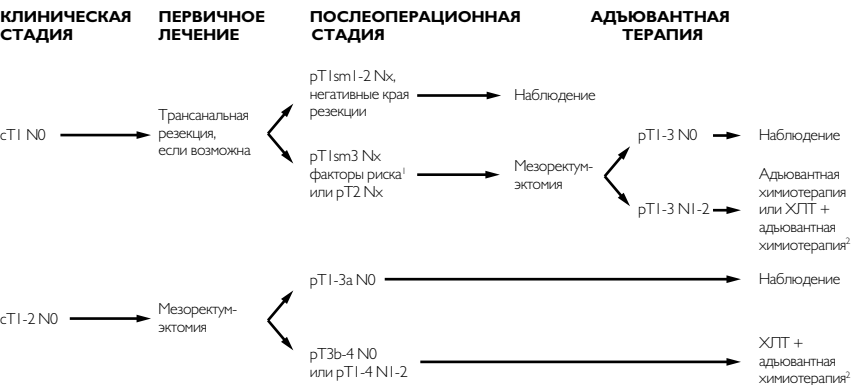
Другие клинические, лабораторные и лучевые исследования показаны лишь больным с соответствующими симптомами.

**Рисунок 1. Обследование и планирование терапии при раке прямой кишки.**



<sup>1</sup> При опухолях cT1 оба метода имеют схожую информативность. При опухолях (T2-4) обязательно выполнение МРТ для оценки состояния регионарных лимфатических узлов и потенциальных латеральных краев резекции.

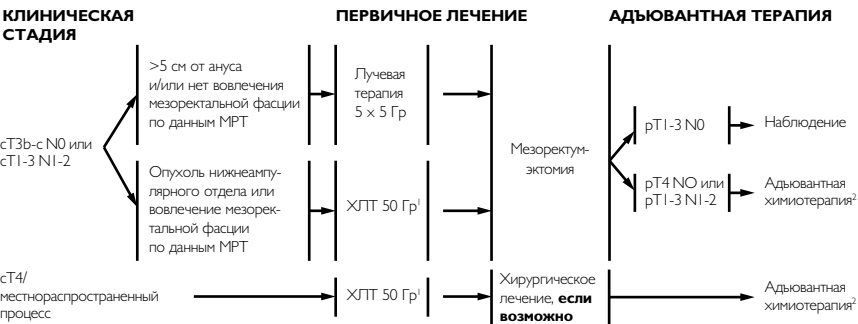
**Рисунок 2. Лечение ранних стадий рака прямой кишки.**



<sup>1</sup> Факторами высокого риска являются положительные края резекции, сосудистая инвазия, низкая дифференцировка опухоли или слизистая аденокарцинома.

<sup>2</sup> ХЛТТ – химиолучевая терапия: до 50 Гр по 2 Гр за фракцию на фоне терапии фторпиримидинами (инфузионным 5-фторурацилом, капецитабином или струйными лейковорином/5-фторурацилом). Адьювантная химиотерапия может проводиться до и после ХЛТТ, так и после ХЛТТ. Минимальный объем адьювантной химиотерапии включает в себя монотерапию фторпиримидинами (инфузии 5-фторурацила, капецитабин или струйные лейковорин/5-фторурацил), оптимальный объем – режимы с включением оксалиплатина (FOLFOX, XELOX или FLOX). Рекомендуемая суммарная продолжительность адьювантной химиотерапии (включая ХЛТТ) составляет 6 месяцев.

**Рисунок 3. Лечение локализованных и местнораспространенных опухолей прямой кишки.**

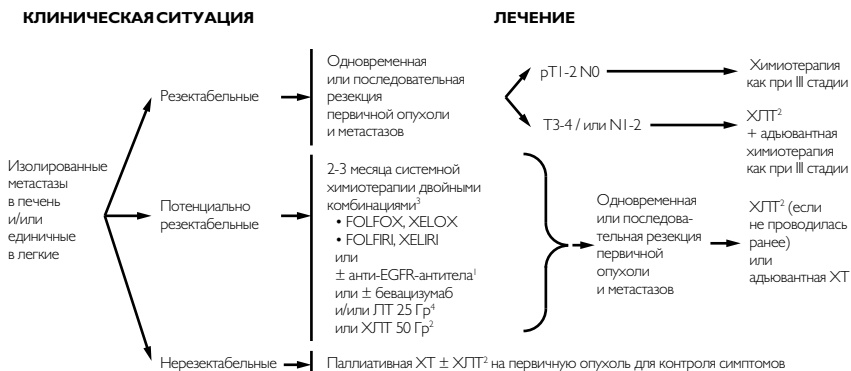


<sup>1</sup> ХЛТТ – химиолучевая терапия: до 50 Гр по 2 Гр за фракцию на фоне терапии фторпиримидинами (инфузионным 5-фторурацилом, капецитабином или струйными лейковорином/5-фторурацилом). Хирургическое лечение проводится через 6-8 недель после окончания ХЛТТ.

<sup>2</sup> Минимальный объем адьювантной химиотерапии включает в себя монотерапию фторпиримидинами (инфузии 5-фторурацила, капецитабин или струйные лейковорин/5-фторурацил), оптимальный объем – режимы с включением оксалиплатина (FOLFOX, XELOX или FLOX).

Рекомендуемая суммарная продолжительность адьювантной химиотерапии (включая ХЛТ) составляет 6 месяцев.

**Рисунок 4. Планирование терапии при синхронных изолированных резектабельных метастазах.**



<sup>1</sup> Применение анти-EGFR-антител (цетуксимаб, панитумумаб) показано лишь пациентам без мутации RAS и BRAF. Не следует комбинировать анти-EGFR-антитела с режимами на основе оксалиплатина и капецитабина (XELOX) или струйного 5-фторрацила (FLOX), так как это не приводит к улучшению результатов лечения.

<sup>2</sup> ХЛТ – химиолучевая терапия, до 50 Гр по 2 Гр за фракцию на фоне терапии фторпиримидинами (инфузионный 5-фторурацил, капецитабин или струйные лейковорин/5-фторурацил). Хирургическое лечение проводится через 6-8 недель после окончания ХЛТ.

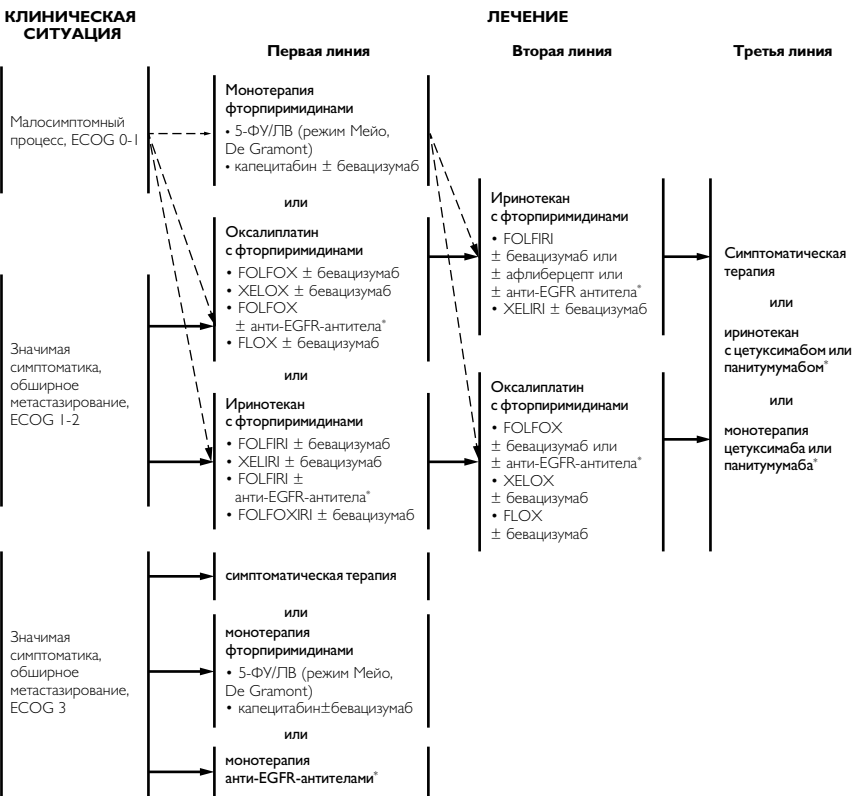
<sup>3</sup> При резектабельных метастазах показано применение ХТ по программе FOLFOX или XELOX. Добавление моноклональных антител может ухудшать результаты.

Задачей ХТ при потенциально резектабельных метастазах является достижение объективного эффекта с последующей их резекцией. ХТ должна включать в себя двойные комбинации на основе: 1) фторпиримидинов и оксалиплатина – FOLFOX (предпочтительнее) или XELOX; или 2) фторпиримидинов и иринотекана – FOLFIRI (предпочтительнее) или XELIRI. Частота объективного ответа выше при тройном режиме FOLFOXIRI, но его токсичность требует осторожности в применении. К ХТ-режимам возможно добавление таргетных препаратов, что повышает частоту полных циторедукций: цетуксимаба или панитумумаба при отсутствии мутации RAS (только с режимами FOLFIRI или FOLFOX либо бевацизумаба к любым режимам вне зависимости от мутации RAS). Терапия бевацизумабом должна быть прекращена не менее, чем за 6 недель до хирургического вмешательства.

Циторедуктивная операция должна осуществляться, как только метастазы станут резектабельными. Общая продолжительность периоперационной химиотерапии должна составлять 6 месяцев.

<sup>4</sup> Для опухолей T3N0M0 или T1-3N1-2M0 возможно проведение лучевой терапии в самостоятельном варианте РОД 5 Гр, СОД 25 Гр с последующей химиотерапией двойными комбинациями в течение 3 месяцев.

**Рисунок 5. Паллиативная химиотерапия при метастатическом раке прямой кишки (IV стадия).**



\* Применение анти-EGFR-антител (цетуксимаб, панитумумаб) показано лишь пациентам без мутации RAS и BRAF. Не следует комбинировать анти-EGFR-антитела с режимами на основе оксалиплатина и капецитабина (XELOX) или струйного 5-фторурацила (FLOX), так как это не приводит к улучшению результатов лечения.

Оптимальная продолжительность первой линии терапии неизвестна. Возможными вариантами являются:

- 1) непрерывная терапия до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности;
- 2) проведение лечения на протяжении не менее полугода с последующим наблюдением; либо
- 3) применение двойной комбинации в течение не менее 3-4 мес. с последующей поддержкой фторпиримидинами ± бевацизумаб (стратегия «поддерживающей» терапии имеет преимущества перед полным прекращением лечения).

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА АНАЛЬНОГО КАНАЛА

**Цитирование:** Бесова Н. С., Глебовская В. В., Горбунова В. А., Гордеев С. С., Расулов А. О., Ткачев С. И. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака анального канала // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4, спецвыпуск. – С. 247–252.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2015-4s-247-252

**Ключевые слова:** рак анального канала, анальный рак, аденокарцинома, болезнь Паджета, химиотерапия.

## ДИАГНОСТИКА И СТАДИРОВАНИЕ

Диагноз ставится на основании гистологического исследования, материал для которого получен при аноскопии, ректоскопии или колоноскопии.

Обследование:

- сбор анамнеза и физикальный осмотр (включает осмотр кожи перианальной области, пальцевое ректальное исследование, пальпацию паховых лимфатических узлов, гинекологический осмотр);
- клинический анализ крови, биохимический анализ крови с исследованием показателей функции печени, почек;
- ректоскопия или колоноскопия;
- МРТ малого таза;
- пункция паховых лимфатических узлов при подозрении на их метастатическое поражение;
- УЗИ органов брюшной полости либо КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием;
- рентгенография либо КТ органов грудной клетки;
- развернутый клинический и биохимический анализы крови с определением показателей функции печени, почек;
- онкомаркеры: SCC;
- ЭКГ;
- остеосцинтиграфия при подозрении на метастатическое поражение скелета.

Стадирование производится на основании TNM-классификации (7-е издание, 2010 г.) и основывается на данных МРТ. Предполагаемое поражение паховых лимфатических узлов на основании инструментального обследования должно быть верифицировано пункционно.

## ЛЕЧЕНИЕ

Анальная интраэпителиальная неоплазия и рак анального канала in situ, стадия 0 (TISN0M0)

В эту группу входят больные с анальной интраэпителиальной неоплазией II-III, интраэпителиальной аденокарциномой (болезнь Пэджета), интраэпителиальным плоскоклеточным раком (болезнь Боуэна). Основным методом лечения является хирургический: местное иссечение. При рецидивах/продолженном росте данных образований без изменения глубины инвазии и гистологической формы приоритет также должен отдаваться повторным местным иссечениям.

### Ранний рак анального канала, стадия I (T1 N0 M0)

Рак кожи перианальной области лечится хирургически (иссечение) при совокупности следующих условий: возможность достижения границы резекции на расстоянии не менее 1 см от края опухоли, высокая степень дифференцировки опухоли (встречается у подавляющего большинства пациентов) и отсутствие инвазии сфинктерного аппарата. Больным раком анального канала и кожи перианальной области, не удовлетворяющим этим критериям, показано проведение химиолучевой терапии.

Лучевая терапия проводится в РОД 2 Гр до СОД 40-44 Гр на первичную опухоль и зоны регионарного метастазирования. Дополнительно – локальное облучение (буст) на первичную опухоль в РОД 2 Гр до СОД 6-10 Гр (СОД за весь курс – 48-52 Гр). Лучевая терапия проводится на фоне химиотерапии (табл. I). При отсутствии противопоказаний предпочтение должно отдаваться схемам с использованием митомидина. Допустимо использование внутриволостного облучения (буста).

**Таблица I. Схемы химиолучевой терапии.**

| Режим     | Препарат     | Доза                                        | Путь введения            | Дни приема              |
|-----------|--------------|---------------------------------------------|--------------------------|-------------------------|
| Нигро 1   | Митомидин С  | 10 мг/м <sup>2</sup>                        | в/в струйно или капельно | 1-й, 29-й               |
|           | 5-фторурацил | 1000 мг/м <sup>2</sup> /сут                 | в/в, 24-часовая инфузия  | 1-й – 4-й и 29-й – 32-й |
| Нигро 2   | Митомидин С  | 12 мг/м <sup>2</sup><br>(максимально 20 мг) | в/в струйно или капельно | 1-й                     |
|           | 5-фторурацил | 1000 мг/м <sup>2</sup> /сут                 | в/в, 24-часовая инфузия  | 1-й – 4-й и 29-й – 32-й |
| ММС + Сар | Митомидин С  | 10 мг/м <sup>2</sup>                        | в/в струйно или капельно | 1-й, 29-й               |
|           | Капецитабин  | По 825 мг/м <sup>2</sup><br>2 раза в сутки  | per os                   | В дни облучения         |
| ММС + Сар | Митомидин С  | 12 мг/м <sup>2</sup><br>(максимально 20 мг) | в/в струйно или капельно | 1-й                     |
|           | Капецитабин  | По 825 мг/м <sup>2</sup><br>2 раза в сутки  | per os                   | В дни облучения         |



| Режим     | Препарат     | Доза                        | Путь введения                              | Дни приема              |
|-----------|--------------|-----------------------------|--------------------------------------------|-------------------------|
| 5ФУ + Цис | Цисплатин    | 60 мг/м <sup>2</sup>        | в/в капельно на фоне пре- и постгидратации | 1-й, 29-й               |
|           | 5-фторурацил | 1000 мг/м <sup>2</sup> /сут | в/в, 24-часовая инфузия                    | 1-й – 4-й и 29-й – 32-й |

### **Локализованный и местнораспространенный рак анального канала (T2–4 N0–3 M0)**

Хирургическое лечение возможно только в случаях массивных кровотечений, связанных с опухолевым процессом, а также у больных, лучевая терапия которым абсолютно противопоказана (например, облучение области малого таза в анамнезе). В отдельных случаях по решению мультидисциплинарной комиссии возможно проведение хирургического лечения при T2-опухолях кожи перианальной области без инвазии сфинктерного аппарата.

Объем операции при плоскоклеточном раке анального канала или кожи перианальной области с инвазией сфинктерного аппарата – брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки. Объем операции при раке кожи перианальной области без инвазии сфинктерного аппарата – местное иссечение.

Основным методом лечения абсолютного большинства больных является химиолучевая терапия. При корректном проведении лечения у 70-90% пациентов можно ожидать полной регрессии опухоли. Лучевая терапия проводится в РОД 2 Гр до СОД 40-44 Гр на первичную опухоль и зоны регионарного метастазирования. Дополнительно – буст на первичную опухоль и пораженные лимфатические узлы в РОД 2 Гр до СОД 10-16 Гр. СОД на первичную опухоль при стадии T1 – T2 должна составлять 52-54 Гр, при стадии T3 – T4-56-58 Гр. Лучевая терапия проводится на фоне химиотерапии (табл. 1).

### **Метастатический рак анального канала стадия IV (Т любое N любое M1), паллиативная терапия**

Задачей паллиативного лечения при метастатическом раке анального канала является увеличение продолжительности жизни, уменьшение симптомов болезни и улучшение качества жизни больных. Проведение курса химиолучевой терапии показано только в двух случаях: 1) когда первичная опухоль вызывает выраженный болевой синдром, 2) при угрозе развития осложнений, связанных с наличием первичной опухоли, в ближайшие месяцы после постановки диагноза. Принципы лучевой терапии аналогичны описанным в предыдущем разделе.

Остальным больным рекомендуется системная полихимиотерапия с использованием режимов, указанных в табл. 2. Комбинация 5-фторурацила с цисплатином рекомендована в качестве первой линии лечения. Комбинация карбоплатина

с паклитакселом может использоваться в качестве второй линии лечения или по решению мультидисциплинарного консилиума как терапия первой линии.

Таблица 2. Схемы химиотерапии.

| Режим       | Препарат     | Доза                        | Путь введения           | Дни приема     | Продолжительность цикла |
|-------------|--------------|-----------------------------|-------------------------|----------------|-------------------------|
| 5ФУ + Цис   | Цисплатин    | 100 мг/м <sup>2</sup>       | в/в                     | 2-й            | 4 недели                |
|             | 5-фторурацил | 1000 мг/м <sup>2</sup> /сут | в/в, 24-часовая инфузия | 1-й – 4-й      |                         |
| Карб + Пакл | Карбоплатин  | AUC 5                       | в/в                     | 1-й            | 4 недели                |
|             | Паклитаксел  | 80 мг/м <sup>2</sup>        | в/в                     | 1-й, 8-й, 15-й |                         |

При наличии изолированного метастатического поражения печени и/или легких рекомендуется хирургического лечения. Допустимо стереотаксическое лучевое воздействие.

Рецидивы и метастазы рака анального канала

При наличии рецидива рака анального канала в зоне первичной опухоли или в мезоректальной клетчатке проводится хирургическое лечение в объеме брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки.

При развитии метастазов только в паховые лимфатические узлы выполняется операция Дюкена на стороне поражения.

При развитии метастазов только в тазовые лимфатические узлы выполняется тазово-подвздошная лимфодиссекция.

При невозможности удаления рецидивной опухоли или метастазов назначается паллиативная химиотерапия (табл. 2).

Принципы лучевой терапии

- Дистанционная лучевая терапия проводится ежедневно, фотонами 6-18 МэВ.
- Конформность достигается при технологии 3DCRT, IMRT или VMAT.
- Предлучевая топометрическая подготовка включает в себя выполнение КТ- и МРТ-исследований, на основании чего формируется план облучения.
- Объем облучения включает в себя первичную опухоль и регионарные лимфоузлы. Объем облучения на зону регионарного метастазирования должен включать в себя пресакральные, параректальные, obturatorные, внутренние подвздошные, нижние брыжеечные, паховые лимфоузлы.
- Верхняя граница поля облучения локализуется на уровне L5 – S1 позвонков.
- Нижняя граница поля облучения – на 2,5 см ниже дистального края первичной опухоли.
- На первом этапе проводится лучевая терапия в РОД 2 Гр до СОД 40-44 Гр на первичную опухоль и зоны регионарного метастазирования.

- На втором этапе проводится буст на зону исходно определявшихся очагов заболевания. Буст проводится в РОД 2 Гр, СОД зависит от исходной распространенности заболевания. При отсутствии побочных явлений лечения выше III степени (классификация NCI-CTC v.3.0) перерыв перед началом проведения лучевой терапии с использованием буста должен быть минимизирован или устранен.
- Начинается дистанционная лучевая терапия с объемного 3D-планирования и выполняется по технологии конформной лучевой терапии (3D CRT). Точность воспроизведения условий лучевой терапии контролируется с помощью системы портальной визуализации в мегавольтном пучке линейного ускорителя электронов – OBI (On-Board Imager) и использования конического киловольтного пучка рентгеновского излучения – CBCT.
- Лучевая терапия проводится в комбинации с химиотерапией.
- При технической доступности после достижения СОД = 16 Гр возможно дополнение курса лучевой терапии использованием локальной гипертермии 2 раза в неделю с интервалом 72 часа при температуре 41–43°C в течение 60 минут, всего 4-5 сеансов.
- При технической доступности возможно проведение курса лучевой терапии с применением протонов/тяжелых ионов энергией облучения 250 МэВ.

## НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ПАЦИЕНТАМИ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Оценка эффекта лечения должна производиться не ранее чем через 12 недель после завершения химиолучевой терапии. При наличии остаточной опухоли без признаков прогрессирования болезни решение о хирургическом лечении принимается не ранее чем через 24 недели после завершения химиолучевой терапии.

Обязательное обследование:

- пальцевое исследование прямой кишки;
- аноскопия;
- пальпация паховых областей;
- гинекологический осмотр для женщин;
- УЗИ печени, малого таза, паховых лимфоузлов;
- МРТ малого таза;
- рентгенография органов грудной клетки;
- маркер SCC.

Дополнительное обследование:

- КТ-исследование грудной, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием;
- ТРУЗИ прямой кишки;

- ректоскопия + биопсия.

Наблюдение за больным является пожизненным. Обязательное обследование выполняется каждые 3 месяца в течение первых 2 лет после завершения химиолучевой терапии, каждые 6 месяцев в течение 3-го года наблюдения и далее ежегодно. Исключение составляет рентгенография органов грудной клетки, которая выполняется ежегодно.

Дополнительное обследование назначается по показаниям, в зависимости от результатов основного обследования.

Критерии постановки диагноза рецидива/продолженного роста рака анального канала:

- морфологическая верификация опухоли, или
- рост остаточной опухоли при проведении 2 последовательных МРТ малого таза/эндоректального УЗИ с интервалом 4 недели, или
- сочетание данных МРТ малого таза + эндоректального УЗИ + решение мультидисциплинарного консилиума о наличии остаточной опухоли.

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПЕЧЕНИ

## ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ РАК (ГЦР)

**Цитирование:** Бредер В. В., Базин И. С., Гладков О. А., Горбунова В. А., Долгушин Б. И., Косырев В. Ю. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей печени. Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4, спецвыпуск. – С. 253–260.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2015-4s-253-260

**Ключевые слова:** первичный рак печени, гепатоцеллюлярный рак, ГЦР, карцинома, гепатит С, гепатит В, HCV, HBS, цирроз печени, химиотерапия, трансплантация, противовирусная терапия.

Наиболее распространенная злокачественная опухоль печени – это печеночно-клеточный рак: гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) или гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) – опухоль, исходящая из гепатоцита. Реже встречаются холангиокарциномы (ХК) или холангиоцеллюлярный рак (ХЦР) – опухоли из эпителия внутрипеченочных желчных протоков, смешанные гепатохолангиокарциномы, а также фиброла-меллярная карцинома (ФЛК), которая формально классифицируется как вариант ГЦК. В большинстве случаев злокачественные опухоли печени выявляются на фоне хронического воспаления/цирроза. Выраженность нарушений функций печени влияет на возможности лечения опухоли.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА

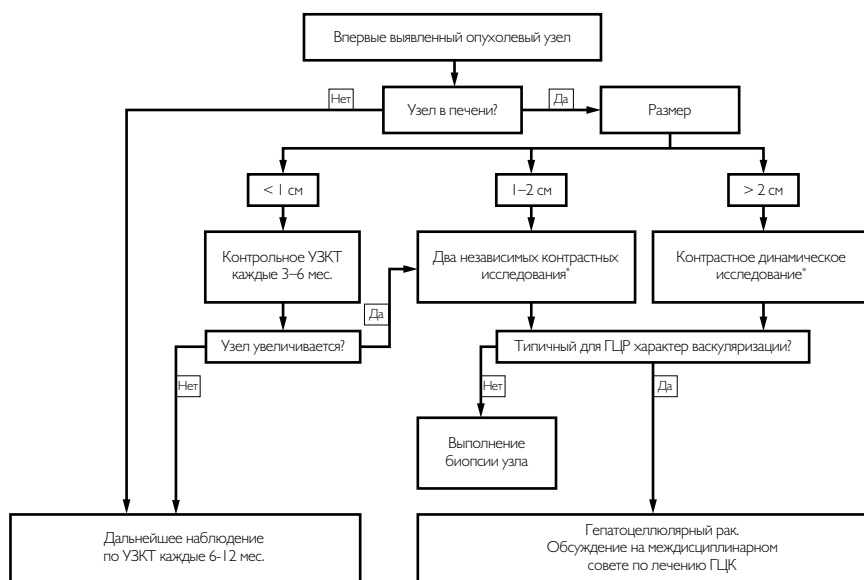
Цирроз печени на фоне вирусных гепатитов (чаще гепатит С – HCV), вирусные гепатиты (чаще гепатит В – HBS), алкогольный и первичный билиарный цирроз, неалкогольный стеатогепатит, аутоиммунный гепатит и криптогенный цирроз, экзогенные токсины (например, афлатоксины, винилхлорид), в том числе стероидные гормоны, а также наследственные заболевания (дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина, тирозинемия и гемохроматоз) и нарушения иммунной системы, повреждающие печень с исходом в хронический гепатит и цирроз. Менее 10% случаев ГЦР развивается в здоровой печени.

## ДИАГНОСТИКА И СТАДИРОВАНИЕ

Наиболее распространенный морфологический вариант – аденокарцинома. Реже встречаются смешанная гепатохолангиокарцинома и фиброламеллярный рак печени. ГЦР характеризуется выраженной васкуляризацией. Особый вариант ГЦР – фиброламеллярный рак печени – не связан с циррозом печени.

Альфа-фетопроtein (АФП) – опухолево-специфический маркер ГЦР, но его уровень может также повышаться при гепатитах, других болезнях печени и иных опухолях. В случаях раннего ГЦР АФП повышается лишь у 10-20% больных. Высокий уровень АФП – неблагоприятный прогностический фактор.

**Рисунок 1. Диагностический алгоритм при подозрении на ГЦР.**



Основной метод дифференциальной диагностики, оценки распространенности процесса, стадирования заболевания – компьютерная и/или магнитно-резонансная томография (с контрастным усилением). Ультразвуковая компьютерная томография (УЗКТ) применяется на этапе скрининга для чрескожной биопсии и интервенционных вмешательств и иногда – для мониторинга эффективности лечения. Чувствительность метода для обнаружения узлов малого размера невысока (рис. 1). Диагноз печеночно-клеточного рака считается обоснованным без морфологической верификации, если в цирротически измененной печени оба метода (динамическая контрастная КТ и МРТ) независимо выявляют типичную для ГЦР васкуляризацию в опухоли.

Биопсия опухоли в печени необходима при малом размере опухоли (< 2 см) и типичном для ГЦР кровотоке, нетипичной васкуляризации узла размером > 2 см, расхождении в описании и трактовке контрастных динамических исследований в сочетании с нормальным или незначительно повышенным уровнем АФП, выявлении любого опухолевого образования в нецирротической печени. Биопсия локального образования в цирротической печени не нужна, если: (I) не планируется какого-либо лечения в связи с декомпенсированным циррозом и/или другой тяжелой патологией; (II) планируется резекция печени; (III) при циррозе мультифазная КТ и МРТ описывают признаки, специфичные для ГЦК (неравномерное контрастирование, затем «вымывание»).

Для оценки выраженности цирроза печени используется классификация Child-Pugh (CP). Каждый признак в зависимости от выраженности оценивается в баллах от 1 до 3 (табл. 1). Сумма баллов 5-6, 7-9 и 10-15 классифицируются как цирроз Child-Pugh (CP) класса А, В и С соответственно.

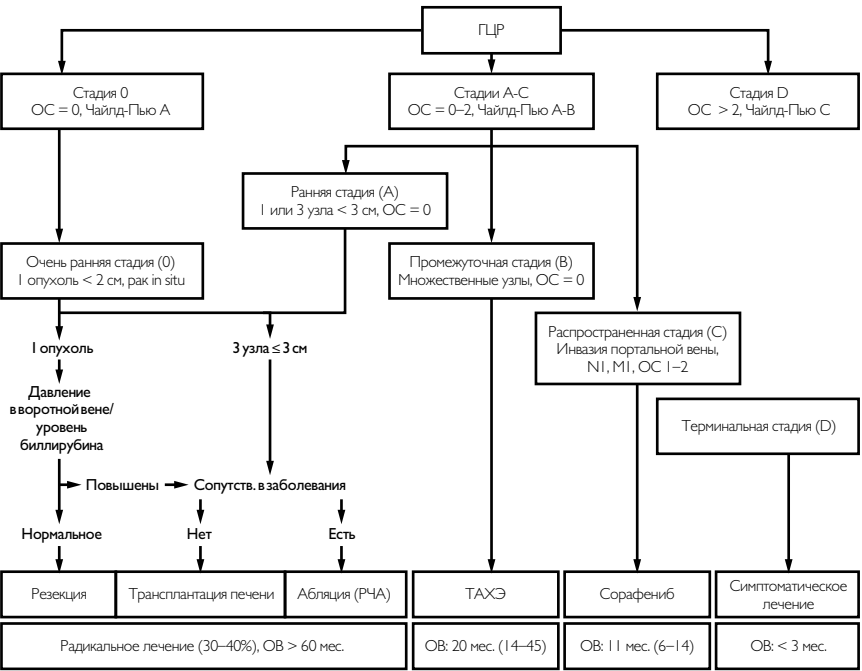
**Таблица 1. Балльная система Child-Pugh при циррозе печени.**

| Характеристика                                          | 1 балл                          | 2 балла                                          | 3 балла                           |
|---------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Энцефалопатия (степень)                                 | Нет                             | I-II степень (или компенсируется медикаментозно) | III-IV степень (или рефрактерная) |
| Асцит                                                   | Нет                             | «Незначительный»                                 | «Умеренный»                       |
| Альбумин плазмы (г/дл)                                  | > 3,5                           | 2,8–3,5                                          | < 2,8                             |
| Протромбиновое время, увеличение, сек. (N = 12–14 сек.) | + 1–4 сек                       | + 4–6 сек.                                       | > + 6 сек.                        |
| Билирубин                                               | 1–2 мг/дл (или < 34,2 мкмоль/л) | 2–3 мг/дл (или 34,2–51,3 мкмоль/л)               | > 3 мг/дл (или > 51,3 мкмоль/л)   |

При сопутствующем хроническом вирусном гепатите: консультация гепатолога, определение антител к HBsAg и HCV. При HBsAg+ необходимо определение HBeAg, HBeAb и количественное определение ДНК HBV. При подозрении на острый вирусный гепатит необходим анализ на HBcAb IgG.

**Барселонская система стадирования (BCLC – Barcelona Clinic Liver Cancer)** учитывает распространенность опухолевого процесса, функциональное состояния печени, объективное состояния больного и предполагаемую эффективность лечения (рис. 2). Пять стадий болезни: от стадии 0 – очень ранней и А – ранней до стадии D – терминальной. Стадия BCLC, равно как прогноз и тактика лечения, может меняться при прогрессировании заболевания.

**Рисунок 2. Классификация ГЦР-BCLC: рекомендации EASL-EORTS (J. Hepatol. 2012;56:908–43)**



**ЛЕЧЕНИЕ**

План лечения должен учитывать наличие и степень цирроза, распространенность опухолевого процесса, функциональные резервы печени, объективное состояние больного и прогноз основного и фонового заболевания печени.

**Оперативное лечение**

Резекция или трансплантация печени – методы выбора лечения раннего ГЦР без сопутствующего цирроза печени. Резекция возможна и у больных с циррозом при сохранной функции печени, нормальном уровне билирубина и без портальной гипертензии. Размер опухоли не является абсолютным противопоказанием к операции. Множественное внутриорганный поражение не является абсолютным противопоказанием к резекции. Ортотопическая трансплантация печени – метод выбора лечения раннего ГЦР в случаях, не подходящих для резекции (множественное опухолевое поражение, цирроз или выраженное нарушение функции печени). Чаще используются «Миланские критерии»: размер единственной опухоли не более 5 см или наличие



в печени до 3 очагов с диаметром наибольшего узла не более 3 см и отсутствием инвазии в сосуды. Пациенты, ожидающие трансплантации печени, могут получать как неoadьювантное, так и иное противоопухолевое лечение, в том числе абляцию, химиоэмболизацию, резекцию печени, сорафениб: это увеличивает вероятность выполнения трансплантации печени, способствует селекции агрессивных случаев ГЦР. Адьювантная терапия не показана.

Методы локальной деструкции опухоли (РЧА и другие методы абляции). Показания: неоперабельный ГЦР, рецидивы после резекции печени либо РЧА солитарных или единичных опухолевых узлов до 3 см в диаметре. Если опухоль прилежит к критичным органам и структурам, целесообразно использовать инъекции этанола. Метод не оправдан при множественном поражении (более 4 опухолевых узлов), больших размерах опухоли (> 3 см в диаметре), декомпенсированном циррозе (Child-Pugh C), внепеченочных проявлениях заболевания, наличии портального шунта, несмещаемом прилегании опухолевого узла к органам и крупным желчным протокам.

Трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ) применяется в первой линии паллиативного лечения больных ГЦР при нерезектабельном/неоперабельном процессе без признаков инвазии/тромбоза магистральных печеночных сосудов и внепеченочных проявлений заболевания. При выраженном циррозе (CP C) ТАХЭ не проводится.

Дистанционная лучевая терапия ГЦР: возможна стереотаксическая или конформная 3D (30-60 Гр) лучевая терапия.

## Лекарственное лечение

Показания: внепеченочное метастазирование, прогрессирование процесса в печени после применения локальных методов лечения, противопоказания к локальным методам лечения. Согласно классификации BCLC, сюда относятся случаи заболевания не хуже стадии C: объективное состояние больного по шкале ECOG в пределах 0-1, цирроз класса A (Child-Pugh).

Основные условия для проведения химиотерапии:

- морфологическая (цитологическая/гистологическая) верификации опухолевого процесса; не требуется, если на фоне цирроза печени выявляется типичная для ГЦР рентгенологическая картина гиперваскулярной (с вымыванием контраста в венозную фазу) опухоли печени по данным 2 контрастных исследований;
- невозможность проведения локорегионарного лечения/противопоказания к нему;
- объективное состояние по шкале ECOG = 0-2;
- контролируемые проявления портальной гипертензии;
- показатели крови:

- общий билирубин  $< 51$  мкмоль/л;
- АСТ/АЛТ  $< 5$  лимитов верхней границы нормы (ВГН);
- МНО  $< 1,5$ ;
- тромбоциты  $> 40 \times 10^9$ /л (только для терапии сорафенибом!);
- нейтрофилы  $> 1,0 \times 10^9$ /л;
- креатинин  $< 1,5$  лимитов ВГН;
- альбумин  $> 28$  г/л;
- нет электролитных нарушений.

Сорафениб достоверно увеличивает продолжительность жизни больных распространенным ГЦР (нет предикторов эффективности). Начальная суточная доза препарата – 800 мг, в случае ГЦР при циррозе СР В и для ослабленных пациентов – 400 мг/день, при удовлетворительной переносимости – эскалация до 800 мг. При развитии выраженной ( $\geq 2$  степени) специфической токсичности суточная доза может быть снижена до 600/400/200 мг, возможен временный перерыв. При развитии токсичности 3-4 степени необходимы перерыв в приеме препарата на 1 неделю и активная симптоматическая терапия. При уменьшении токсичности  $< 2$  степени сорафениб возобновляется в редуцированной дозе и на фоне симптоматической терапии. Непереносимая токсичность лечения сорафенибом в дозе 200 мг через день – отмена терапии.

Терапия прогрессирующего ГЦР после трансплантации печени (на фоне иммуносупрессивной терапии): сорафениб в начальной дозе – 400 мг/день, при удовлетворительной переносимости – эскалация до 800 мг/день.

Цитотоксическая полихимиотерапия эффективна в ~20% случаев, но не увеличивает продолжительности жизни; в ряде случаев может рассматриваться в качестве лечебной опции. При ограниченной доступности сорафениба и в отсутствии противопоказаний возможна химиотерапия антрациклин-/платиносодержащими режимами в сочетании с фторпиримидинами, гемцитабином (табл. 2). Больные циррозом печени плохо переносят химиотерапию, что резко снижает возможности проведения активного лечения.

Гепатохолангиокарцинома (без цирроза): режимы цитотоксической терапии, сорафениб – при прогрессировании процесса.

При хроническом гепатите В или носительстве вируса гепатита В лечение проводится одновременно с противовирусным лечением препаратами – аналогами нуклеотидов (например, энтекавир 0,5 или 1 мг/сут). Противовирусное лечение проводится независимо от выраженности цитолитического синдрома и количества копий вируса в плазме все время химиотерапии.

Хронический гепатит С чаще всего не влияет на возможности проведения системной противоопухолевой терапии. Специфическая противовирусная терапия интерфероновыми режимами не проводится. Неспецифическая терапия для профилактики лекарственного поражения печени – препараты урсодезоксихолевой

кислоты (10-15 мг/кг/сут), S-адеметионина (800 мг/сут). Назначение препаратов эссенциальных фосфолипидов неэффективно.

**Таблица 2. Режимы лекарственного лечения гепатоцеллюлярного рака.**

|                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Монохимиотерапия | Сорафениб 400 мг x 2 р/день длительно                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                  | Доксорубин 75 мг/м <sup>2</sup> 1 раз в 3 недели                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                  | Гемцитабин 1000 мг/м <sup>2</sup> в 1-й, 8-й и 15-й дни каждые 28 дней                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Полихимиотерапия | Гемцитабин 1000 мг/м <sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни<br>Цисплатин 25 мг/м <sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни, интервал – 3 недели<br>• PIAF, интервал – 3 недели:<br>– цисплатин 20 мг/м <sup>2</sup> в/в 1-й – 4-й дни;<br>– интерферон-α 5 млн/м <sup>2</sup> п/к в 1-й – 40-й дни;<br>– доксорубин 40 мг в/в в 1-й день;<br>– 5-фторурацил 400 мг в/в в 1-й – 4-й дни<br>Гемцитабин 1000 мг/м <sup>2</sup> в 1-й и 15-й дни<br>Оксалиплатин 85 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й и 15-й дни, интервал – 2 недели<br>• FOLFOX4, интервал – 2 недели:<br>– 5-фторурацил 400 мг/м <sup>2</sup> в/в струйно в 1-й и 2-й дни;<br>– 5-фторурацил 600 мг/м <sup>2</sup> в/в инфузия, 22 часа, в 1-й и 2-й дни;<br>– лейковорин 200 мг/м <sup>2</sup> в/в, 2 часа, в 1-й и 2-й дни;<br>– оксалиплатин 85 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день<br>Капецитабин 1000 мг/м <sup>2</sup> x 2 р/день внутрь в 1-й – 14-й дни<br>Оксалиплатин 120 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день, интервал – 3 недели |
|                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

Оценка эффективности противоопухолевого лечения производится по критериям RECIST 1.1 и/или mRECIST (для опухолевого поражения печени при циррозе): выполняется КТ и/или МРТ (с контрастным усилением) каждые 2-3 месяца. Определение уровня АФП в динамике показано пациентам с исходно высоким показателем опухолевого маркера и самостоятельного клинического значения не имеет.

### **Цирроз печени и лекарственная противоопухолевая терапия ГЦР**

Необходимо подробное обследование, направленное на исключение или уточнение выраженности цирроза печени (классификация Child-Pugh) на всем протяжении лечения, в том числе выраженности проявлений портальной гипертензии (асцит, варикозное расширение вен пищевода и желудка, спленомегалия, тромбоцитопения, печеночная энцефалопатия). Декомпенсация цирроза печени на фоне противоопухолевого лечения иногда расценивается как клиническое прогрессирование ГЦР: при отсутствии убедительных признаков прогрессии опухоли необходимо активное лечение осложнений цирроза.

Варикозное расширение вен пищевода/желудка II-III степени: первичная профилактика желудочно-пищеводного кровотечения неселективными β-адреноблокаторами. Лигирование варикозно расширенных вен проводится при неэффективности медикаментозного лечения, угрозе кровотечения и для вторичной профилактики рецидивного кровотечения.

При снижении уровня альбумина плазмы  $< 30$  г/л на фоне противоопухолевого лечения рекомендуется заместительная курсовая терапия раствором альбумина 20% (100-200 мл № 5-8). Цирротический асцит хорошо контролируется адекватной диуретической терапией (верошпирон до 400 мг/д, фуросемид) под контролем электролитов крови.

## СКРИНИНГ В ГРУППАХ РИСКА РАЗВИТИЯ ГЦР

К факторам риска относят: цирроз печени любой этиологии; носительство вируса гепатита В; семейный анамнез ГЦР (для азиатов – мужчин старше 40 лет и женщин старше 50 лет). Целесообразно определение АФП одновременно с УЗвТ печени. Повышение уровня АФП ( $> 25$  нг/мл) – показание к углубленному обследованию: УЗвТ и/или КТ/МРТ с контрастированием. При отсутствии опухолевых образований – повторное обследование каждые 3 мес (УЗвТ и/или КТ/МРТ, АФП). Алгоритм дальнейшего обследования зависит от размеров выявляемых масс в печени, наличия/отсутствия цирроза. При обнаружении малых узлов ( $< 1$  см) проводится наблюдение и повторная УЗвТ с периодичностью в 3-6 мес.; если в цирротической печени выявляются узлы 1-2 см – дообследование с использованием двух динамических контрастных методов визуализации (КТ и МРТ по 3-фазному протоколу).

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ

**Цитирование:** Бредер В. В., Базин И. С., Гладков О. А., Горбунова В. А., Долгушин Б. И., Косырев В. Ю. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака желчевыводящей системы // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4, спецвыпуск. – С. 261–263.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2015-4s-261-263

**Ключевые слова:** рак желчного пузыря и желчевыводящих путей, рак желчевыводящей системы, холангиоцеллюлярный рак, ХЦР, опухоль Клацкина, карцинома, НЯК, болезнь Крона, муковисцидоз, СА-19.9, химиотерапия.

Рак желчевыводящей системы (РЖС) – группа опухолей, развивающихся из эпителия внутри- и внепеченочных желчных протоков и желчного пузыря: это рак желчного пузыря (РЖП) и холангиоцеллюлярный рак (ХЦР). ХЦР (или холангиокарцинома), в свою очередь, включает в себя рак внутри- и внепеченочных желчных протоков, куда относят так называемые опухоли Клацкина (встречающиеся в месте соединения левого и правого желчных протоков).

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА

ХЦР чаще (5-15%), ассоциируется с первичным склерозирующим холангитом. Опухолевая трансформация холангиоцитов может развиваться на фоне цирроза, гепато/холедохолитиаза, хронического холецистита, неалкогольного стетогепатита и вирусного гепатита С. К факторам риска развития рака внепеченочных протоков относят неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, холедохолитиаз, муковисцидоз, врожденные аномалии желчных протоков. Для стран Востока наиболее значимым фактором риска РЖС являются паразитарные инфекции, поражающие желчные протоки.

## ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

Более 90% случаев билиарного рака – высокодифференцированная аденокарцинома, как правило, муцинозная; плоскоклеточный и мелкоклеточный рак встречаются редко. В ряде случаев (до 7-10%) в опухоли обнаруживается транслокации ROS1 и ALK.

Прогноз жизни больных распространенным РЖС (метастатический или неоперабельный процесс) крайне неблагоприятный, медиана продолжительности жизни с момента установления диагноза, как правило, не превышает 1 года.

## ДИАГНОСТИКА

УЗВТ, контрастные КТ и МРТ. Следует дифференцировать ХЦР и неопухолевые патологии печени (в т.ч. паразитарные заболевания), доброкачественные образования (~20%), метастазы других злокачественных опухолей и ГЦР, печеночные метастазы без первично выявленного очага. Опухолевый маркер СА 19-9 не рассматривается как доказательство холангиогенной этиологии выявленной опухоли. Решающее значение имеет морфологическая диагностика: гистологическое исследование биоптата опухолевой ткани. Внутривнутрипеченочный ХЦР, развивающийся из протоков, может иметь смешанную гистологическую картину – сочетание ГЦР и ХЦР. Дополнительное иммуногистохимическое исследование биоптата (уже после исключения другой этиологии опухоли) с окраской на цитокератины 7 и 20, как правило, позволяет дифференцировать холангиокарциному и другие виды аденокарциномы.

## ОПЕРАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ И АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ

РЖП и другие варианты билиарного рака характеризуются высокой частотой местного рецидивирования, 5-летняя выживаемость не превышает 20-40%. На сегодня нет убедительных данных о целесообразности адьювантного лечения. Остаточная опухоль – показание к повторной резекции, паллиативной химиотерапии, лучевой терапии или химиолучевому лечению.

### Лечение неоперабельных опухолей и метастатического процесса

Противоопухолевая химиотерапия РЖС увеличивает продолжительность жизни больных нерезектабельным и метастатическим РЖС.

Первая линия химиотерапии (см. табл.) проводится в случаях морфологически подтвержденного РЖС; количество курсов – 4-6 либо до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности. Гемцитабин + цисплатин эффективнее монотерапии гемцитабином. Для пациентов пожилого возраста и больных, отягощенных сопутствующей патологией, оправдана монотерапия гемцитабином или капецитабином. При ослабленном состоянии больного вследствие быстро прогрессирующего опухолевого процесса польза химиотерапии сомнительна. Гипербилирубинемия  $> 2-3$  лимитов верхней границы нормы, повышение уровня трансаминаз более чем в 5-8 раз, признаки нарушения белково-синтетической функции печени (альбумин плазмы  $< 30$  г/л), признаки острого холангита являются относительным противопоказанием к цитостатической терапии. При дальнейшей отрицательной динамике показателей на фоне адекватного симптоматического лечения (включая дренирование желчных протоков) и ухудшении самочувствия пациента возрастает вероятность развития печеночной недостаточности; в этой

ситуации химиотерапия не проводится. В случаях заболевания на фоне цирроза проведение химиотерапии сопряжено с частыми и выраженными осложнениями.

При ECOG 0-I с прогрессированием РЖС на фоне или после первой линии химиотерапии возможна вторая линия химиотерапии с переходом на другие режимы. При значительном времени до прогрессирования после первой линии возможна реиндукция режима.

**Таблица. Режимы лекарственного лечения билиарного рака.**

|                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Монохимиотерапия | Гемцитабин 1000 мг/м <sup>2</sup> в 1-й, 8-й и 15-й дни каждые 28 дней                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                  | Капецитабин 2000 мг/м <sup>2</sup> x 2 р/день внутрь в 1-й – 14-й дни каждые 3 недели                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Полихимиотерапия | <p>Гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни<br/> Цисплатин 25 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни, интервал – 3 недели<br/> Гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 15-й дни<br/> Оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 15-й дни, интервал – 2 недели</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FOLFOX4, интервал – 2 недели: <ul style="list-style-type: none"> <li>– 5-фторурацил 400 мг/м<sup>2</sup> в/в струйно в 1-й и 2-й дни;</li> <li>– 5-фторурацил 600 мг/м<sup>2</sup> в/в инфузия, 22 часа, в 1-й и 2-й дни;</li> <li>– лейковорин 200 мг/м<sup>2</sup> в/в, 2 часа, в 1-й и 2-й дни;</li> <li>– оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день</li> </ul> </li> </ul> <p>Капецитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> x 2 р/день внутрь в 1-й – 14-й дни;<br/> оксалиплатин 120 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, интервал – 3 недели</p> |

Декомпрессия желчных протоков при механической желтухе может продлить жизнь больному, создать условия для проведения химиотерапии. Хирургическое, эндоскопическое и чрескожное (в т.ч. чреспеченочное) дренирование – возможные варианты декомпрессии желчных протоков. Нельзя проводить химиотерапию в условиях нарушенной дренажной функции желчевыводящей системы, осложнившейся механической желтухой. В 25% случаев химиотерапия РЖС осложняется холангитом, чаще после реконструкции желчеоттока. Блокада желчеоттока в зоне ворот печени, нарушение запирающей функции сфинктера Одди и внутренний дренаж в билиарной системе – независимые факторы риска развития холангита. Лечение обострений холангита: адекватная и своевременная антибактериальная терапия (ципрофлоксацин, левофлоксацин и др.) при адекватном желчеоттоке.

Симптоматическая терапия: препараты урсодезоксихолевой кислоты, адеметионин, глюкокортикоиды, нестероидные противовоспалительные препараты. В ряде случаев она улучшает переносимость химиотерапии и качество жизни больных.

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Цитирование:** Бяхов М. Ю., Бесова Н. С., Владимирова Л. Ю., Волков Н. М., Левченко Е. В., Покатаев И. А., Сакаева Д. Д. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака поджелудочной железы // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4, спецвыпуск. – С. 264–267.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2015-4s-264-267

**Ключевые слова:** рак поджелудочной железы, аденокарцинома, химиотерапия.

## ДИАГНОСТИКА И СТАДИРОВАНИЕ

Патоморфологический диагноз устанавливается в соответствии с классификацией ВОЗ после биопсии. Протоковая аденокарцинома составляет 95% эпителиальных опухолей.

### Распространенность процесса

Стадирование осуществляется на основании данных:

- анамнеза;
- объективного осмотра;
- анализа клинических, биохимических показателей, печеночных ферментов;
- рентгенографии органов грудной клетки;
- КТ/УЗИ органов брюшной полости или магнитно-резонансная томография органов брюшной полости.

Стадирование производится на основании TNM-классификации (7-е издание, 2010 г.).

При выявлении резектабельной опухоли – лечение хирургическое. Менее 20% всех больных имеют резектабельную опухоль на момент диагностики.



## ЛЕЧЕНИЕ

### **Лечение локализованной или местнораспространенной резектабельной опухоли**

Полная хирургическая резекция является основным методом лечения резектабельной формы. Однако 5-летняя выживаемость составляет только 10-20%. При вовлечении в опухолевый процесс лимфатических узлов выживаемость меньше.

Наблюдение после полной резекции осуществляется до прогрессирования заболевания путем контроля СА19–9 и КТ органов брюшной полости.

### **Лекарственное лечение местнораспространенной нерезектабельной опухоли или метастатической стадии**

Симптоматическая терапия играет решающую роль в лечении метастатической формы заболевания.

К ней относится стентирование, наложение обходного анастомоза при обструктивной желтухе или механическом сдавлении выходного отдела желудка.

Химиотерапия не оказывает существенного влияния на показатели выживаемости.

При удовлетворительном состоянии больного рекомендуется монотерапия гемцитабином или FOLFIRINOX – комбинация четырех препаратов (оксалиплатина, иринотекана, лейковорина и 5-фторурацила). При ослабленном состоянии больного используется монотерапия гемцитабином или симптоматическое лечение.

### **Химиотерапевтическое лечение**

#### **Монотерапия**

Минимальный режим:

- гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни; длительность цикла – 28 дней.

Оптимальный режим (при условии общего удовлетворительного состояния):

- FOLFIRINOX
  - Оксалиплатин 80 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно в 1-й день.
  - Иринотекан 180 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно в 1-й день.
  - Лейковорин 400 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно в 1-й день.
  - 5-фторурацил 400 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно в 1-й день.
  - 5-фторурацил 2400 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно в течении 46 час.

Интервал между курсами – 2 недели.

Алгоритм обследования, диагностирования и лечения представлен на рис. 1.

Рисунок 1.

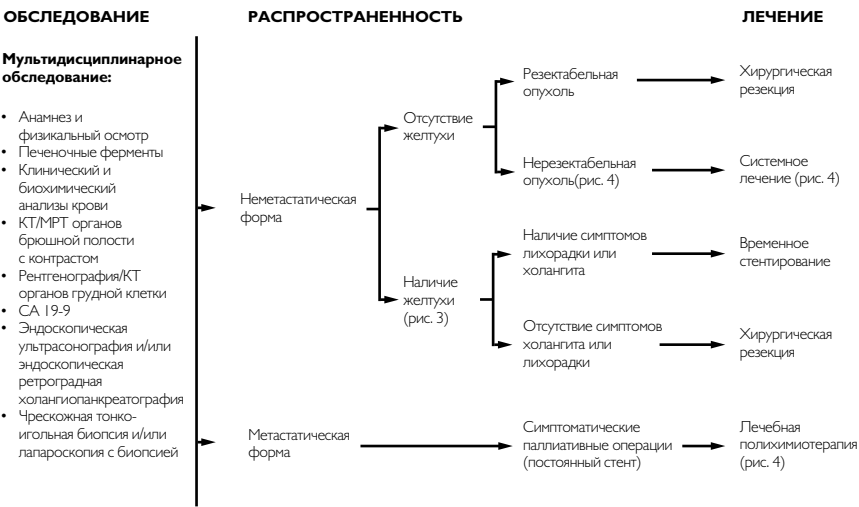


Рисунок 2.

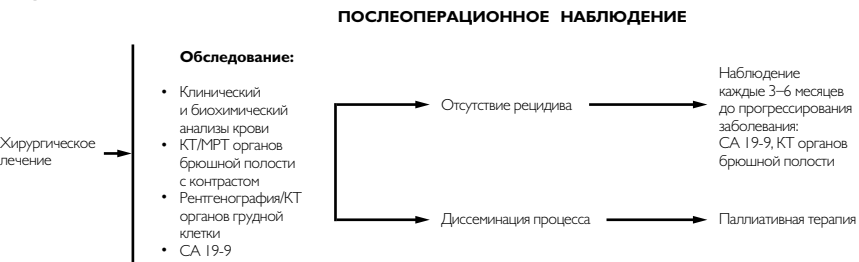


Рисунок 3.

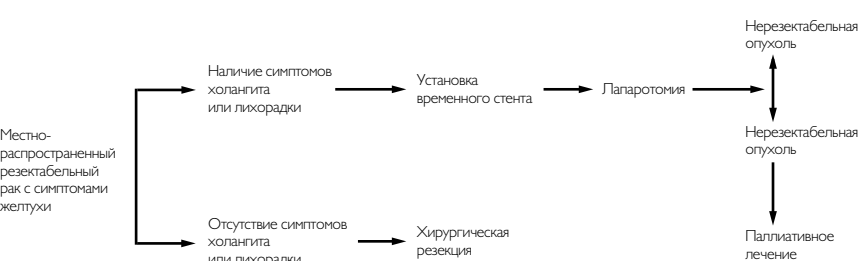
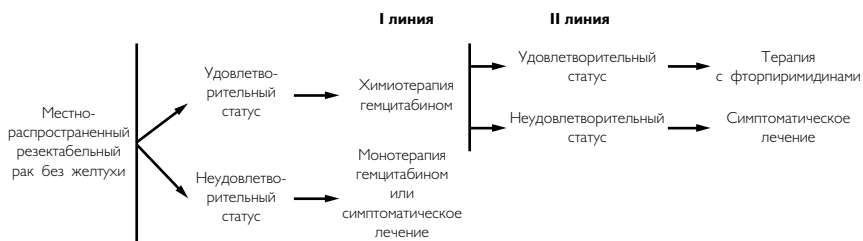


**Рисунок 4. Местнораспространенный нерезектабельный рак без симптомов желтухи.**

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ (GIST)

**Цитирование:** Никулин М. П., Архири П. П., Владимирова Л. Ю., Жабина А. С., Носов Д. А., Стилиди И. С. Практические рекомендации по лекарственному лечению гастроинтестинальных стромальных опухолей (GIST) // Злокачественные опухоли. – 2015. – №. 4, спецвыпуск. – С. 268–272.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2015-4s-268-272

**Ключевые слова:** гастроинтестинальные опухоли, GIST, мутация KIT, мутация PDGFRA, дикий тип, WT, таргетная терапия.

## ДИАГНОСТИКА

Диагноз устанавливается на основании:

- клинической картины;
- эндоскопических данных;
- компьютерной томографии с внутривенным контрастированием;
- результатов морфологического исследования биоптата либо морфологического исследования удаленной опухоли.

При стадировании заболевания должна быть использована система TNM с последующей группировкой по стадиям (7-е издание, 2010 г.).

В заключительном гистологическом заключении указываются:

- размер опухоли;
- локализация;
- морфологический вид;
- митотический индекс (количество митозов в 50 полях зрения при большом увеличении).

Иммуногистохимическое исследование опухоли с определением экспрессии CD 117 и/или DOG1 является необходимым при подтверждении диагноза.

При локализации опухоли в желудке эндоскопическая предоперационная биопсия предпочтительнее чрескожной. При невозможности верификации диагноза и убедительных клинических и эндоскопических признаках локализованных форм ГИСО предоперационной морфологической диагностикой можно пренебречь, если не планируется предоперационная терапия иматинибом. При впервые выявленной

метастатической болезни необходимо подтверждение диагноза морфологическим и иммуногистохимическим исследованием.

Магниторезонансная томография выполняется при локализации опухоли в малом тазу (опухоли прямой кишки).

Целесообразно уточнение мутационного статуса опухоли с определением наличия мутации в генах KIT (экзоны 9, 11), PDGFRA (экзоны 12, 14, 18, D842V) или констатация отсутствия мутации (дикий тип, WT). Патогенез развития стромальных опухолей желудка в составе триады Карнея (Carney triad) и синдрома Карнея-Стратакиса (Carney-Stratakis syndrome) связан с дефицитом фермента сукцинатдегидрогеназы (SDH). Терапия ингибиторами тирозинкиназ у таких больных малоэффективна.

Факторы прогноза для гастроинтестинальных стромальных опухолей – размер, локализация, митотический индекс, разрыв капсулы – представлены в табл. 1.

Мутационный статус также обладает прогностическим значением (пациенты с мутацией в 11 экзоне гена KIT лучше отвечают на лечение и обладают благоприятным прогнозом).

Позитронная томография (ПЭТ) выполняется для оценки метаболического эффекта лечения, а также может применяться при сомнительных результатах компьютерной томографии.

**Таблица 1. Риск прогрессирования заболевания (по Н. Joensuu, 2008).**

| Риск          | Размер опухоли, см. | Митотический индекс | Локализация опухоли |
|---------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Очень низкий  | ≤ 2                 | ≤ 5                 | Любая               |
| Низкий        | 2.1-5.0             | ≤ 5                 | Любая               |
| Промежуточный | 2.1-5.0             | >5                  | Желудок             |
|               | < 5.0               | 6-10                | Любая               |
|               | 5.1-10.0            | ≤ 5                 | Желудок             |
| Высокий       | Любой               | Любой               | Разрыв опухоли      |
|               | > 10                | Любой               | Любая               |
|               | Любой               | > 10                | Любая               |
|               | > 5                 | > 5                 | Любая               |
|               | 2.1-5.0             | > 5                 | Вне желудка         |
|               | 5.1-10.0            | ≤ 5                 | Вне желудка         |

## ЛЕЧЕНИЕ

Основным методом лечения локализованных и местнораспространенных форм гастроинтестинальных стромальных опухолей является хирургическое лечение, а при рецидиве или метастатической болезни – таргетная терапия иматинибом.

### Лечение локализованных форм gist

- При небольших размерах опухоли, менее 1-2 см, на основании клинической картины допустимо динамическое наблюдение, однако необходимо прини-

мать во внимание потенциальный риск прогрессирования с учетом результатов морфологического исследования (факторов риска) при отказе от активной хирургической тактики.

- При размерах опухоли более 2 см показано оперативное лечение. Допустимо выполнение экономных резекций при отступлении от края опухоли на 1-2 см. Лимфодиссекция при неувеличенных лимфоузлах не проводится. Лапароскопические операции могут выполняться при небольших размерах опухоли в высокоспециализированных учреждениях при минимальном риске интраоперационного разрыва капсулы. Профилактическая резекция большого сальника как основной локализации перитонеальных метастазов оправдана, однако рандомизированных исследований по эффективности профилактической оментэктомии не проводилось. Эндоскопические операции при локализации в желудке нецелесообразны в связи с сомнительной возможностью радикального иссечения «ножки» опухоли. При нерадикальной операции (R1, R2) следует рассмотреть вопрос динамического наблюдения, повторной операции или таргетной терапии иматинибом.
- При локализации опухоли в пищеводе, кардиальном отделе желудка, двенадцатиперстной и прямой кишке показана предоперационная терапия с целью уменьшения ее размеров и последующей попытки выполнения органосохранной операции.
- При сомнительной резектабельности опухоли целесообразно предоперационное лечение иматинибом в течение 6-12 месяцев.

После радикальной операции с низким риском прогрессирования показано динамическое наблюдение.

- При промежуточном и высоком риске прогрессирования показана адъювантная терапия иматинибом в течение одного или трех лет соответственно.
- При назначении адъювантной терапии либо лечении неоперабельных и метастатических опухолей необходимо учитывать наличие ГИСО, резистентных к таргетной терапии (мутация D842V в гене тромбоцитарного фактора роста, встречаемость – менее 5%).
- При рецидиве болезни после адъювантной терапии показано возобновление приема иматиниба.

### **Лечение нерезектабельных опухолей при рецидиве или метастатической болезни**

- При нерезектабельных опухолях, рецидиве или метастатической болезни основной метод лечения – таргетная терапия иматинибом 400 мг в сутки.
- При выявлении мутации в 9-м экзоне гена KIT рекомендован иматиниб 800 мг/сутки (достоверно увеличивает время до прогрессирования без статистически значимого улучшения общей выживаемости).

- При исходно нерезектабельных опухолях у больных с эффектом в результате терапии целесообразна оценка возможности радикального хирургического лечения через 6-12 месяцев после начала терапии.
- При изолированном поражении печени возможно выполнение радиочастотной термоабляции либо резекция (R0) печени.
- При мультифокальном прогрессировании хирургическое лечение не улучшает результаты выживаемости по сравнению с лекарственным лечением.
- При прогрессировании заболевания на фоне приема иматиниба либо резистентности показана терапия второй линии – сунитинибом. Проведение химиотерапии, гормонотерапии или других видов лекарственного лечения считается неэффективным.  
Лучевая терапия может быть назначена при костных метастазах.
- При хирургических осложнениях течения метастатической болезни (разрыве опухоли, кишечной непроходимости, кровотечении) выполняются общепринятые хирургические мероприятия с продолжением таргетной терапии.

## НАБЛЮДЕНИЕ

После радикальных операций для раннего выявления метастазов и для оценки эффективности терапии метастатической болезни должна применяться компьютерная томография с внутривенным контрастированием органов брюшной полости и малого таза.

При компьютерной томографии должны быть оценены не только размеры опухолевых очагов, но и их плотность. Формальное увеличение размеров опухоли без оценки плотности не всегда означает прогрессирование.

Ультразвуковое исследование может применяться при невозможности проведения компьютерной томографии для оценки появления новых очагов, но не является надежным методом для мониторинга эффективности терапии метастатической болезни.

При низком риске прогрессирования после радикальных операций компьютерная томография проводится один раз в 6-12 месяцев в течение 5 лет. Компьютерная томография при промежуточном и высоком риске проводится каждые 6 месяцев на протяжении 5 лет. Окончательные частота и сроки пока не определены.

Позитронная эмиссионная томография выполняется для оценки метаболической активности первичной опухоли или метастазов, но не является рутинным методом.

Рисунок 1. Алгоритм лечения больных операбельными формами GIST.

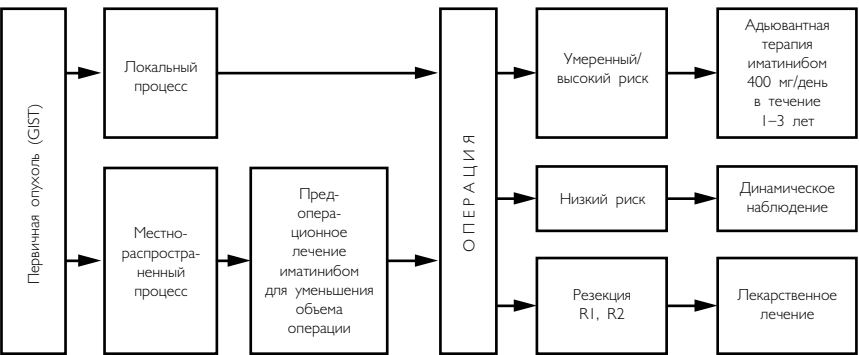
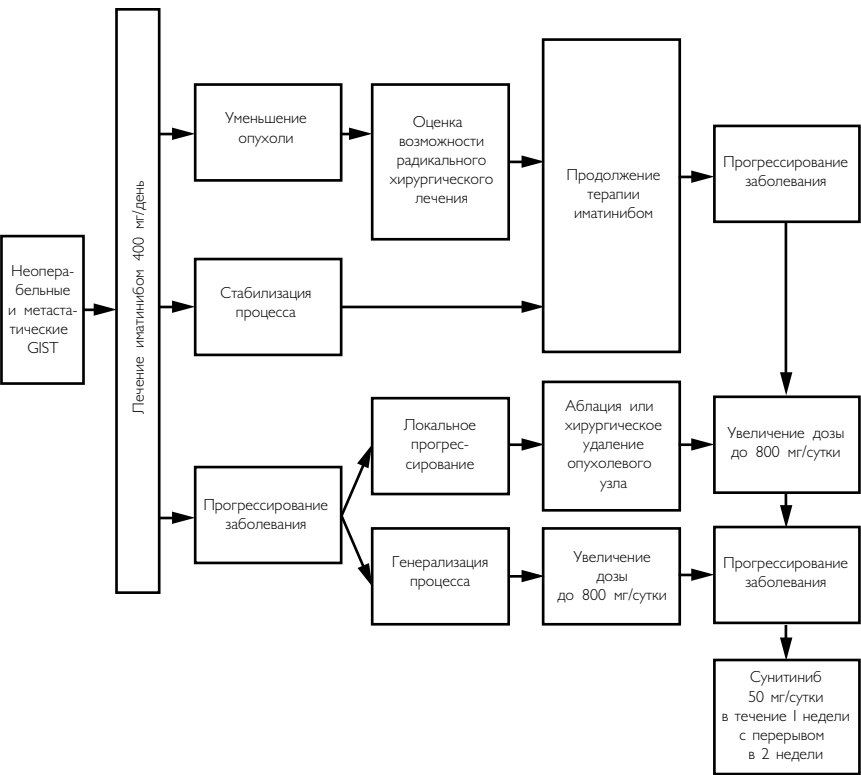


Рисунок 2. Алгоритм лечения больных неоперабельными и метастатическими GIST.





# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Цитирование:** Орел Н. Ф., Горбунова В. А., Емельянова Г. С., Кузьминов А. Е., Любимова Н. В., Маркович А. А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы // Злокачественные опухоли. – 2015. – №. 4, спецвыпуск. – С. 273–278.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2015-4s-273-278

**Ключевые слова:** нейроэндокринные опухоли, карциноидный синдром, синдром Эллисона, биотерапия, химиотерапия, альфа-интерферон, таргетная терапия.

## ДИАГНОСТИКА

Диагноз устанавливается на основании гистологического исследования, материал для которого получен при гастроскопии, фиброколоноскопии, трепан-биопсии любых доступных очагов поражения либо операционной биопсии.

Обязательным является иммуногистохимическое исследование с исследованием экспрессии общих маркеров нейроэндокринной (синаптофизин, хромогранин А) и экзокринной дифференцировки (протоковый маркер цитокератин 19, эпителиально-мембранный антиген, муцины). Для продуцирующих опухолей определяются специфические маркеры: гастрин, инсулин, глюкагон, кальцитонин и др., а также эктопические гормоны (АКТГ, гормон роста, нейротензин и др.). В ряде случаев возможно определение экспрессии соматостатина.

Степень злокачественности НЭО базируется на определении в опухоли индексов митотической и пролиферативной активности.

План обследования:

- сбор анамнеза;
- физикальный осмотр;
- клинический и биохимический анализы крови;
- исследованием уровня хромогранина А, серотонина в сыворотке крови;

- эзофагогастродуоденоскопия;
- эндоскопическая ультрасонография (по показаниям);
- фиброколоноскопия (по показаниям);
- капсульная эндоскопия (по показаниям);
- УЗИ (КТ или МРТ) органов брюшной полости и малого таза;
- рентгенография (КТ или МРТ) органов грудной клетки;
- КТ/МРТ головного мозга (по показаниям).

Факультативно:

- скintiграфия с  $^{111}\text{In}$ -октреотидом (октреоскан);
- ПЭТ (при G3).

Оптимально определение уровня 5-ГИУК мочи.

Другие маркеры (в зависимости от клинических симптомов):

- 5-ГИУК (карциноидный синдром);
- гастрин (синдром Золлингера-Эллисона);
- инсулин/проинсулин (гипогликемический синдром) и т.д.

В отдельных случаях могут понадобиться стимулирующие тесты (тест с голоданием для диагностики инсулиномы; секретинный тест для диагностики гастриномы и т.д.).

## СТАДИРОВАНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ

Стадирование производится на основании TNM-классификации (7-е изд., 2010 г.).

### **Лечение локализованных нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта**

Основным методом лечения локализованных опухолей является операция. Роль адъювантной терапии пока не определена. Адъювантная химиотерапия считается оправданной при G3-опухоли. При редко встречающихся опухолях (випома, соматостатиннома, кальцитониннома и др.) подходы к лекарственному лечению осуществляются так же, как при НЭО ЖКТ.

### **Распространенный опухолевый процесс и рецидивные опухоли**

Хирургический метод лечения используется для уменьшения опухолевой массы (циторедуктивные операции), что особенно актуально для гормонопродуцирующих опухолей, и может применяться последовательно либо совместно с лекарственной терапией.

Другие циторедуктивные методы: радиочастотная абляция, эмболизация и химио-эмболизация метастазов печени. При этом у большинства больных удается достичь значительного уменьшения проявлений карциноидного синдрома.

Трансплантация печени может рассматриваться в отдельных случаях:

- при отсутствие внепеченочных проявлений заболевания по результатам ПЭТ КТ,
- удаление первичной опухоли до трансплантации,
- высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли

Лекарственная терапия (химиотерапия, таргетная терапия) является стандартом для злокачественных эндокринных опухолей поджелудочной железы и низкодифференцированных НЭО других локализаций (частота ответов 30-50%).

Биотерапия аналогами соматостатина и  $\alpha$ -интерферонами эффективна в отношении ассоциированных клинических синдромов, обусловленных гиперпродукцией и секрецией гормонов (карциноидный синдром, синдром гипогликемии, синдром Золлингера-Эллисона и др.), и обладает доказанной эффективностью у 60% пациентов. Комбинация аналогов соматостатина и  $\alpha$ -интерферонов показала эффективность у пациентов, резистентных к другим препаратам.

Алгоритм выбора лечения зависит от типа опухоли и ориентирован на классификации ВОЗ и рекомендации Европейского общества по изучению НЭО (ENETS). В настоящее время ENETS предложено делить НЭО ЖКТ и ПЖ по степени их злокачественности (Grade) на 3 основные группы – G1, G2, G3.

**Таблица 1. Классификация ENETS для НЭО ЖКТ и поджелудочной железы**

| Градация | Митотический индекс (10 ПЗБУ)* | Ki-67 (%) |
|----------|--------------------------------|-----------|
| NET G1   | < 2                            | ≤ 2       |
| NET G2   | 2-20                           | 3-20      |
| NET G3   | > 20                           | > 20      |

\* ПЗБУ: поле зрения при большом увеличении = 2мм<sup>2</sup>, не менее 40 полей, оцененных в областях наибольшей митотической плотности.

**Таблица 2. Классификации ВОЗ для НЭО ЖКТ и поджелудочной железы, 2010 г.**

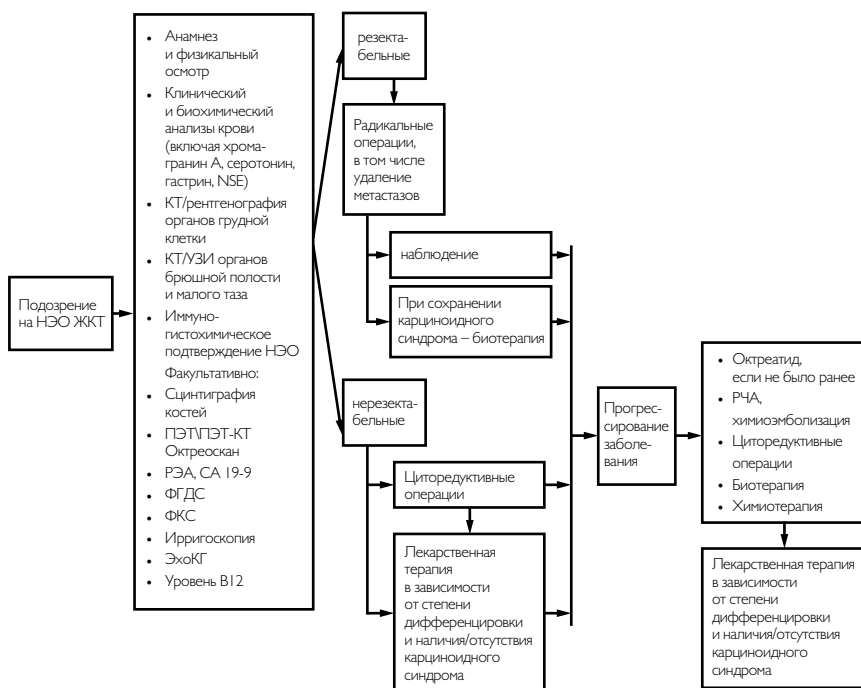
| WHO 2010                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли (NET)<br>– Grade 1<br>– Grade 2                     |
| Низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы (NEC) – мелко- и крупноклеточный рак.<br>– Grade 3 |
| Смешанные аденонейроэндокринные карциномы (MANEC)                                                     |
| Гиперпластические и предопухолевые процессы                                                           |

Таблица 3. Режимы лекарственной терапии

| Схема терапии         | Препарат              | Доза                   | Путь введения | Дни приема      | Длительность цикла, дни | Количество циклов                     |
|-----------------------|-----------------------|------------------------|---------------|-----------------|-------------------------|---------------------------------------|
| Октреотид             | Октреотид             | 150-300 мкг в сутки    | п/к           | ежедневно       | длительно               | 2 недели, далее переход на депо-формы |
| Октреотид-ЛАР         | Октреотид-ЛАР         | 20-30 мг               | в/м           | I               | 28                      | до прогрессирования                   |
| Ланреотид             | Соматулин аутогель    | 120 мг                 | п/к           | I               | 28                      | до прогрессирования                   |
| $\alpha$ -интерфероны | $\alpha$ -интерфероны | 3 млн МЕ               | подкожно      | 3 раза в неделю | длительно               | до прогрессирования                   |
| EP                    | Этопозид              | 120 мг/м <sup>2</sup>  | в/в, 60 мин   | I-3             | 2I                      | 6                                     |
|                       | Цисплатин             | 75 мг/м <sup>2</sup>   | в/в, 90 мин   | I               | 2I                      | 6                                     |
| EC                    | Карбоплатин           | AUC 5                  | в/в, 60 мин   | I               | 2I                      | 6                                     |
|                       | Этопозид              | 120 мг/м <sup>2</sup>  | в/в, 60 мин   | I-3             | 2I                      | 6                                     |
| TX                    | Темозоломид           | 150 мг/м <sup>2</sup>  | внутрь        | 10-14           | 2I                      | 6                                     |
|                       | Капецитабин           | 2000 мг/м <sup>2</sup> | внутрь        | I-14            | 2I                      | 6                                     |
|                       | ± Бевацизумаб         | 7,5 мг/кг              | в/в 30 мин    | I               | 2I                      | 6                                     |
| DF                    | Доксорубин            | 50 мг/м <sup>2</sup>   | в/в 30 мин    | I               | 2I                      | 6                                     |
|                       | 5-фторурацил          | 300 мг/м <sup>2</sup>  | в/в, 24 часа  | I-4             | 2I                      | 6                                     |
| XELOX                 | Элоксатин             | 120 мг/м <sup>2</sup>  | в/в, 180 мин  | I               | 2I                      | 6                                     |
|                       | Капецитабин           | 2000 мг/м <sup>2</sup> | внутрь        | I-14            | 2I                      | 6                                     |
| Эверолимус            | Эверолимус            | 10 мг                  | внутрь        | ежедневно       | длительно               | до прогрессирования                   |
| Сунитиниб*            | Сунитиниб             | 37,5 мг                | внутрь        | ежедневно       | длительно               | до прогрессирования                   |
| Бевацизумаб**         | Бевацизумаб           | 7,5 мг/кг              | в/в 30 мин    | I               | 2I                      | до прогрессирования                   |

\* Сунитиниб зарегистрирован для лечения только НЭО поджелудочной железы.

\*\* Бевацизумаб не зарегистрирован для лечения НЭО.

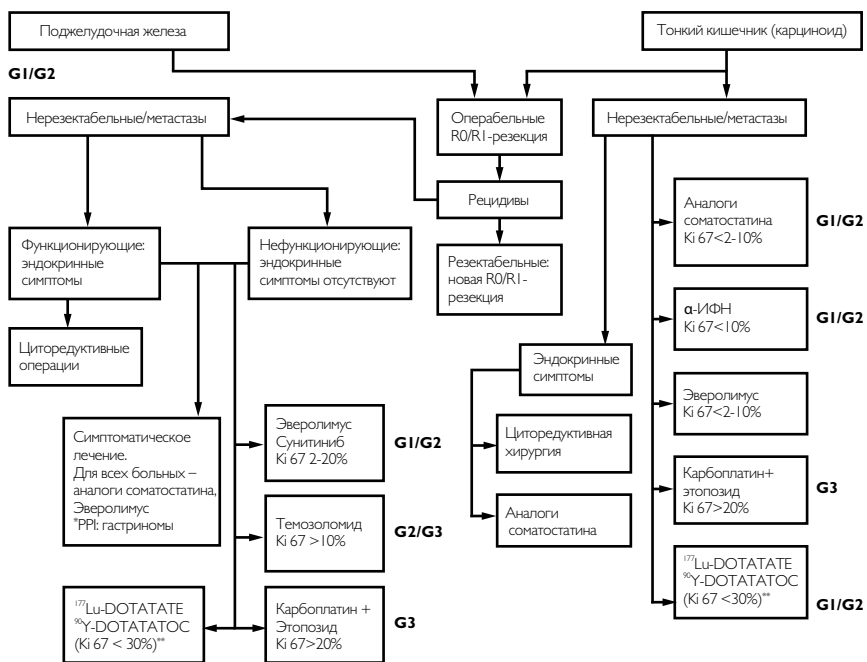
**Алгоритм диагностики и лечения больных НЭО ЖКТ**


## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ И НАБЛЮДЕНИЯ

- КТ и МРТ признаны стандартом оценки эффективности лечения.
- Хромогранин А является важным маркером, позволяющим контролировать динамику процесса.
- При лекарственном лечении больные должны наблюдаться каждые 1,5-3 месяца для оценки эффекта проводимого лечения.
- После радикальных хирургических вмешательств наблюдение каждые 3-6 месяцев при G1 – G2, каждые 2-3 месяца при G3.
- Биохимические исследования каждые 3 месяца, методы визуализации – каждые 6 месяцев.
- Несмотря на то, что особенности рецидивирования разных подтипов опухолей, выделенных согласно последней классификации ВОЗ, не изучались, считается, что вероятность рецидива НЭО G2 высока (ВОЗ, 2010 г.).

- Современные методы визуализации включают УЗИ, эндоскопию, ЭУЗИ, КТ, МРТ, сцинтиграфию с октреотидом (октреоскан), в некоторых центрах ПЭТ с различными мечеными препаратами. Типичная схема наблюдения должна включать ежегодный повтор УЗИ и МРТ/КТ в сочетании с определением биохимических маркеров. За пациентами с НЭО поджелудочной железы должно проводиться строгое наблюдение, так как вероятность рецидива велика даже после радикального удаления опухоли. Обследование таких больных необходимо каждые 6 месяцев.

**Алгоритм выбора лекарственной терапии при НЭО ЖКТ и ПЖ. ESMO, 2012 г. (модификация)**



\* Ингибиторы протонной помпы

\*\* В России не зарегистрирован

За рубежом при НЭО поджелудочной железы G2 (Ki67 = 5-20%) используется стрептозотоцин (производное нитрозомочевины) + 5ФУ/доксорубицин

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

**Цитирование:** Горбунова В. А., Бельцевич Д. Г., Коломейцева А. А., Переводчикова Н. И. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака коры надпочечников // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4, спецвыпуск. – С. 279–280.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2015-4s-279-280

**Ключевые слова:** рак коры надпочечников, аденокортикальный рак, АКР, синдром Кушинга, химиотерапия.

## ДИАГНОСТИКА

Диагностика адренокортикального рака (АКР) включает в себя два основных аспекта: топическая диагностика (определение размеров, распространенности опухоли и взаимоотношения с окружающими структурами) и оценка гормональной активности опухоли. Дооперационная морфологическая верификация проводится только при подозрении на метастатическое поражение надпочечников. При других вариантах опухолей надпочечников диагностическая ценность предоперационной пункционной биопсии невелика, а сама биопсия связана с риском осложнений.

## ОБСЛЕДОВАНИЕ

Обследование пациента включает:

- сбор анамнестических данных и физикальный осмотр;
- клинический и биохимический анализы крови с показателями функции печени, почек, электролитов;
- определение уровня АКТГ, кортизола, дегидроэпиандростерона сульфата (ДЭАС), эстрадиола, альдостерона, ренина в плазме крови;
- определение уровня кортизола, 17-ОКС в суточной моче;
- проведение подавляющего теста с дексаметазоном;
- КТ органов грудной, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием;
- факультативно – позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) (ПЭТ/КТ выполняется для оценки распространенности опухолевого процесса, связи опухоли с окружающими тканями, плотностных характеристик опухоли, метаболической активности опухолевых очагов).

**Лечение локализованных стадий**

Оперативное лечение показано больным I-III стадий.  
Адювантная терапия не проводится.

**IV СТАДИЯ**

**Лекарственное лечение метастатического АКР**

У больных с нерезектабельной опухолью и отдаленными метастазами циторедуктивная операция позволяет добиться клинического улучшения, уменьшения проявлений синдрома Кушинга. Для предупреждения надпочечниковой недостаточности большое значение имеет оценка гормонального статуса больных и определение показаний и заместительной терапии глюкокортикоидами после удаления функционально активной опухоли.

Основным препаратом для лечения метастатического АКР является ингибитор стероидогенеза митотан, применяемый как в монорежиме, так и в комбинации с противоопухолевыми препаратами. Митотан не зарегистрирован в Российской Федерации, однако входит в стандарты лечения АКР стран Европы и Америки.

**Химиотерапия**

Классические противоопухолевые препараты при метастатическом АКР малоэффективны. Обычно используют комбинации на основе производных платины с этопозидом и доксорубицином. В качестве второй – третьей линии химиотерапии возможно использование гемцитабина в сочетании с метрономной терапией 5-фторурацилом либо капецитабином (см.табл.).

**Таблица. Режимы химиотерапии, применяемые для лечения метастатического АКР.**

|                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Доксорубин 40 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день,<br>этопозид 100 мг/м <sup>2</sup> во 2-й, в 3-й, 4-й дни,                                                             |
| цисплатин 40 мг/м <sup>2</sup> в 3-й, 4-й дни,<br>каждые 28 дней                                                                                                  |
| Гемцитабин 800 мг/м <sup>2</sup> в 1-й, 8-й дни каждый 21 день,<br>5ФУ 200 мг/м <sup>2</sup> постоянно до прогрессирования или развития непереносимой токсичности |
| Гемцитабин 800 мг/м <sup>2</sup> в 1-й, 8-й дни каждый 21 день,<br>капецитабин 1500 мг/сутки постоянно до прогрессирования или развития непереносимой токсичности |



# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ПОЧЕЧНОКЛЕТОЧНОГО РАКА

**Цитирование:** Носов Д. А., Воробьев Н. А., Гладков О. А., Матвеев В. Б., Русаков И. Г., Харкевич Г. Ю. Практические рекомендации по лекарственному лечению почечноклеточного рака // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4, спецвыпуск. – С. 281–285.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2015-4s-281-285

**Ключевые слова:** почечноклеточный рак, ПКР, альфа-интерферон, m-TOR, VEGFR, таргетная терапия.

## ДИАГНОСТИКА

Диагноз почечноклеточного рака (ПКР) предварительно устанавливается на основании данных УЗИ или КТ-исследования органов брюшной и грудной полости, радиоизотопного исследования костей скелета и других исследований, которые учитывают степень локальной инвазии, вовлечения лимфоузлов и наличие отдаленных метастазов.

Морфологическое исследование первичной опухоли или метастаза позволяет классифицировать опухоль по следующим гистологическим вариантам: светлоклеточный рак (встречается наиболее часто, ~80% всех случаев), папиллярный рак (I или II тип, ~15% всех случаев), хромофобный рак (~5%), рак из собирательных трубочек (~1-2%), медуллярный рак (1%) и неклассифицируемые варианты. Саркоматоидный подтип не является самостоятельным гистологическим вариантом и в той или иной степени может встречаться при любых гистологических формах ПКР, одновременно указывая на неблагоприятный прогноз. Для стадирования ПКР используется система TNM (7-е изд., 2010 г.).

## ЛЕЧЕНИЕ

### Локализованные стадии болезни (T1-4N0-2M0)

Основным методом лечения при локальных стадиях ПКР (I-III стадия) является хирургический. Радикальная нефрэктомия – по-прежнему единственная хирургическая опция для больных II-III стадией.

При опухолях небольшого размера (< 4 см) может выполняться радикальная резекция почки или могут использоваться различные аблативные методы. Выполнение регионарной лимфодиссекции рекомендовано в основном при подозрении на наличие метастазов в лимфоузлах. После хирургического лечения 10-летняя выживаемость больных в зависимости от стадии варьирует от 30% до 85%.

После радикального хирургического лечения вне зависимости от стадии адьювантная лекарственная и/или лучевая терапия не проводятся, поскольку не способствуют улучшению безрецидивной и общей выживаемости больных.

**Диссеминированная стадия болезни (M1)**

Больные диссеминированным ПКР представляют собой разнородную в прогностическом отношении группу. Неблагоприятными прогностическими факторами (прогностическая модель Memorial Sloan Kettering Cancer Center – MSKCC), негативно влияющими на общую выживаемость больных, являются:

- соматический статус (< 70% по шкале Карновского);
- повышение уровня ЛДГ > 1,5 от верхней границы нормы;
- уровень гемоглобина ниже нижней границы нормы;
- уровень скорректированного Ca<sup>2+</sup> в сыворотке крови > 10 мг/дл или > 2,5 ммоль/л;
- интервал от первичного установления диагноза ПКР до начала терапии < 1 года.

В соответствии с моделью MSKCC все пациенты диссеминированным ПКР подразделяются на 3 группы:

- группа благоприятного прогноза (нет факторов риска, медиана выживаемости ~ 30 мес.);
- группа промежуточного прогноза (1-2 фактора риска, медиана выживаемости ~ 14 мес.);
- группа плохого прогноза (≥ 3 факторов риска, медиана выживаемости ~ 6 мес.).

Для оценки прогноза при проведении таргетной терапии у ранее не леченных больных в клинической практике часто используется прогностическая модель IDMC, предложенная D. Heng (2010) (табл. 1).

**Таблица 1. Прогностическая модель IDMC и показатели выживаемости у пациентов диссеминированным раком почки, получавших таргетную терапию (D. Heng, 2010).**

| <b>Факторы риска:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• соматический статус по шкале Карновского &lt; 80%, концентрация скорректированного Ca<sup>2+</sup> в сыворотке крови &gt; 10 мг/дл;</li><li>• уровень гемоглобина &lt; 13 г/дл;</li><li>• время от диагностирования до начала лекарственной терапии &lt; 1 года;</li><li>• уровень нейтрофилов &gt; ВГН*;</li><li>• число тромбоцитов &gt; ВГН.</li></ul> |                                        |                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------|
| Прогноз                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Медиана продолжительности жизни (мес.) | 2-летняя выживаемость |
| Благоприятный (нет факторов риска)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 43,3 мес.                              | 75%                   |
| Умеренный (1 или 2 фактора риска)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 22,5 мес.                              | 53%                   |
| Плохой (3 и более факторов риска)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 7,8 мес.                               | 7%                    |

\*ВГН – верхняя граница нормы.

Выполнение паллиативной нефрэктомии до начала таргетной терапии улучшает общую выживаемость пациентов с наличием не более 3 факторов риска по шкале Heng.

Удаление солитарных и единичных метастазов может рассматриваться в качестве возможного лечебного подхода у отдельных больных ПКР с благоприятным прогнозом по критериям MSKCC.

Лучевая терапия может быть использована с паллиативной целью при наличии болевого синдрома у больных с метастатическим поражением костей.

### Лекарственное лечение

В настоящее время для клинического использования рекомендованы 9 препаратов: интерферон- $\alpha$ , сорафениб, сунитиниб, темсиролимус, бевацизумаб в комбинации с интерфероном, эверолимус, пазопаниб и акситиниб. Терапия ИЛ-2 (алдеслейкин) в режиме болюсных внутривенных инфузий проводится только в специализированных центрах (табл. 2). В большинстве исследований данные препараты изучались у больных светлоклеточным вариантом ПКР.

**Таблица 2. Препараты, используемые в лечении диссеминированного ПКР.**

| Препарат               | Доза                   | Путь введения | Дни приема                                               | Количество циклов                                         |
|------------------------|------------------------|---------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Интерферон-альфа (ИНФ) | 6-9 МЕ                 | п/к           | 3 раза в неделю                                          | До прогрессирования или развития неприемлемой токсичности |
| Сунитиниб              | 50 мг                  | р. о.         | 4 недели,                                                |                                                           |
| Сунитиниб*             | 50 мг                  | р. о.         | 2 недели перерыв<br>2 недели приема,<br>1 неделя перерыв |                                                           |
| Сорафениб              | 400 мг x 2 раза в день | р. о.         | Ежедневно                                                |                                                           |
| Темсиролимус           | 25 мг                  | в/в           | Еженедельно                                              |                                                           |
| Пазопаниб              | 800 мг                 | р. о.         | Ежедневно                                                |                                                           |
| Акситиниб**            | 5 мг x 2 раза в день*  | р. о.         | Ежедневно                                                |                                                           |
| Эверолимус             | 10 мг                  | р. о.         | Ежедневно                                                |                                                           |
| Бевацизумаб + ИНФ      | Бевацизумаб: 10 мг/кг  | в/в           | 1 раз каждые 2 недели                                    |                                                           |
|                        | ИНФ: 3–9 млн. ЕД       | п/к           | 3 раза в неделю                                          |                                                           |

\* Сунитиниб в данном режиме (2/1 нед.) используется только в случае непереносимости стандартного режима (4/2 нед.).

\*\* Начальная доза акситиниба – 5 мг x 2 раза в день, при отсутствии токсических осложнений III-IV степени в течение первых двух недель приема производится эскалация дозы препарата до 7 мг x 2 раза в день (в течение последующих двух недель) и далее до 10 мг x 2 раза в день.

- У больных благоприятного прогноза с удаленной первичной опухолью при отсутствии симптомов болезни и при ограниченной распространенности процесса (в основном при метастазах в легких) допустимо использование ИНФ- $\alpha$  в монотерапии при условии тщательного мониторинга эффективности лечения и возможности использования таргетных препаратов при прогрессировании болезни.
- В качестве терапии первой линии при любом прогнозе целесообразно использовать следующие таргетные препараты: сунитиниб, пазопаниб, бевацизумаб + ИНФ- $\alpha$ . В качестве возможной опции у ранее не леченных больных с выраженной сопутствующей патологией (ИБС, артериальная гипертензия, пожилой возраст и др.) можно использовать сорафениб. Темсиrolimus назначается только больным с неблагоприятным прогнозом.
- При прогрессировании заболевания после терапии ингибиторами тирозинкиназ (сунитинибом, сорафенибом, пазопанибом) целесообразно назначение ингибитора m-TOR (эверолимуса) или более селективного тирозинкиназного ингибитора VEGFR – акситиниба.
- При прогрессировании заболевания после терапии ИНФ или использования комбинации бевацизумаба + ИНФ- $\alpha$  возможно назначение ингибиторов тирозинкиназ (пазопаниб, сунитиниб, акситиниб, сорафениб).
- У отдельных больных, ранее ответивших на терапию ингибиторами VEGFR (сунитиниб), их повторное назначение может иметь успех в том случае, если интервал между прекращением и возобновлением лечения превышает 6 мес.
- Эффективность проводимой терапии оценивается каждые 2-3 мес. от начала лечения или раньше в случае появления клинических признаков прогрессирования заболевания.

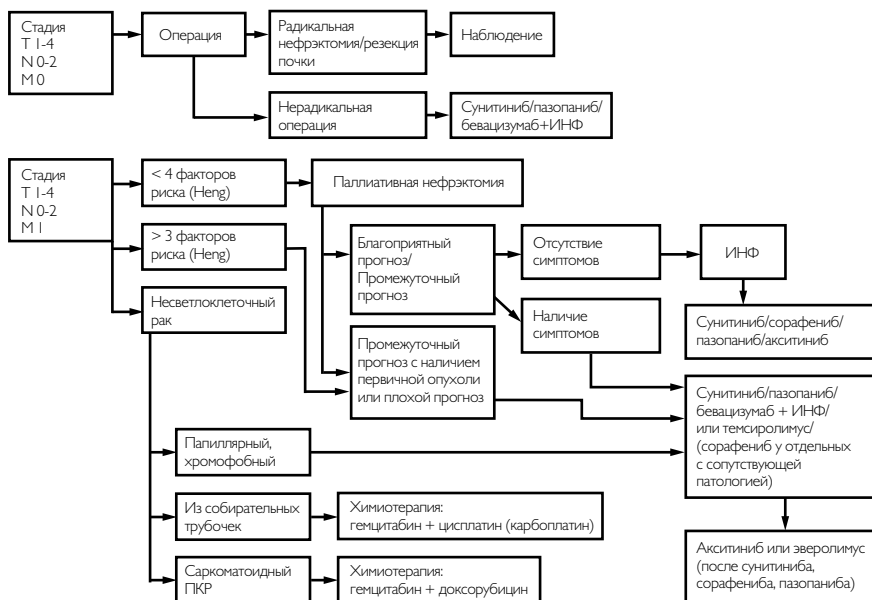
### **Несветлоклеточный рак почки**

На сегодняшний день очень мало данных об эффективности лекарственной терапии при несветлоклеточном варианте рака почки. Сунитиниб, сорафениб, пазопаниб или темсиrolimus могут рассматриваться в качестве возможного лекарственного подхода с ограниченной эффективностью при папиллярном и хромофобном вариантах ПКР. При раке из собирательных трубочек возможно назначение химиотерапии с включением цисплатина (карбоплатина) и гемцитабина. При ПКР с преобладанием саркоматоидного компонента умеренной активностью обладают гемцитабин и доксорубин или их комбинация.

## ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ, СВЯЗАННЫЕ С НАЗНАЧЕНИЕМ ИНГИБИТОРОВ VEGFR

Наиболее частыми побочными эффектами, характерными для ингибиторов VEGFR, являются астения, артериальная гипертензия (АГ), диарея, ладонно – подошвенный синдром, гипотиреоз, кожная токсичность, нейтропения. Для бевацизумаба характерными видами токсичности являются протеинурия, угроза кровотечения, слабость. Частота и степень выраженности данных побочных явлений может варьировать в зависимости от использования того или иного препарата. На фоне проведения терапии необходимо осуществлять мониторинг гематологических показателей, АД и функции щитовидной железы. Перед назначением препарата следует добиться адекватного контроля АД и при необходимости продолжить гипотензивную терапию. Развитие артериальной гипертензии и гипотиреоза в течение первых 4-6 недель лечения ассоциируется с более высокими показателями беспрогрессивной и общей выживаемости. Медикаментозная коррекция АД и гипотиреоза, развившихся на фоне таргетной терапии, не влияет на результаты лечения

**Рисунок 1. Схема лекарственного лечения больных почечноклеточным раком.**



# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

**Цитирование:** Носов Д. А., Болотина Л. В., Воробьев Н. А., Гладков О. А., Матвеев В. Б., Русаков И. Г. Практические рекомендации по лечению рака мочевого пузыря // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4, спецвыпуск. – С. 286–290.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2015-4s-286-290

**Ключевые слова:** рак мочевого пузыря, химиотерапия.

## ДИАГНОСТИКА

Диагноз устанавливается на основании данных морфологического исследования биоптата, полученного в ходе ТУР-биопсии. В гистологическом заключении указываются морфологический подтип опухоли, глубина инвазии, степень злокачественности опухоли по шкале ВОЗ 2004 г. Для установления стадии заболевания дополнительно выполняются внутривенная урография, МРТ или КТ таза; при T2-T4 – КТ грудной и брюшной полости с в/в контрастированием, остеосцинтиграфия при подозрении на поражение костей.

## ЛЕЧЕНИЕ

Выбор терапии больных раком мочевого пузыря основывается на результатах морфологического исследования, включающего в себя определение гистологического варианта рака, степени дифференцировки и глубины инвазии.

### I стадия

Трансуретральная резекция с однократным внутрипузырным введением цитостатика в первые сутки после операции и тщательным динамическим наблюдением является методом выбора у больных с низким риском рецидива.

Пациенты с высоким риском рецидива (рецидивирующая опухоль, большие размеры опухоли, мультифокальное поражение, низкая степень дифференцировки или карцинома *in situ*) после ТУР должны дополнительно получать внутрипузырно БЦЖ или митомицин.

Если данная терапия неэффективна, пациентам выполняется радикальная цистэктомия в связи с высоким риском прогрессирования болезни.

## II и III стадии

Радикальная цистэктомия с выполнением тазовой лимфодиссекции считается стандартным подходом.

Органосохраняющие подходы с выполнением полной ТУР или сегментарной цистэктомии (радикальной резекции) и одновременной химиолучевой терапией либо дистанционная лучевая терапия являются обоснованной альтернативой для пациентов, не подлежащих радикальному хирургическому лечению или отказывающихся от цистэктомии.

Рекомендовано проведение неоадьювантной химиотерапии (3 курса) с использованием платиносодержащих схем (MVAC, цисплатин + гемцитабин) перед цистэктомией у больных T2-T4a стадий при наличии сохраненной функции почек (клиренс креатинина > 60 мл/мин) и общего удовлетворительного состояния. Данный подход позволяет увеличить 5-летнюю выживаемость больных в среднем на 5%.

Данные о целесообразности проведения адьювантной химиотерапии по – прежнему противоречивы, так как отсутствуют клинические исследования с высоким уровнем доказательности, подтверждающие ее эффективность. Отдельные исследования указывают на то, что адьювантная химиотерапия (гемцитабин + цисплатин/карбоплатин) может быть рекомендована больным N+ стадией.

## IV стадия

Для больных T1-3N+M0 стадии не рекомендуется выполнение первичной радикальной цистэктомии. Стандартным является проведение химиотерапии. В отдельных случаях при достижении выраженного эффекта в результате химиотерапии возможно проведение лучевой, химиолучевой терапии или выполнение цистэктомии.

Платиносодержащая комбинированная химиотерапия (MVAC, цисплатин + гемцитабин) является стандартной и способствует увеличению продолжительности жизни больных. Дозоинтенсивный режим MVAC (HD-MVAC) с поддержкой Г-КСФ увеличивает частоту полных морфологических эффектов, время до прогрессирования и 5-летнюю общую выживаемость (21% vs 13%) при меньшей токсичности в сравнении со стандартным режимом MVAC. При стадии T4b возможно проведение конкурентной химиолучевой терапии.

У больных, которым противопоказано введение цисплатина, могут быть использованы комбинации на основе карбоплатина либо монотерапия гемцитабином или таксанами.

В качестве второй линии химиотерапии при развитии резистентности к платиносодержащим комбинациям больным с благоприятными прогностическими характеристиками (ECOG < 2, гемоглобин > 10 г/дл, отсутствуют метастазы в печени) возможно назначение препарата винфлулин в дозе 280-320 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 недели. В рандомизированном исследовании назначение данного препарата в качестве

второй линии терапии больным метастатическим раком мочевого пузыря увеличивало медиану продолжительности жизни на 2,5 мес. в сравнении с оптимальной поддерживающей терапией.

Лучевая терапия с паллиативной целью может использоваться для уменьшения симптомов, ассоциированных с опухолевым процессом.

**Схемы химиотерапии**

| Схема химиотерапии | Препарат                                                        | Доза                                                                                                    | Путь введения                   | Дни приема                                           | Длительность цикла, дни |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------|
| Монотерапия        | Гемцитабин                                                      | 1200 мг/м <sup>2</sup> /сут                                                                             | в/в                             | 1-й, 8-й                                             | 21                      |
| Монотерапия        | Паклитаксел                                                     | 200 мг/м <sup>2</sup>                                                                                   | в/в                             | 1-й                                                  | 21                      |
| Монотерапия        | Доцетаксел                                                      | 100 мг/м <sup>2</sup>                                                                                   | в/в                             | 1-й                                                  | 21                      |
| CDDP + Gem         | Цисплатин<br>Гемцитабин                                         | 80-100 мг/м <sup>2</sup><br>1000 мг/м <sup>2</sup> /сут                                                 | в/в<br>в/в                      | 1-й<br>1-й, 8-й                                      | 21                      |
| MVAC               | Метотрексат<br>Винбластин<br>Доксорубицин<br>Цисплатин          | 30 мг/м <sup>2</sup><br>3 мг/м <sup>2</sup><br>30 мг/м <sup>2</sup><br>70 мг/м <sup>2</sup>             | в/в<br>в/в<br>в/в<br>в/в        | 1-й, 15-й<br>22-й<br>2-й, 15-й<br>22-й<br>2-й<br>2-й | 28                      |
| HD-MVAC + ГКФ*     | Метотрексат<br>Винбластин<br>Доксорубицин<br>Цисплатин<br>Г-КСФ | 30 мг/м <sup>2</sup><br>3 мг/м <sup>2</sup><br>30 мг/м <sup>2</sup><br>70 мг/м <sup>2</sup><br>5 мкг/кг | в/в<br>в/в<br>в/в<br>в/в<br>п/к | 1-й<br>2-й<br>2-й<br>2-й<br>4-й–10-й                 | 14                      |
| Carbo + Gem        | Карбоплатин<br>Гемцитабин                                       | AUC** = 5–6<br>1000 мг/м <sup>2</sup>                                                                   | в/в<br>в/в                      | 1-й<br>1-й, 8-й                                      | 21                      |

\* HD-MVAC + ГКФ – дозоинтенсивный режим с поддержкой колониестимулирующим фактором.

\*\* AUC (area under the curve) – фармакокинетический параметр, определяющий концентрацию препарата. Необходим для расчета дозы препарата в зависимости от клиренса креатинина по формуле: доза препарата (мг) = [клиренс креатинина (мл/мин) + 25] × AUC.

**НАБЛЮДЕНИЕ**

Для пациентов, подвергавшихся органосохранному лечению, цистоскопия и цитологическое исследование мочи должны выполняться каждые 3 месяца в течение первых 2 лет и далее каждые 6 месяцев.

После цистэктомии клинический осмотр должен осуществляться каждые 3 месяца в течение первых 2 лет и в последующем каждые 6 месяцев в течение 5 лет. Применение данной тактики является обоснованным у пациентов, подвергшихся



радикальному лечению, так как способствует выявлению больных, которым могут быть выполнены «спасительные» варианты терапии.

**Рисунок 1. Алгоритм диагностики, стадирования, лечения рака мочевого пузыря.**

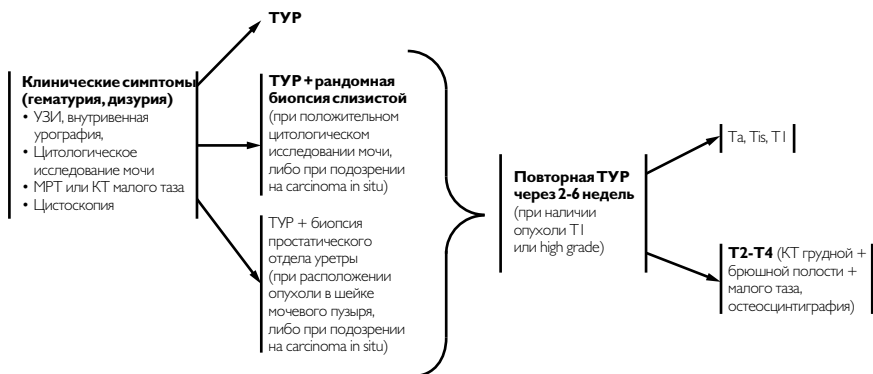


**Рисунок 2. Лечение (Ta, Tis, T1).**

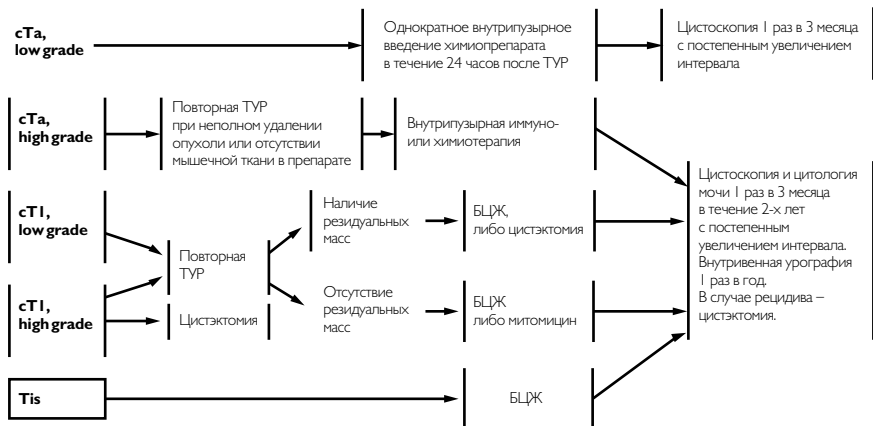


Рисунок 3. Лечение (T2-T4bN0/xM0).

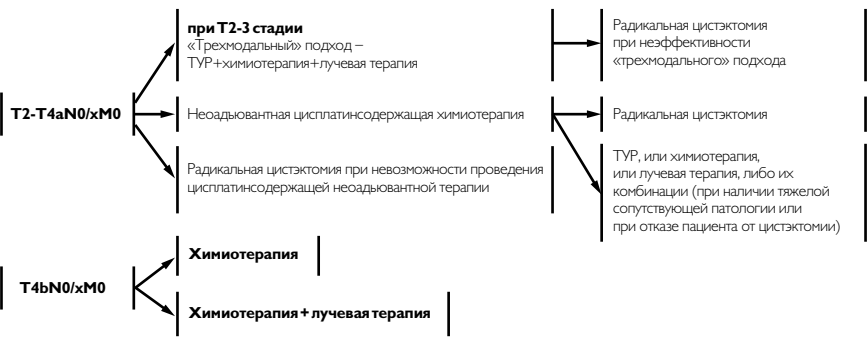
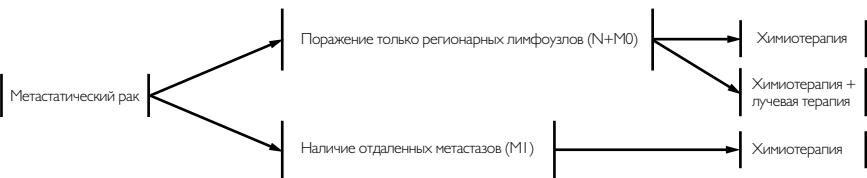


Рисунок 4. Лечение метастатических форм



# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Цитирование:** Носов Д. А., Воробьев Н. А., Гладков О. А., Королева И. А., Матвеев В. Б., Русаков И. Г. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака предстательной железы // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4, спецвыпуск. – С. 291–300.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2015-4s-291-300

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, РПЖ, аденокарцинома, ПСА, шкала Глисона, моноклональное антитело, ингибитор RANK-лиганда, гормонотерапия, химиотерапия.

Рак предстательной железы (РПЖ) – наиболее часто встречающаяся опухоль мочеполовой системы у мужчин. В структуре онкологической заболеваемости в России находится на 2-м месте после рака легкого и на 3-м месте в структуре смертности. У лиц моложе 40 лет РПЖ отмечается крайне редко; наибольшее число заболевших имеют возраст 50-70 лет. В 80 лет и старше при морфологическом исследовании ткани предстательной железы у большинства мужчин могут быть выявлены элементы аденокарциномы, однако часто такие находки носят характер «латентного рака» и не имеют клинического значения.

Факторами, способствующими развитию заболевания, принято считать: анамнестические указания на РПЖ у родственников первой линии, а также употребление пищи с высоким содержанием жиров животного происхождения. В ранних стадиях болезнь не имеет клинических симптомов, что определяет целесообразность проведения мероприятий, направленных на раннее выявление РПЖ. Метастазирует РПЖ лимфогенно (регионарными являются лимфоузлы таза дистальнее бифуркации общих подвздошных артерий) и гематогенно в кости и внутренние органы. Чаще всего метастатические очаги выявляются в костях таза, позвоночнике и ребрах, причем рентгенологически обычно определяется выраженный остеобластический (остеосклеротический) компонент.

## ДИАГНОСТИКА

Диагностика РПЖ базируется на сочетанном использовании следующих компонентов:

- определение уровня простатического специфического антигена (ПСА) в сыворотке крови;

- пальцевое ректальное исследование (ПРИ);
- биопсия предстательной железы под контролем трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ).

Окончательный диагноз устанавливается на основании данных пункционной биопсии предстательной железы.

Простатспецифический антиген продуцируется секреторным эпителием предстательной железы и является протеолитическим ферментом, участвующим в поддержании оптимальных реологических параметров семенной жидкости. В физиологических условиях концентрация ПСА в сыворотке крови не превышает 2,5-4 нг/мл. При раке простаты, доброкачественной гиперплазии, простатите и других патологических состояниях, сопровождающихся нарушением барьерной функции базального слоя клеток и базальной мембраны простатических желез, уровень ПСА сыворотки крови существенно повышается. Таким образом, тест на ПСА является важнейшим компонентом диагностики РПЖ, однако не может рассматриваться как специфический маркер злокачественной опухоли.

Пальцевое ректальное исследование (ПРИ) в типичных случаях выявляет увеличение, уплотнение и асимметрию долей предстательной железы; поверхность простаты становится неровной, «бугристой».

ТРУЗИ является основным методом визуального контроля за выполнением пункционной биопсии, обеспечивающим получение проб ткани предстательной железы прицельно из предполагаемых опухолевых очагов.

Для обеспечения достаточной информативности биопсия, как правило, носит мультифокальный характер, то есть заключается в получении нескольких (12 и более) кусочков ткани, каждый из которых имеет форму столбика диаметром 1-2 мм и длиной 17-20 мм. При выявлении аденокарциномы предстательной железы для каждого столбика указывают уровень дифференцировки по шкале Глисона, процентное отношение площади поражения к общей площади срезов, отмечают признаки перинеуральной инвазии и инвазии в капсулу железы. При обнаружении простатической интраэпителиальной неоплазии (ПИН) указывают глубину морфологических изменений, выделяя ПИН высокой и низкой степени. При необходимости биопсия простаты может быть выполнена повторно (ребиопсия через 3-6 месяцев).

Пациенты с установленным на основании биопсии диагнозом РПЖ подвергаются обследованию для определения клинической стадии заболевания в соответствии с классификацией по системе TNM.

В стандарты обследования больных входит остеосцинтиграфия, магнитно-резонансная или рентгеновская компьютерная томография малого таза, рентгенография гру�ной клетки.

## ЛЕЧЕНИЕ

### Локализованные опухоли

Основным фактором, определяющим тактику лечения, является стадия процесса и принадлежность к группе риска в соответствии с критериями NCCN (рис.1).

- При локализованных формах (T1-T2N0M0) возможно стойкое излечение в результате выполнения радикальной простатэктомии (РПЭ) или проведения лучевой терапии (ЛТ) по радикальным программам. Радикальное лечение показано только пациентам с ожидаемой продолжительностью жизни не менее 10 лет. РПЭ может быть выполнена из позадилоного или промежностного доступов, а также посредством лапароскопической (в т.ч. и роботизированной) техники.
- Лучевое лечение предпочтительно проводить с применением методики 3D-конформной дистанционной лучевой терапии (конформное облучение) и достижением высоких суммарных доз ( $> 74$  Гр для пациентов групп низкого и промежуточного риска,  $81$  Гр для пациентов группы высокого риска). Также возможно проведение брахитерапии (введение в ткань ПЖ радиоактивных зерен  $^{125}\text{I}$ ,  $^{103}\text{Pd}$  или  $^{192}\text{Ir}$ ).
- У пациентов низкого риска прогрессирования с минимальными проявлениями заболевания (ПСА  $< 10$ , Глисон  $< 7$ , не более 2 из 12 положительных биопсийных столбиков, процент поражения в столбиках  $< 50\%$ ) возможно использование метода активного наблюдения, включающего регулярное определение ПСА, времени удвоения ПСА, пальцевое исследование (каждые 3-6 мес.) и повторную биопсию через 1-2 года. Данный подход позволяет избежать какого-либо лечения приблизительно у 50% больных или существенно отсрочить его значительному числу пациентов, сохраняя высокое качество жизни и не ухудшая отдаленную выживаемость. Показанием к проведению радикального лечения служит рост ПСА, повышение риска по данным повторной биопсии и психологический дискомфорт некоторых пациентов.
- У пациентов старческого возраста, имеющих локализованные формы бессимптомно протекающего РПЖ с низким риском прогрессирования (стадия T1-T2a, ПСА  $\leq 10$  нг/мл, Глисон  $\leq 6$ ), которым не подходят радикальные методы лечения из-за тяжелой сердечно-сосудистой патологии, увеличивающей вероятность осложнений операции, лучевой или лекарственной терапии, допустимо применение выжидательной тактики. Специфическое консервативное противоопухолевое лечение в этих случаях начинают только при появлении клинической симптоматики.

### Местнораспространенный рак предстательной железы

Терапия местно-распространенного (T3-T4N0/1M0) и диссеминированного (наличие метастазов) РПЖ часто приводит к длительной ремиссии.

- Выполнение РПЭ может быть рекомендовано при стадии T3a-bN0/M0 при отсутствии признаков распространения опухоли на стенки таза и прямую кишку и ожидаемой продолжительности жизни более 10 лет. В большинстве случаев радикальная простатэктомия является первым этапом мультимодального лечения данных больных.
- Альтернативой РПЭ может являться проведение ЛТ в комбинации с андрогенной депривацией (АД) (не менее 2 лет) (рис.2).
- Андрогенная депривация в монорежиме оправдана лишь в тех случаях, когда есть противопоказания к выполнению РПЭ или проведению лучевой терапии.

### Метастатический рак предстательной железы

Все больные с впервые выявленным метастатическим РПЖ могут быть условно разделены на 2 подгруппы в зависимости от степени распространенности опухолевого процесса:

- низкая распространенность процесса (незначительный объем поражения): отсутствие висцеральных метастазов и минимальное поражение костей (менее 4 метастазов при их локализации только в костях аксиального скелета – кости таза и/или позвоночник);
- высокая распространенность процесса (значительный объем поражения): наличие висцеральных метастазов и/или множественные (> 4) метастазы в костях, из них как минимум один метастаз вне костей таза или позвоночника).

Больные с **низкой** распространенностью процесса: для данной группы больных, а также для пациентов с высокой распространенностью опухолевого процесса и противопоказаниями к химиотерапии стандартной опцией в качестве первой линии терапии является проведение АД методом кастрации (хирургической либо медикаментозной).

- Хирургическая кастрация предусматривает выполнение двухсторонней орхидэктомии или двухсторонней энуклеации паренхимы яичек.
- Медикаментозная кастрация.
  - Эффект медикаментозной кастрации может быть достигнут назначением агонистов (или антагонистов) релизинг-гормона лютеинизирующего гормона (ЛГРГ). Из группы агонистов ЛГРГ используются гозерелин в дозе 3,6 мг подкожно в переднюю брюшную стенку 1 раз в 28 дней или 10,8 мг 1 раз в 84 дня, трипторелин по 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней, лейпрорелин по 7,5 мг (или 22,5 мг) 1 раз в 28 дней (или каждые 3 месяца) или бусерелин по 3,75 мг 1 раз в 28 дней. Для предотвращения синдрома «вспышки болезни» вместе с агонистами ЛГРГ проводится терапия анти-андрогенами в течение первых 2-4 недель. К группе антагонистов ЛГРГ относится препарат дегареликс, который вводится подкожно в начальной

(индукционной) дозе 240 мг с последующей поддерживающей терапией в дозе 80 мг 1 раз в месяц.

- Другим подходом к устранению андрогенной стимуляции ПЖ и подавлению роста опухоли является применение антиандрогенов. Антиандрогены могут использоваться как самостоятельный вариант лечения (монотерапия), а также в сочетании с хирургической кастрацией или аналогами ЛГРГ – максимальная андрогенная блокада (МАБ). Принято различать стероидные (ципротерона ацетат) и нестероидные (бикалутамид, флутамид) антиандрогенные препараты. Монотерапия нестероидными антиандрогенами, в частности бикалутамидом 150 мг/день, уступает по своей эффективности кастрационной терапии: достоверная разница в медиане общей выживаемости – 6 недель. Тем не менее, данный подход может обсуждаться у пациентов, стремящимися как можно дольше сохранить сексуальную функцию и лучшее качество жизни.

В настоящее время доказано, что применение максимальной андрогенной блокады (МАБ) не улучшает отдаленных результатов по сравнению с другими вариантами эндокринной терапии при большей частоте побочных эффектов.

- В последние годы проводилось активное изучение интермиттирующей андрогенной блокады (ИАБ). На сегодняшний день ни в одном из исследований по изучению эффективности ИАБ не доказано преимущество данного подхода над непрерывным режимом с точки зрения увеличения времени до прогрессирования или общей выживаемости. Тем не менее, применение ИАБ позволяет снизить частоту возникновения побочных эффектов и уменьшить стоимость лечения. При проведении ИАБ следует использовать только препараты, способные привести к кастрации. Продолжительность начального (индукционного) курса должна составлять 6-9 мес. Пациент должен быть подробно проинформирован и строго соблюдать режим лечения. Критерием прекращения терапии в режиме ИАБ является достижение уровня ПСА < 4 нг/мл при метастатическом РПЖ и 0,5 нг/мл при рецидиве РПЖ. При проведении ИАБ необходимо строгое динамическое наблюдение пациента с клиническим осмотром 1 раз в 3-6 мес. Контроль уровня ПСА следует проводить с такой же периодичностью и в одной и той же лаборатории, чтобы иметь возможность оценить динамику изменения ПСА (результаты измерения уровня ПСА в разных лабораториях могут различаться). Лечение необходимо возобновить либо в случае клинического прогрессирования заболевания, либо при превышении эмпирически установленного порогового уровня ПСА (4 нг/мл при отсутствии метастазов и 10-15 нг/мл при метастатическом РПЖ). В этом случае проводится такой же курс не менее 3-6 мес. Последующие циклы терапии следует проводить по той же схеме до появления первых признаков резистентности к кастрации.
- В случае прогрессирования процесса на фоне хирургической или медикаментозной кастрации такие приемы, как добавление или увеличение дозы антиандроген-

нов, отмена антиандрогенов («эффект отмены»), назначение кортикостероидов, кетоканазола, позволяют у отдельных больных на короткое время замедлить прогрессирование процесса. Также возможно применение эстрогенов (гекс-эстрол, 2-процентный масляный раствор по 4 мл внутримышечно ежедневно курсами по 3-6 недель), однако данный вид терапии ассоциирован с высоким риском развития осложнений. Как правило, подобные приемы могут дать очень непродолжительный эффект и не являются стандартными опциями.

Больным с **высокой** степенью распространенности процесса в качестве первой линии целесообразно проведение комбинированной химиогормонотерапии (при отсутствии противопоказаний) – доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. каждые 21 день (до 6 курсов) в комбинации с андрогенной депривацией (до прогрессирования).

Данный подход обеспечивает существенное увеличение времени до прогрессирования и общей выживаемости больных. Частота фебрильных нейтропений на фоне лечения может достигать 8% и требует тщательного мониторинга данного и других видов токсичности.

### Кастрационно-резистентные формы РПЖ (КРРПЖ)

В процессе лечения опухоль неизбежно приобретает черты рефрактерного к кастрации РПЖ, характеризующегося ростом ПСА и клиническими признаками прогрессирования, несмотря на кастрационный уровень тестостерона в сыворотке крови (менее 50 нг/дл). Группу этих больных характеризует отсутствие эффекта от стандартного гормонального лечения: рост ПСА и/или прогрессирование процесса в виде увеличения существующих или появления новых метастатических очагов на фоне кастрационного уровня тестостерона. Больные кастрационно-резистентным раком предстательной железы подлежат химиотерапии или гормонотерапии на фоне продолжающейся кастрационной терапии.

Больным КРРПЖ, которым ранее проводилась только андрогенная депривация (без химиотерапии), целесообразно назначение химиотерапии или продолжение гормонотерапии:

- В качестве второй линии гормонотерапии при отсутствии у пациентов висцеральных метастазов, при минимальных симптомах метастатического процесса и потенциальной гормоночувствительности (продолжительность предшествующей АД > 12 мес.) одной из возможных опций является назначение абиратерона в дозе 1000 мг/сут. в комбинации с преднизолоном 10 мг/сут. на фоне продолжения АД (кастрационной терапии). В рандомизированном клиническом исследовании COU-AA-302 продемонстрировано, что данная комбинация статистически значительно увеличивает медиану продолжительности жизни больных (на 4,4 мес.) в сравнении с плацебо у больных КРРПЖ с прогрессированием болезни после кастрационной терапии и характеризуется хорошей переносимостью лечения.



- В качестве первой линии химиотерапии целесообразно назначение доцетаксела в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в комбинации с преднизолоном 10 мг/сут. р.о. ежедневно; интервал между введениями 21 день, длительность лечения – до 10 курсов или до непереносимой токсичности. В рандомизированном клиническом исследовании TAX-327 продемонстрировано, что данная комбинация статистически значимо увеличивает медиану продолжительности жизни больных на 2,9 мес. в сравнении с комбинацией митоксантрон + преднизолон у больных КРРПЖ. У ослабленных пациентов возможно применение режима 30 мг/м<sup>2</sup> еженедельно, что приводит к паллиативному эффекту, но не улучшает показатели выживаемости.
  - В качестве альтернативы доцетакселу с паллиативной целью, но с меньшей эффективностью может быть использована комбинация митоксантрона 10 мг/м<sup>2</sup> внутривенно каждые 3 недели и преднизолона 10 мг/сутки р.о. ежедневно.
  - При прогрессировании после доцетаксела назначение кабазитаксела или абиратерона являются возможными опциями, которые продемонстрировали свою эффективность в рандомизированных исследованиях.
    - Кабазитаксел (производное таксанов) назначается в дозе 25 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 недели в комбинации с преднизолоном 10 мг/день. В рандомизированном клиническом исследовании TROPIC продемонстрировано, что данная комбинация при использовании ее в качестве второй линии химиотерапии у больных с прогрессированием болезни на фоне или после химиотерапии доцетакселом статистически значимо увеличивает медиану продолжительности жизни больных на 2,4 мес. в сравнении с митоксантроном. Гематологическая токсичность, обусловленная проведением терапии кабазитакселом, требует назначения колоние-стимулирующих факторов.
    - Абиратерон ацетат является ингибитором CYP17, блокирующим биосинтез андрогенов, и назначается в дозе 1000 мг в день per os в комбинации с преднизолоном 10 мг/день. В рандомизированном клиническом исследовании COU-AA-301 продемонстрировано, что данная комбинация статистически значимо увеличивает медиану продолжительности жизни больных на 3,9 мес. в сравнении с плацебо у больных КРРПЖ ранее получавших одну или две линии терапии доцетакселом.

Больным, получавшим ранее химиогормонотерапию (андрогенная депривация в комбинации с доцетакселом), при развитии кастрационно-резистентой формы РПЖ возможными опциями являются абиратерон или кабазитаксел.

- При метастатическом поражении скелета наряду с противоопухолевой терапией рекомендуется назначение бисфосфонатов, способствующих репарации костной ткани и уменьшению интенсивности болевого синдрома. Наиболее

эффективным препаратом этой группы считается золедроновая кислота (по 4 мг внутривенно капельно 1 раз в 28 дней длительно). Добавление золедроновой кислоты к химиотерапии с целью профилактики костных осложнений у больных РПЖ с метастазами в кости способствует уменьшению частоты скелетных событий (переломы, лучевая терапия на кости, компрессия спинного мозга), но не удлиняет клинически значимое время до прогрессирования и не влияет на общую выживаемость. Также возможно назначение препарата деносумаб 120 мг подкожно 1 раз в 4 недели, представляющего собой человеческое моноклональное антитело и являющегося ингибитором RANK-лиганда – регулятора активности остеокластов.

**Рисунок 1. Диагностика и стадирование рака предстательной железы.**

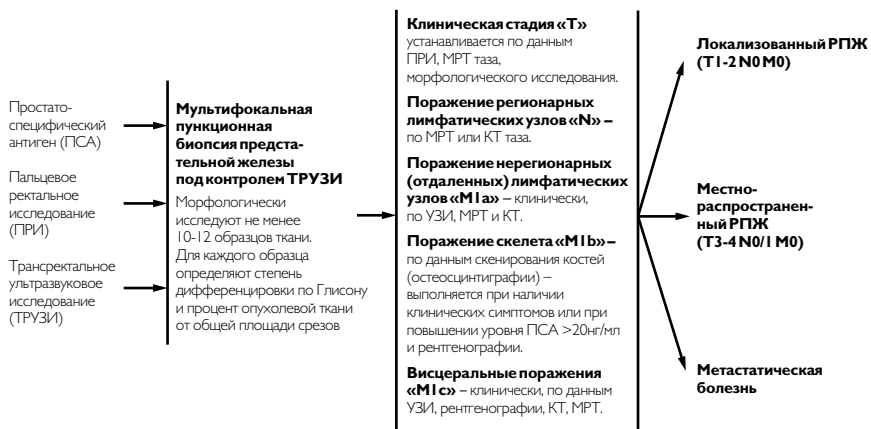


**Рисунок 2. Лечение локализованных форм рака предстательной железы (T1–2 N0 M0)**

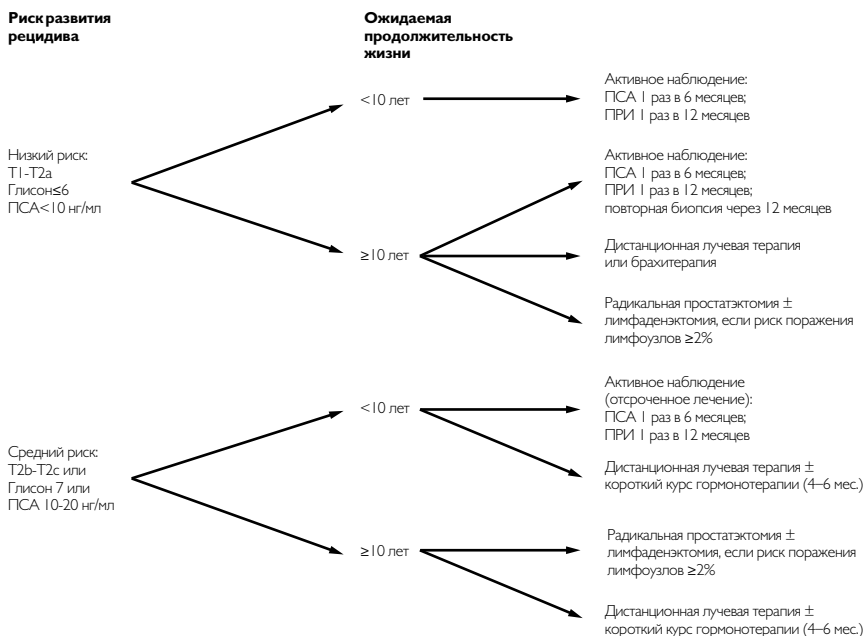


**Рисунок 3. Лечение местно-распространенных форм рака предстательной железы (T3–4 N0 M0)**

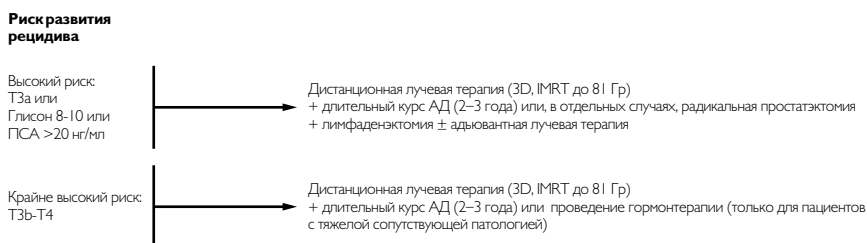
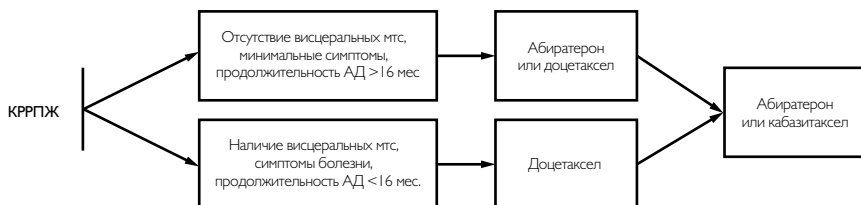


**Рисунок 4. Лечение метастатических форм рака предстательной железы**



- Основным методом терапии первой линии у пациентов с ограниченной распространенностью процесса является андрогенная супрессия, осуществляемая посредством билатеральной орхидэктомии или агонистов (антагонистов) ЛГРГ. Для предотвращения синдрома «вспышки» болезни в течение первых 2-4 недель терапии агонистами ЛГРГ дополнительно назначаются антиандрогены.
- Пациентам с высокой распространенностью процесса (висцеральные метастазы и/или множественные метастазы в костях, из них как минимум один метастаз вне костей таза или позвоночника) проводится комбинированная химиогормонотерапия.
- При наличии костных метастазов с болевым синдромом дополнительно может быть рекомендовано введение бисфосфонатов, проведение дистанционной лучевой терапии на очаги поражения скелета для достижения обезболивающего эффекта, введение радиоактивных изотопов стронция (Sr-99).
- При развитии кастрационно-резистентных форм РПЖ (КРРПЖ) рекомендуется проведение второй и третьей линий гормонотерапии или химиотерапии (доцетаксел, абиратерон, кабазитаксел).

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ГЕРМИНОГЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧКА

**Цитирование:** Трякин А. А., Гладков О. А., Матвеев В. Б., Моисеенко Ф. В., Полоцкий Б. Е., Тюлядин С. А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению герминогенных опухолей яичка // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4, спецвыпуск. – С. 301–314.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2015-4s-301-314

**Ключевые слова:** герминогенные опухоли, АФП, в-ХГЧ, химиотерапия.

## ДИАГНОСТИКА

- Диагноз устанавливается на основании гистологического исследования яичка после выполнения орхофуникулэктомии.
- Выполнение биопсии показано больным с первичными опухолями забрюшинного пространства или средостения. При метастазах из невыявленного первичного очага обязательно исследование опухолевых маркеров – альфа-фетопротеина (АФП) и бета-хорионического гонадотропина (ХГЧ).
- Пациентам с обширным метастатическим поражением легких или других органов по жизненным показаниям показано немедленное начало химиотерапии. Диагноз в этих случаях может быть установлен без выполнения биопсии на основании сочетания типичной клинической картины и значимо повышенных опухолевых маркеров – АФП и ХГЧ.

## СТАДИРОВАНИЕ И ОЦЕНКА ПРОГНОЗА

- Всем пациентам выполняется полный общий анализ крови, биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, электролиты, оценка функции печени), коагулограмма.
- У всех пациентов исследуются опухолевые маркеры (АФП, ХГЧ, ЛДГ) перед орхофуникулэктомией и через 7-10 дней после нее, выполняются УЗИ мошонки, КТ (предпочтительнее) органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием. При невозможности выполнения КТ – рентгенография органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, органов малого таза.

- Необходимо выполнение МРТ (если нет – КТ) головного мозга с внутривенным контрастированием у больных с высоким уровнем ХГЧ (свыше 50.000 Е/мл) и/или с множественными метастазами в легкие.
- Радиоизотопная сцинтиграфия костей скелета выполняется по клиническим показаниям.

В случае, когда планируется проведение химиотерапии, необходимо обсудить с пациентом необходимость криоконсервации спермы. Процедура должна быть выполнена до проведения химиотерапии.

- Возможно выполнение биопсии здорового контралатерального яичка, особенно при его атрофии (объем < 12 мл) в молодом возрасте (до 30 лет). В этом случае риск ВГННТ достигает 33%.

## КЛАССИФИКАЦИЯ TNM ОПУХОЛЕЙ ЯИЧКА (7-Е ИЗДАНИЕ)

Стадирование осуществляется в соответствии с классификацией TNM 2010 г. Для больных с метастазами обязательно определение прогностической группы согласно классификации International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG) (табл. I).

### Т – ПЕРВИЧНАЯ ОПУХОЛЬ

За исключением pTis и pT4, когда для целей классификации выполнение орхофуникулэктомии (ОФЭ) не является абсолютно необходимым, степень распространения первичной опухоли классифицируется после ОФЭ.

#### Критерий pT

- pTx – Недостаточно данных для оценки первичной опухоли (без ОФЭ применяется категория pTx).
- pT0 – Первичная опухоль не определяется (например, гистологически – рубец в яичке).
- pTis – ВГННТ (бывшая carcinoma in situ).
- pT1 – Опухоль ограничена яичком и придатком без сосудистой/лимфатической инвазии, опухоль может врастать в белочную оболочку яичка, но не во влагалищную оболочку.
- pT2 – Опухоль ограничена яичком и придатком, имеется сосудистая/лимфатическая инвазия или опухоль прорастает через белочную оболочку яичка и врастает во влагалищную оболочку.
- pT3 – Опухоль распространяется на семенной канатик с сосудистой/лимфатической инвазией или без нее.
- pT4 – Опухоль распространяется на мошонку с сосудистой/лимфатической инвазией или без нее.

## **N-РЕГИОНАРНЫЕ ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ**

К регионарным относятся забрюшинные и подвздошные лимфоузлы. Паховые лимфоузлы являются для опухолей яичка отдаленными и поражаются редко. Однако если у пациента нормальные пути лимфооттока были нарушены вследствие ранее выполненных оперативных вмешательств в паховой области (низведение яичка, грыжесечение и др.), то метастазы в паховые лимфоузлы в данном случае стадияруются как регионарные.

### **Клиническая оценка**

- NX – Недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.
- N0 – Нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов.
- N1 – Имеются метастазы в одном или нескольких лимфатических узлах до 2 см в наибольшем измерении.
- N2 – Имеются метастазы в одном или нескольких лимфатических узлах до 5 см в наибольшем измерении.
- N3 – Имеются метастазы в лимфатических узлах более 5 см в наибольшем измерении.

### **Патоморфологическая оценка**

- pNX – Недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов.
- pN0 – Метастазы в регионарных лимфатических узлах отсутствуют.
- pN1 – Имеются метастазы до 2 см в наибольшем измерении с поражением до 5 узлов.
- pN2 – Имеются метастазы до 5 см в наибольшем измерении с поражением до 5 узлов или распространение опухоли за пределы узла.
- pN3 – Метастазы в лимфатических узлах более 5 см в наибольшем измерении.

### **M – Отдаленные метастазы**

- MX – Недостаточно данных для определения отдаленных метастазов.
- M0 – Нет признаков отдаленных метастазов.
- M1 – Имеются отдаленные метастазы.
- M1a – Поражены метастазами нерегинарные лимфатические узлы или легкие.
  - M1b – Другие отдаленные метастазы.

### **S–Опухолевые маркеры сыворотки крови**

- Sx – Невозможна оценка маркеров сыворотки.
- S0 – Уровни маркеров соответствуют норме.

|    | ЛДГ      |     | ХГЧ (мМЕ/мл) |     | АФП (МЕ/мл)  |
|----|----------|-----|--------------|-----|--------------|
| S1 | <1,5хN   | и   | <5,000       | и   | <1,000       |
| S2 | 1,5–10хN | или | 5,000–50,000 | или | 1,000–10,000 |
| S3 | >10хN    | или | >50,000      | или | >10,000      |

Группировка по стадиям

|             |             |         |         |         |
|-------------|-------------|---------|---------|---------|
| Стадия 0    | pTis        | N0      | M0      | S0, SX  |
| Стадия I    | pT1–4       | N0      | M0      | SX      |
| Стадия IA   | pT1         | N0      | M0      | S0      |
| Стадия IB   | pT2         | N0      | M0      | S0      |
|             | pT3         | N0      | M0      | S0      |
|             | pT4         | N0      | M0      | S0      |
| Стадия IS   | Любая pT/TX | N0      | M0      | S1–3    |
| Стадия II   | Любая pT/TX | N1–3    | M0      | SX      |
| Стадия IIA  | Любая pT/TX | N1      | M0      | S0      |
|             | Любая pT/TX | N1      | M0      | S1      |
| Стадия IIB  | Любая pT/TX | N2      | M0      | S0      |
|             | Любая pT/TX | N2      | M0      | S1      |
| Стадия IIC  | Любая pT/TX | N3      | M0      | S0      |
|             | Любая pT/TX | N3      | M0      | S1      |
| Стадия III  | Любая pT/TX | Любая N | M1, M1a | SX      |
| Стадия IIIA | Любая pT/TX | Любая N | M1, M1a | S0      |
|             | Любая pT/TX | Любая N | M1, M1a | S1      |
| Стадия IIIB | Любая pT/TX | N1–3 M0 | S2      |         |
|             | Любая pT/TX | Любая N | M1, M1a | S2      |
| Стадия IIIC | Любая pT/TX | N1–3    | M0      | S3      |
|             | Любая pT/TX | Любая N | M1, M1a | S3      |
|             | Любая pT/TX | Любая N | M1b     | Любая S |



**Таблица 1. Классификация International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG).**

| Несеминома                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Семинома                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Благоприятный прогноз</b><br>56% пациентов, 5-летняя общая выживаемость – 92%                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                             |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Локализация первичной опухоли в яичке или забрюшинном пространстве</li> <li>• Отсутствие нелегочных висцеральных метастазов</li> <li>• АФП &lt; 1000 МЕ/мл, ХГЧ &lt; 5000 мМЕ/мл и ЛДГ &lt; 1,5 x ВГН</li> </ul>                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Любая локализация первичной опухоли</li> <li>• Отсутствие нелегочных висцеральных метастазов</li> <li>• Нормальный АФП, любые ХГЧ и ЛДГ</li> </ul> |
| <b>Промежуточный прогноз</b><br>28% пациентов, 5-летняя общая выживаемость – 80%                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                             |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Локализация первичной опухоли в яичке или забрюшинном пространстве</li> <li>• Отсутствие нелегочных висцеральных метастазов</li> <li>• АФП 1000-10 000 МЕ/мл и/или</li> <li>• ХГЧ 5000-50 000 мМЕ/мл и/или</li> <li>• ЛДГ 1,5-10 x ВГН</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Любая локализация первичной опухоли</li> <li>• Наличие нелегочных висцеральных метастазов</li> </ul>                                               |
| <b>Неблагоприятный прогноз</b><br>16% пациентов, 5-летняя общая выживаемость – 48%                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                             |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Локализация первичной опухоли в средостении и/или</li> <li>• Наличие нелегочных висцеральных метастазов и/или</li> <li>• АФП &gt; 10 000 МЕ/мл и/или</li> <li>• ХГЧ &gt; 50 000 мМЕ/мл и/или</li> <li>• ЛДГ &gt; 10 x ВГН</li> </ul>              | Варианта неблагоприятного прогноза для семиномы не предусмотрено                                                                                                                            |

\* ВГН – верхняя граница нормы.

## Патоморфологическое исследование

Для полноценного гистологического исследования опухоли необходимо приготовление не менее трех блоков с опухоли: с прилежащей к опухоли здоровой части яичка, с канатика по краю резекции и на расстоянии 1 см от яичка. Патоморфологическое описание опухоли должно включать в себя: локализацию и размер опухоли, распространение опухоли на оболочки яичка, категорию pT по классификации TNM, гистологический вариант (в соответствии с классификацией ВОЗ), наличие или отсутствие внутрим протоковой карциномы в окружающей ткани яичка, наличие или отсутствие опухолевой инвазии в кровеносные или лимфатические сосуды. Если опухоль представлена несколькими компонентами, то дается их количественное соотношение.

## ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ВОЗ:

- внутрим протоковая герминогенная неоплазия неклассифицированного типа (ВГННТ, ранее обозначалась как carcinoma in situ);

- семинома (варианты – семинома с клетками синцитиотрофобласта, сперматоцитарная семинома и сперматоцитарная семинома с саркомой);
- эмбриональный рак;
- опухоль желточного мешка;
- трофобластические опухоли (варианты – хориокарцинома, монофазная хориокарцинома, трофобластическая опухоль места крепления плаценты);
- тератома (варианты – дермоидная киста, монодермальная тератома, тератома с соматической малигнизацией);
- смешанные опухоли (с более чем одним гистологическим вариантом).

## ЛЕЧЕНИЕ

Лечением должен заниматься онколог, имеющий опыт ведения больных герминогенными опухолями.

### СЕМИНОМА

Следует помнить, что при семиноме не может быть повышенного уровня АФП. В последнем случае, несмотря на гистологическое заключение, лечение должно осуществляться, как при несеминомных опухолях. Высокий (свыше 200 мМЕ/мл) уровень ХГЧ также позволяет заподозрить наличие несеминомного компонента, и данные опухоли также лучше лечить по принципам несеминомных.

### Лечение I стадии

Факторами повышенного риска развития рецидива являются:

- размер первичной опухоли свыше 4 см;
- инвазия опухоли в кровеносные сосуды.

Стандартным подходом является динамическое наблюдение, которое должно проводиться по определенному протоколу на протяжении не менее 5 лет.

При невозможности/нежелании наблюдения показано проведение адьювантной терапии по одному из вариантов, обладающих равной эффективностью:

- лучевая терапия на парааортальные лимфоузлы;
- адьювантная химиотерапия карбоплатином.

В качестве адьювантной химиотерапии используется один цикл химиотерапии карбоплатином в дозе AUC7 (доза в мг =  $7 \times [\text{клиренс креатинина} + 25]$ ). Клиренс креатинина обычно определяется по формуле Cockcroft-Gault.

Лучевая терапия ассоциирована с повышением риска развития вторичных злокачественных опухолей и в настоящее время становится все менее популярной.

Адьювантная лучевая терапия проводится на парааортальные лимфоузлы (Th10 – L5) с СОД 20 Гр/10 фракций за 2 недели. Если пациенту ранее выполнялось хи-

рургическое вмешательство на паховой области или мошонке, то поле облучения расширяется до ипсилатеральных пахово-подвздошных областей с СОД 20 Гр/10 фракций за 2 недели (так называемая Dogleg radiotherapy).

Для лечения больных с ВГНТ (ранее – carcinoma in situ) яичка используют лучевую терапию на пораженное яичко (20 Гр/10 фракций в течение двух недель), орхифуникулэктомию или наблюдение. Выбор одного из методов обсуждается с пациентом и основывается, главным образом, на гормональной функции яичек и желании сохранения фертильность.

### **Наблюдение за больными семиномой I стадией после лечения**

- Для больных, находившихся под наблюдением: осмотр, АФП, ХГЧ, УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, подвздошных областей – каждые 2 месяца – 1-й год; каждые 4 месяца – 2-й и 3-й годы; каждые 6 месяцев – 4-й и 5-й годы, далее – ежегодно (до 10 лет). Рентгенография органов грудной клетки выполняется 2 раза в год первые 2 года, далее – ежегодно.
- Для больных, получавших адъювантную терапию: осмотр, АФП, ХГЧ, ЛДГ, УЗИ органов брюшной полости и малого таза каждые 3 месяца – 1-й год; каждые 4 месяца – 2-й год; 1 раз в полгода – 3-й год, далее – ежегодно (до 10 лет). Рентгенография органов грудной клетки выполняется 2 раза в год – первый год, далее – ежегодно.

## **ДИССЕМИНИРОВАННЫЕ СТАДИИ (II, III)**

### **При IIA – B стадиях:**

- лучевая терапия на парааортальные и ипсилатеральные подвздошные области (dogleg) по 2 Гр в день – 5 дней в неделю до 30 Гр (IIA стадия) и 36 Гр (IIB стадия);
- равноценным подходом может быть проведение химиотерапии, как при IIC стадиях (см. ниже).

### **При IIC-III стадиях:**

- у больных с благоприятным прогнозом по IGCCCG проводится химиотерапия 3 курсами ВЕР или 4 курсами ЕР.

Роль блеомицина в лечении ранних стадий семиномы точно не определена. Поэтому больным старше 40 лет или с нарушением функции легких в анамнезе можно отказаться от применения блеомицина. При промежуточном прогнозе по IGCCCG назначаются 4 цикла ВЕР или 4 цикла РЕИ при противопоказаниях к блеомицину.

**При рецидивах после лучевой терапии:**

- больным с рецидивом заболевания после ранее проведенной лучевой терапии dogleg показано проведение 3 циклов химиотерапии по программе BEP или 4 циклов EP.

**Оценка эффекта при метастатическом процессе:**

- КТ органов грудной клетки и брюшной полости, малого таза, опухолевые маркеры через 3-4 недели после лечения.

**Тактика после химиотерапии при распространенной семиноме**

- Больные, достигшие полного эффекта, остаются под наблюдением.
- Резидуальная опухоль по завершении химиотерапии в подавляющем большинстве случаев представлена некрозом. Кроме того, вследствие особенностей роста сеиномы, попытка удаления остаточных забрюшинных лимфоузлов лишь в половине случаев бывает радикальной. Поэтому пациентам с остаточной опухолью после химиотерапии также рекомендуется наблюдение. Лучевая терапия не улучшает результатов лечения.
- При остаточной опухоли свыше 3 см ПЭТ в ряде случаев позволяет выявить оставшуюся жизнеспособную опухоль. В таком случае показано оперативное лечение.

**Наблюдение после лечения по поводу метастатического процесса**

- Осмотр, АФП, ХГЧ, ЛДГ, УЗИ органов брюшной полости и малого таза – каждые 2 месяца – 1-й год; каждые 3 месяца – 2-й год; каждые 4 месяца – 3-й год, каждые 6 месяцев – 4-й год, далее – ежегодно. R-ОГК – каждые полгода первые 2 года, далее ежегодно. КТ пораженных областей – через 12 месяцев после завершения химиотерапии.

**НЕСЕМИНОМНЫЕ ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ****Лечение I стадии**

Если после орхофуникулэктомии ограничиться наблюдением, то прогрессирование заболевания наблюдается у 30% больных. Для I стадии при несеминомных ГО известен ряд факторов, негативно влияющих на риск рецидива. Важнейшим из них является инвазия опухоли в кровеносные и лимфатические сосуды. Таким образом, выбор тактики после выполнения орхофуникулэктомии у больных I стадией определяется наличием опухолевой инвазии в сосуды. Пациенты с опухолевой инвазией в сосуды имеют риск развития рецидива около 50%, тогда как без инвазии – около 20%.

- При отсутствии инвазии (низкий риск рецидива) больным рекомендуется наблюдение. В этом случае выполнение орхофуникулэктомии позволяет излечить 76-88% больных с клинически I стадией, а у 12-24% с прогрессированием ранняя диагностика прогрессирования и начало химиотерапии в подавляющем большинстве случаев приводит к излечению. Только при невозможности наблюдения больным с отсутствием инвазии в сосуды яичка проводят I цикл адьювантной химиотерапии комбинацией ВЕР.
- Больным с наличием опухолевой инвазии (высокий риск рецидива) в сосуды яичка рекомендовано проведение I цикла химиотерапии комбинацией ВЕР. Это позволяет достигнуть 5-летней безрецидивной и общей выживаемости 97 и 99% соответственно. Недостатком такого подхода является тот факт, что, по крайней мере, у 50% больных проведение адьювантной химиотерапии является излишним и сопровождается побочными эффектами. Теоретически, один курс ВЕР может обладать отсроченной токсичностью, но данных, подтверждающих это, пока нет.
- Тем больным, которые отказываются от наблюдения или адьювантной химиотерапии, может быть предложено выполнение профилактической нервосберегающей забрюшинной лимфаденэктомии (НЗ-ЗЛАЭ). Следует помнить, что при этом 50% больных будут подвергнуты ненужному оперативному вмешательству, следствием которого будет ретроградная эякуляция у 6-8% из них как результат повреждения симпатических нервных волокон. Кроме того, выполнение профилактической ЗЛАЭ не предотвратит развитие отдаленных метастазов (в основном, в легких) у 10% больных.
- Для пациентов с планируемой химиотерапией следует рассмотреть вопрос о возможности криоконсервации спермы.

### Лечение IIA стадии

- При нормальных опухолевых маркерах и размерах забрюшинных лимфоузлов до 2 см (IIA) по данным КТ в 10-20% случаев метастазы в них при патоморфологическом исследовании не обнаруживаются. Таким образом, выполнение НЗ-ЗЛАЭ при IIA стадии позволяет части больных избежать химиотерапии. Важнейшим осложнением ЗЛАЭ является развитие ретроградной эякуляции, имеющей место даже при выполнении НЗ-ЗЛАЭ в 3-8%. При pN+, в зависимости от степени распространенности процесса, возможно как наблюдение, так и проведение 2 циклов адьювантной химиотерапии ВЕР.  
Альтернативой НЗ-ЗЛАЭ является выполнение КТ в динамике и проведение при прогрессировании химиотерапии в соответствии с прогнозом по IGCCCG.
- При повышенных опухолевых маркерах показано проведение химиотерапии в соответствии с прогнозом по IGCCCG.

## Лечение IIB стадии

- При нормальных маркерах и изолированных одной зоной бессимптомных мало-численных метастазах до 5 см подходы соответствуют таковым при IIA стадии. При множественных, симптомных метастазах показано проведение 3 курсов химиотерапии по программе ВЕР.
- При повышенных опухолевых маркерах показано проведение химиотерапии в соответствии с прогнозом по IGCCCG.

## Лечение IIC, III стадии

Показано проведение химиотерапии в соответствии с прогнозом по классификации IGCCCG.

- Больным с благоприятным прогнозом показано проведение 3 циклов ВЕР или 4 цикла ЕР.
- Больные с промежуточным прогнозом, согласно классификации IGCCCG, должны получить 4 цикла химиотерапии комбинацией ВЕР, что позволяет добиться 5-летней выживаемости у 80% больных. По данным исследования EORTC, добавление паклитаксела к режиму ВЕР (режим ТВЕР) при поддержке филграстима улучшило отдаленные результаты по сравнению со стандартным ВЕР у пациентов с промежуточным прогнозом.
- Для больных с неблагоприятным прогнозом стандартная терапия подразумевает проведение 4 циклов ВЕР. В этом случае, согласно анализу IGCCCG, 5-летняя выживаемость составляет около 50%. В настоящее время отсутствуют убедительные свидетельства того, что другие режимы химиотерапии или высокодозная химиотерапия с последующей трансплантацией костного мозга улучшает результаты этой группы больных по сравнению со стандартным ВЕР. При противопоказаниях к назначению блеомицина вместо ВЕР возможно проведение 4 курсов режимом РЕI. Однако при равной эффективности последняя комбинация является более миелотоксичной.

Все циклы химиотерапии проводятся каждые 3 недели (считая от начала предыдущего курса химиотерапии). Возможна задержка очередного курса лечения при наличии лихорадки, нейтропении менее 500/мкл или тромбоцитопении менее 50 000/мкл в I-й день планируемого курса. Не рекомендуется профилактическое назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) всем больным герминогенными опухолями, получающим химиотерапию комбинациями ВЕР или ЕР. Однако если при проведении предыдущего курса химиотерапии отмечена фебрильная нейтропения, нейтропения IV степени длительностью свыше 7 дней или осложненная инфекцией, обосновано профилактическое назначение Г-КСФ при проведении всех последующих циклов химиотерапии.

### Схема редукции доз препаратов при проведении индукционной химиотерапии по программе вер/ер (с)

Если перед началом очередного курса число нейтрофилов составляет менее  $0,5 \times 10^9/\text{л}$  или число тромбоцитов составляет менее  $50 \times 10^9/\text{л}$ , то начало курса откладывается на 4 дня. Если число нейтрофилов варьирует от  $0,5 \times 10^9/\text{л}$  до  $1,0 \times 10^9/\text{л}$ , а число тромбоцитов – от  $50 \times 10^9/\text{л}$  до  $100 \times 10^9/\text{л}$ , то используется следующая схема модификации доз (табл. 3).

**Таблица 3. Схема редукции доз препаратов в режиме ВЕР при гематологической токсичности.**

| Число тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$ | $\geq 100$        |       | 75–99             |      | 50–74             |      | < 50              |     |
|-------------------------------------------|-------------------|-------|-------------------|------|-------------------|------|-------------------|-----|
| Число нейтрофилов, $\times 10^9/\text{л}$ | VP-16*            | DDP** | VP-16             | DDP  | VP-16             | DDP  | VP-16             | DDP |
| $\geq 1,0$                                | 100%              | 100%  | 75%               | 100% | 50%               | 100% | Отсрочка на 4 дня |     |
| 0,5–0,99                                  | 100%              | 100%  | 50%               | 100% | Отсрочка на 4 дня |      | Отсрочка на 4 дня |     |
| <0,5                                      | Отсрочка на 4 дня |       | Отсрочка на 4 дня |      | Отсрочка на 4 дня |      | Отсрочка на 4 дня |     |

\* VP-16 – этопозид.

\*\* DDP – цисплатин.

Решение о модификации доз принимается только на основании анализов, полученных за день до начала очередного курса, то есть модификации доз с предыдущих курсов не используются.

Если в перерыве у пациента развилась фебрильная нейтропения либо возникает необходимость в отсрочке начала данного курса химиотерапии, то показано профилактическое применение Г-КСФ (филграстим) в дозе 5 мкг/кг подкожно ежедневно в 6-й – 15-й дни.

Если же, несмотря на профилактическое применение Г-КСФ, развились:

- нейтропения, осложненная инфекцией 3/4 степени, либо
- нейтропения IV степени длительностью свыше 7 дней, либо
- тромбоцитопения IV степени длительностью свыше 3 дней или потребовавшая трансфузии тромбоконцентрата, то редукция дозы этопозида на 20-40% должна быть использована во всех последующих курсах.

### Модификация доз при почечной недостаточности

При почечной недостаточности, обусловленной компрессией мочеточников, на первом этапе показано наложение нефростомы или стентирование мочеточника. Доза цисплатина не снижается при клиренсе креатинина  $> 40 \text{ мл/мин}$ . Далее введение цисплатина отменяется. В таком случае возможна замена его на карбоплатин. При восстановлении почечной функции цисплатин вводится в дозе, составляющей 75% от первоначальной. Введение блеомицина прекращается при снижении клиренса креатинина  $< 40 \text{ мл/мин}$ . Для этопозида, имеющего низкую почечную экскрецию, модификация доз в зависимости от почечной функции не предусматривается.

# ОЦЕНКА ЭФФЕКТА, ЛЕЧЕНИЕ ПОСЛЕ ЗАВЕРШЕНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ

- Необходимо перед каждым циклом химиотерапии определять опухолевые маркеры, по окончании химиотерапии – повторить КТ исходных зон поражения.
- Остаточные образования после окончания химиотерапии размерами свыше 1 см следует стремиться удалить. Оптимальное время выполнения хирургического вмешательства – 4-6 недель после завершения химиотерапии.
- В случае поражения нескольких анатомических областей хирургическое лечение начинается с зоны максимального поражения.
- Больные с полным регрессом либо те, у кого в резецированной резидуальной опухоли обнаружены некроз или тератома, подлежат наблюдению. При наличии в радикально резецированной опухоли жизнеспособной злокачественной опухоли показано проведение 2 циклов химиотерапии по программе VeIP или TIP.

Таблица 4. Основные режимы химиотерапии при герминогенных опухолях.

| Режим                            | Препараты                                                                                                         | Введение                                                           | Дни лечения                                                   | Показания                                                                                                  |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ЕР                               | Этопозид 100 мг/м²<br>Цисплатин# 20 мг/м²                                                                         | в/в, 40 мин.<br>в/в, 1 час                                         | 1-й – 5-й<br>1-й – 5-й                                        | 4 цикла – благоприятный прогноз (при противопоказаниях к блеомицину)                                       |
| ВЕР                              | Блеомицин 30 мг<br>Этопозид 100 мг/м²<br>Цисплатин# 20 мг/м²                                                      | в/в, 2-20 мин.<br>в/в, 40 мин.<br>в/в, 1 час                       | 1-й, 3-й, 5-й<br>1-й – 5-й<br>1-й – 5-й                       | 3 цикла – благоприятный прогноз,<br>4 цикла – промежуточный/не-благоприятный прогноз                       |
| ТВЕР                             | Паклитаксел 175 мг/м²<br>Блеомицин 30 мг<br>Этопозид 100 мг/м²<br>Цисплатин# 20 мг/м²<br>Филграстим 5 мкг/кг      | в/в, 3 часа<br>в/в, 2-20 мин.<br>в/в, 40 мин.<br>в/в, 1 час<br>п/к | 1-й<br>1-й, 3-й, 5-й<br>1-й – 5-й<br>1-й – 5-й<br>6-й – 15-й  | 4 цикла – промежуточный прогноз                                                                            |
| PEI                              | Этопозид 75 мг/м²<br>Ифосфамид 1200 мг/м²<br>Цисплатин# 20 мг/м²<br>Уромитексан* 800 мг                           | в/в, 40 мин.<br>в/в, 1-2 часа<br>в/в, 1 час<br>в/в, струйно*       | 1-й – 5-й<br>1-й – 5-й<br>1-й – 5-й<br>1-й – 5-й              | 4 цикла – промежуточный/не-благоприятный прогноз (при противопоказаниях к блеомицину как альтернатива ВЕР) |
| Режимы второй линии химиотерапии |                                                                                                                   |                                                                    |                                                               |                                                                                                            |
| VeIP                             | Ифосфамид 1200 мг/м²<br>Цисплатин# 20 мг/м²<br>Уромитексан 800 мг<br>Винбластин 0,11 мг/кг<br>Филграстим 5 мкг/кг | в/в, 1-2 часа<br>в/в, 1 час<br>в/в, струйно*<br>в/в струйно<br>п/к | 1-й – 5-й<br>1-й – 5-й<br>1-й – 5-й<br>1-й, 2-й<br>6-й – 15-й | 4 цикла – стандартный режим второй линии                                                                   |
| TIP                              | Ифосфамид 1200 мг/м²<br>Цисплатин# 20 мг/м²<br>Уромитексан 800 мг<br>Паклитаксел 175 мг/м²<br>Филграстим 5 мкг/кг | в/в, 1-2 часа<br>в/в, 1 час<br>в/в, струйно*<br>в/в, 3 часа<br>п/к | 1-й – 5-й<br>1-й – 5-й<br>1-й – 5-й<br>1-й<br>6-й – 15-й      | 4 цикла – стандартный режим второй линии.                                                                  |



| Режим                                    | Препараты                                                                                                  | Введение                                  | Дни лечения                 | Показания |
|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------|-----------|
| <b>Режимы третьей линии химиотерапии</b> |                                                                                                            |                                           |                             |           |
| <b>TGP</b>                               | Паклитаксел 80 мг/м <sup>2</sup><br>Гемцитабин 800 мг/м <sup>2</sup><br>Оксалиплатин 130 мг/м <sup>2</sup> | в/в, 1 час<br>в/в, 30 мин.<br>в/в, 2 часа | 1-й, 8-й<br>1-й, 8-й<br>1-й |           |
| <b>GemOX</b>                             | Гемцитабин 1000 мг/м <sup>2</sup><br>Оксалиплатин 130 мг/м <sup>2</sup>                                    | в/в, 30 мин<br>в/в, 2 часа                | 1-й, 8-й<br>1-й             |           |

# Введение цисплатина осуществляется на фоне внутривенной гидратации физиологическим раствором хлорида натрия (суммарный суточный объем 2,5 л), необходимой для поддержания диуреза > 100 мл/час в процессе введения цисплатина и в последующие 3 часа.

\* Уромитексан вводится по 800 мг непосредственно перед ифосфамидом и далее через 4 и 8 часов после начала инфузии ифосфамида.

### Лечение рецидивов герминогенных опухолей

- Перед началом химиотерапии рецидива важно исключить синдром «растущей зрелой тератомы» – появление или увеличение в размерах метастазов на фоне снижающихся/нормальных опухолевых маркеров. В данной ситуации показано хирургическое лечение в виде резекции метастазов или, при невозможности, их биопсии.
- Стандартной химиотерапией рецидива являются комбинации на основе ифосфамида, прежде всего – режим TIP, позволяющие добиться длительной выживаемости у 25% больных с несеминомной опухолью. Альтернативой могут служить режимы PEI (особенно если пациент не получал в первой линии терапии этопозид) и VelP (B). Обычно проводится 4 цикла. Не показано преимущество того или иного режима в качестве второй линии терапии. Применение высокодозной химиотерапии с поддержкой костномозгового кроветворения достоверно не улучшает результаты лечения, однако может применяться в центрах, имеющих опыт ее проведения.
- Прогноз при рецидивах семиномы существенно лучше, вторая линия цисплатин-содержащей химиотерапии излечивает около 50% больных. Режимы те же, что и для несеминомных ГО. После завершения химиотерапии рецидива в случае наличия остаточной опухоли рекомендовано ее удаление. При обнаружении в удаленных массах жизнеспособной семиномы оправданно проведение послеоперационной лучевой терапии.
- Таким образом, химиотерапия второй линии на основе ифосфамида (VelP, PEI или TIP) является обязательной для больных с рецидивами, имеющих хороший прогноз (достигнутый ранее полный эффект, чувствительный к цисплатину рецидив, семинома). Она позволяет добиться излечения у 30-50% таких пациентов. Больные с платино-резистентными рецидивами, несеминомными внегонадными опухолями средостения практически не имеют реальных шансов на излечение. Им показано проведение химиотерапии с включением новых, экспериментальных препаратов.

## **Хирургия рецидивов**

Принципы хирургии при рецидивах остаются такими же, как и после индукционной химиотерапии: в случае нормализации опухолевых маркеров или персистенции их на низком уровне показано удаление всей резидуальной опухоли.

В случае роста маркеров, несмотря на проводимую терапию, исчерпанности возможностей химиотерапии, локализации опухоли в одной анатомической области возможна попытка ее удаления. Этот подход дает шанс спасти около 25% пациентов, особенно с поздними рецидивами, умеренно повышенным уровнем АФП и забрюшинной локализацией резидуальной опухоли (С). При бурном прогрессировании с ростом ХГЧ оперативное лечение бессмысленно.

## **Лечение поздних рецидивов**

К поздним рецидивам относятся рецидивы после 2 лет по окончании предшествующей химиотерапии. Их доля от общего числа рецидивов не превышает 5%. Особенностью поздних рецидивов является низкая чувствительность к химиотерапии, что позволяет рекомендовать в случае потенциально резектабельных опухолей на первом этапе выполнять хирургическое лечение даже в случае повышенных маркеров. При невозможности радикального удаления опухоли и повышенных маркерах необходимо начинать химиотерапию второй линии с последующим выполнением операции.

# **НАБЛЮДЕНИЕ ЗА БОЛЬНЫМИ НЕСЕМИНОМНЫМИ ОПУХОЛЯМИ**

## **Для больных I стадией с динамическим наблюдением:**

- физикальный осмотр, опухолевые маркеры – ежемесячно в первый год, каждые 2 месяца во второй год, каждые 3 месяца в третий год, каждые 4 месяца в четвертый год, каждые 6 месяцев в пятый год, далее – ежегодно;
- УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и пахово-подвздошных областей – каждые 2 месяца в первый год, каждые 3 месяца – во второй год, каждые 4 месяца – в третий и четвертый годы, далее ежегодно;
- рентгенография органов грудной клетки выполняется каждый второй визит.

## **Для больных после проведенной химиотерапии:**

- физикальный осмотр, опухолевые маркеры, УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и пахово-подвздошных областей – каждые 2-3 месяца в первый год, каждые 3 месяца во второй год, затем каждые 4 месяца в третий и четвертый годы, раз в полгода в пятый год и далее ежегодно;
- рентгенография органов грудной клетки выполняется каждый второй визит.



---

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ В ОНКОЛОГИИ**

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ АНЕМИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

**Цитирование:** Снеговой А. В., Аагро М., Давиденко И. С., Давыдкин И. Л., Королева И. А., Ларионова В. Б. и соавт. Практические рекомендации по лечению анемии у онкологических больных // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4, спецвыпуск. – С. 316–326.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2015-4s-316-326

**Ключевые слова:** поддерживающая терапия, анемия, эритропоэтин, железодифицитная анемия, анемия онкологических больных.

Анемия при злокачественных новообразованиях (АЗН) определяется как снижение концентрации гемоглобина (Hb) ниже нормального значения, обусловленное как наличием самой опухоли, так и ее лечением. Слабая степень анемии представляет собой снижение концентрации Hb в диапазоне от 100 до 119 г/л, анемия средней степени – от 80 до 99 г/л, тяжелая анемия – ниже 80 г/л.

## Уровни доказательности, используемые в руководствах Американского общества клинической онкологии (ASCO) и Европейского общества медицинской онкологии (ESMO)

| Уровень доказательности | Тип доказательности                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I                       | Доказательства получены в результате метаанализа большого числа хорошо спланированных рандомизированных исследований. Рандомизированные исследования с низким уровнем ложнопозитивных и ложнонегативных ошибок. |
| II                      | Доказательства основаны на результатах не менее одного хорошо спланированного рандомизированного исследования. Рандомизированные исследования с высоким уровнем ложнопозитивных и ложнонегативных ошибок.       |
| III                     | Доказательства основаны на результатах хорошо спланированных нерандомизированных исследований. Контролируемые исследования с одной группой больных, исследования с группой исторического контроля и т.д.        |
| IV                      | Доказательства получены в результате нерандомизированных исследований. Непрямые сравнительные, описательно-корреляционные исследования и исследования клинических случаев.                                      |
| V                       | Доказательства основаны на клинических случаях и примерах.                                                                                                                                                      |

| Степень | Градация                                                                                            |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A       | Доказательство I уровня или устойчивые многочисленные данные II, III или IV уровня доказательности. |
| B       | Доказательства II, III или IV уровня, считающиеся в целом устойчивыми данными.                      |
| C       | Доказательства II, III, IV уровня, но данные в целом неустойчивые.                                  |
| D       | Слабые или несистематические эмпирические доказательства.                                           |

\* ЭСП – эритропоэстимулирующие препараты.

### Причины развития анемии и ее распространенность

Анемия у онкологических больных может развиваться вследствие самых различных причин, таких как:

- недостаток железа и витаминов (чаще всего);
- наличие опухоли (инфильтрация костного мозга, кровотечение, гиперспленизм, анемия хронических заболеваний);
- противоопухолевое лечение (обширная лучевая терапия, индуцированная химиотерапией и другими противоопухолевыми препаратами костномозговая и почечная токсичность, индуцированный препаратами гемолиз);
- сопутствующие заболевания (гемоглобинопатии, заболевания почек и др.).

### Анемия у больных с солидными опухолями

Анемия, ассоциированная с хроническими заболеваниями, присутствует у 40% больных с солидными новообразованиями. Слабая степень анемии встречается в 30%, средняя степень – в 9% и тяжелая анемия – в 1% случаев. Частота развития анемии во время химио- или лучевой терапии составляет 54% (слабая степень – 39%, средняя – 14% и тяжелая – 1%). Анемия чаще встречается при раке легкого (71%) и опухолях женской репродуктивной системы (65%) и возрастает с числом полученных курсов лечения.

### Анемия у больных с новообразованиями кроветворной системы

Анемия может присутствовать при миелодиспластических синдромах (МДС; частота 60-80%), всех типах лейкозов (острых и хронических, лимфоидных и миелоидных), множественной миеломе и лимфомах (до 71,6% на момент диагностики). Она также может быть следствием химиотерапии по поводу неопластического процесса, возникать после трансплантации аутологичных или аллогенных стволовых клеток.

## ДИАГНОСТИКА

При сборе анамнеза у больных с анемией необходимо обратить внимание на возможность наследственной анемии или гемоглобинопатии, а также на характер и длительность предшествующей противоопухолевой терапии (вид лекарственной терапии, количество курсов, миелотоксичность, включение препаратов платины). Затем следует оценить мазок крови, определить число ретикулоцитов и при необходимости выполнить исследование костного мозга.

- Важной является оценка показателей обмена железа – содержание сывороточного ферритина (СФ) с поправкой на содержание С-реактивного белка (повышение ферритина как белка острой фазы при воспалении), насыщение трансферрина железом (НТЖ), содержание фолатов крови и витамина В12.
- Необходимо оценить возможность скрытого кровотечения из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (пробы на скрытую кровь в кале, эндоскопическое исследование) и наличие почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 60 мл/мин), которая может отражать поражение почек со снижением содержания эритропоэтина (ЭПО) крови [D].
- У больных хроническим лимфолейкозом, неходжкинскими лимфомами и у больных с аутоиммунным заболеванием в анамнезе следует выполнить пробу Кумбса.
- Концентрация эндогенного эритропоэтина (ЭПО) может предсказать ответ на лечение у больных миелодисплазией [D] и должна определяться только в этой группе больных.
- При возможности необходимо провести коррекцию выявленных причин анемии до проведения заместительных трансфузий эритроцитов (если нет экстренных показаний) или назначения эритропоэстимулирующих препаратов (ЭСП) и препаратов железа [A].

Необходимость лечения анемии определяется ее отрицательным влиянием на качество жизни онкологических больных [I] с развитием слабости. Анемия также является отрицательным прогностическим фактором продолжительности жизни при большинстве типов опухолей [I]. У некоторых больных анемия может изменять активность противоопухолевого лечения (отдельных цитотоксических препаратов и лучевой терапии).

## ЛЕЧЕНИЕ

**Традиционный метод** коррекции сниженного Hb и жизнеугрожающих ситуаций, связанных с кровопотерей (обширные операции и травма) – заместительные трансфузии эритромаasses – не являются безопасным и эффективным методом у онкологических больных. Переливания эритромаasses могут сопровождаться гемолитическими реакциями, в том числе фатальными (частота – 1:1 000), трансфузионными поражениями легких (частота – 1:5 000), бактериальной контаминацией, в том числе

фатальным сепсисом (частота – 1:10 000), передачей вирусов гепатита В (частота – 1:30 000), гепатита С и вируса иммунодефицита человека (частота – 1:1 000 000). Кроме того, многие потенциально опасные вирусные инфекции в настоящее время у доноров не тестируются [7]. Наряду с вышесказанным иммунодепрессия, вызванная переливанием эритроцитов, приводит к повышению риска тромбозов, инфекционных осложнений и снижением безрецидивной и общей выживаемости при ряде опухолевых заболеваний (колоректальный рак, рак мочевого пузыря). Повышение концентрации Hb после трансфузий является кратковременным, и для поддержания его нормального значения их необходимо повторять. В связи с этими фактами ВОЗ рекомендует максимально регламентировать заместительные гемотрансфузии и использовать альтернативные методики коррекции Hb.

Согласно приказу Министерства Здравоохранения Российской Федерации № 363 от 25.11.2002, гемотрансфузии при снижении концентрации гемоглобина менее 70-80 г/л показаны в случае острых постгеморрагических анемий, при одномоментном снижении гематокрита до 25% и менее. При хронических же анемиях главной задачей является устранение причины, вызвавшей анемию, и гемотрансфузии назначаются только для коррекции важнейших симптомов, обусловленных гипоксией вследствие снижения гемоглобина и не поддающихся основной патогенетической терапии.

**Альтернативным методом** коррекции анемии является назначение ЭСП в монотерапии или в комбинации с препаратами железа. Использование ЭСП позволяет повысить продукцию эритроцитов костным мозгом и увеличить содержание Hb без переливания донорских эритроцитов. Систематические анализы результатов контролируемых исследований свидетельствуют о том, что применение ЭСП у онкологических больных с анемией, получающих химиотерапию, а также при АЗН повышает концентрацию Hb в 60-70% случаев [1]. При этом применение ЭСП сопровождается значимым сокращением необходимости заместительных гемотрансфузий (относительный риск 0,64; 95% ДИ 0,6-0,68). У больных с солидными опухолями и больных, получающих платиносодержащую химиотерапию, применение ЭСП более эффективно, чем при других типах опухолей и другой химиотерапии [1].

В ряде исследований продемонстрировано повышение качества жизни, оцененное разными способами, при применении ЭСП [11]. Однако в других исследованиях различия в показателях качества жизни признаны недостоверными.

В то же время ЭСП повышают вероятность тромботических осложнений (относительный риск 1,67; 95% ДИ 1,35-2,06). Безопасность применения ЭСП у онкологических больных с точки зрения общей и безрецидивной выживаемости сегодня активно изучается, однако результаты исследований неоднозначны. Существует 3 метаанализа, показывающих негативное влияние ЭСП на общую выживаемость, и 2 метаанализа, не выявивших подобного влияния. Во всех этих метаанализах

не было выявлено значимого негативного влияния применения ЭСП у больных, получающих химиотерапию.

Большинство экспертов считает нецелесообразным применение ЭСП у больных, не получающих химиотерапию, за исключением пациентов с МДС. Последние опубликованные исследования свидетельствуют о возможном позитивном влиянии назначения ЭСП на показатели выживаемости (при их применении в соответствии с принятыми стандартами у больных, получающих химиотерапию). Недавно проведенные метаанализы, включавшие результаты последних исследований, свидетельствуют об отсутствии значимого влияния ЭСП на показатели общей и безрецидивной выживаемости при назначении по зарегистрированным показаниям.

Учитывая высокий риск развития анемии у онкологических больных и доказанную эффективность ЭСП в ее лечении, ЭСП могут быть рекомендованы онкологическим больным с анемией при условии соблюдения указанных ниже принципов назначения.

## ЛЕЧЕНИЕ АНЕМИИ ПРИ СОЛИДНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ И ЛИМФОМАХ

### Применение ЭСП

Показанием к назначению ЭСП является лечение клинически значимой анемии, вызванной химиотерапией, у взрослых больных с немиелоидными новообразованиями. Целью лечения является предотвращение гемотрансфузий и их возможных осложнений (перегрузка железом, передача инфекции, связанная с трансфузиями иммуносупрессия) и повышение качества жизни путем повышения концентрации Hb.

Ориентировочной концентрацией гемоглобина, которая является безопасной и в то же время обеспечивает удовлетворительное качество жизни больного, является 120 г/л, однако главной целью является снижение потребности в переливаниях эритроцитарной массы.

Применение ЭСП может считаться целесообразным у больных с умеренной анемией (концентрация Hb менее 100 г/л), получающих химиотерапию, при наличии симптомов анемии или для предотвращения дальнейшего снижения концентрации Hb, а также у больных с быстро снижающейся концентрацией гемоглобина вследствие химиотерапии [1, А].

У больных, не получающих химиотерапию, применение ЭСП нецелесообразно, поскольку не исключено негативное влияние на показатели выживаемости при назначении ЭСП при концентрации Hb выше 120 г/л [1, А].

Рекомендации по дозировке препаратов ЭСП представлены в табл. 1.

Если концентрация Hb после 4 недель лечения повысилась как минимум на 10 г/л, доза ЭСП может быть оставлена прежней или снижена на 25-50%.

- Если концентрация Hb за этот период применения повысилась меньше чем на 10 г/л, необходимо исключить наличие функционального дефицита железа. При



наличии функционального дефицита железа показано назначение препаратов железа внутривенно. Увеличение дозы ЭСП нецелесообразно (табл. 1).

- В случае достижения эффекта (достижение нормальной концентрации Hb) применение ЭСП должно быть остановлено в течение 4 недель после окончания химиотерапии.
- Если повышение концентрации Hb  $< 10$  г/л после 8-9 недель лечения, ответ на ЭСП маловероятен и лечение следует прекратить.
- Если концентрация Hb увеличивается  $> 20$  г/л за 4 недели или превышает 120 г/л, доза должна быть редуцирована на 25-50%.
- Если концентрация Hb превышает 130 г/л, лечение следует прекратить до снижения Hb ниже 120 г/л и далее возобновить с редукцией дозы на 25%.

Продолжение применения ЭСП свыше 6-8 недель при отсутствии эффекта в виде повышения Hb на 10-20 г/л или снижения потребности в гемотрансфузиях нецелесообразно [1, А].

## ЛЕЧЕНИЕ АНЕМИИ У БОЛЬНЫХ МДС И ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧИВШИХ ТРАНСПЛАНТАЦИЮ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

### Применение ЭСП

У больных МДС низкого/промежуточного-I и низкого риска, оцененного на основании шкалы IPSS, ЭСП с или без Г-КСФ могут использоваться для коррекции анемии. В рандомизированных исследованиях применение ЭСП чаще приводило к нормализации концентрации Hb (36,8-42%) по сравнению с контролем (0-10,8%) [II]. У больных с более высокой исходной концентрацией ЭПО ( $\geq 500$  Е/л) отмечен меньший эффект (27,3%), по сравнению с больными с более низкой исходной концентрацией ЭПО (39,4%). Лечение ЭСП проводится в дозе 40 000-60 000 МЕ/нед. для эритропоэтина и 150-300 мкг/нед. для дарбепоэтина, по крайней мере, в течение 8-10 недель [B]. При концентрации кольцевых сидеробластов более 15% к терапии ЭСП целесообразно добавить Г-КСФ. Предикторами ответа на ЭСП являются низкая потребность в заместительных трансфузиях эритроцитарной массы (менее 2 ед. в месяц), концентрация эндогенного ЭПО менее 100-200 МЕ/мл и подтип МДС – рефрактерная анемия.

Сразу после аутологичной трансплантации ответ на ЭПО снижен, несмотря на то, что эндогенный ЭПО продуцируется почками в повышенном количестве. Позже чувствительность трансплантированных клеток к ЭПО восстанавливается, и необходимость в гемотрансфузиях уменьшается.

После аллогенной трансплантации ответ костного мозга на стимуляцию ЭПО наступает быстрее. Однако воспалительные цитокины, реакция трансплантата против хозяина и иммуносупрессивная терапия вызывают не только снижение продукции эндогенного ЭПО, но и снижают ответ на ЭПО. Применение ЭСП оказалось эф-

фективным после аллогенной трансплантации, однако они должны использоваться в более высоких дозах (до 60 000 МЕ/нед.) [В].

### **Сравнительная характеристика ЭСП**

Данных относительно различий эффективности и безопасности между различными ЭСП не существует [I].

Тем не менее, в Российской Федерации отсутствует законодательная необходимость проведения клинических исследований для биоаналогов, и к ним применяются такие же требования, как к дженерикам. В связи с высокой сложностью молекул биоаналогов и возможностью существенных изменений эффективности и иммуногенности при применении биоаналогов по сравнению с оригинальными молекулами совет экспертов предупреждает о необходимости осторожности при применении препаратов, не прошедших формализованные исследования.

### **Безопасность и переносимость ЭСП**

ЭСП не должны использоваться у больных с известной гиперчувствительностью к ним или к их компонентам, а также у больных с неконтролируемой артериальной гипертензией [В]. Их действие на больных с нарушенной функцией печени неизвестно, поэтому у больных с заболеваниями печени их следует применять с осторожностью [D].

Относительный риск тромбоэмболических осложнений повышается на 67% при использовании ЭСП по сравнению с плацебо (ОР 1,67; 95% ДИ: 1,35-2,06) [I]. Использование ЭСП должно быть тщательно обдумано у больных с высоким риском тромбоэмболических осложнений, например с тромбозом в анамнезе, после хирургического пособия, при длительной иммобилизации или ограниченной активности, а также у больных с множественной миеломой, получавших талидомид или леналидомид в комбинации с доксорубицином и кортикостероидами [D]. Данные о профилактическом использовании антикоагулянтов или аспирина отсутствуют.

У больных с хронической почечной недостаточностью описаны случаи истинной эритроцитарной аплазии при применении ЭСП, вызванной нейтрализующими анти-ЭПО антителами [V]. Случаев истинной эритроцитарной аплазии среди онкологических больных не описано [II, B].

Другими осложнениями лечения ЭСП являются редкие аллергические реакции, включая удушье, кожную сыпь и крапивницу, артралгии, периферические отеки, незначительную и преходящую боль в месте инъекции [I].

### **Рекомендации по контролю содержания железа и применению препаратов железа**

Необходимы исходное и периодическое измерение НТЖ, СФ и С-реактивного белка [D] в связи с тем, что у части больных на фоне терапии ЭСП быстро разви-

вается абсолютный или функциональный дефицит железа. У больных с анемией и дефицитом железа введение препаратов железа приводит к значительно большему повышению концентрации Hb, чем без применения железосодержащих препаратов или при назначении препаратов железа перорально [11, А].

Поддержка препаратами железа также уменьшает число больных, нуждающихся в трансфузиях эритроцитов [1].

Дозировка и кратность назначения препаратов железа для в/в введения представлены в табл. 2.

Алгоритм исследования обмена железа должен включать определение НТЖ и СФ. Ориентировочными показателями являются содержание СФ менее 100 нг/мл и НТЖ менее 20%. У онкологических больных при содержании СФ менее 100 нг/мл речь идет об абсолютном дефиците железа и необходимости терапии препаратами железа, предпочтительно внутривенно, так как пероральное железо плохо всасывается и не восполняет недостаток железа. При более высоком СФ (100-800 нг/мл) и НТЖ менее 20% можно думать о функциональном дефиците железа, и лечение ЭСП необходимо дополнить внутривенными препаратами железа. Дополнительными маркерами дефицита железа может служить содержание гипохромных эритроцитов в периферической крови более 5% и концентрации Hb в ретикулоцитах менее 26 пикограмм.

В связи с возможным взаимодействием железа и некоторых цитостатиков (антрациклины, препараты платины) необходимо воздерживаться от введения препаратов железа в дни введения противоопухолевых препаратов.

### **Безопасность и переносимость препаратов железа для внутривенного введения**

Семь крупных рандомизированных контролируемых клинических исследований не показали различий в частоте возникновения нежелательных явлений между группами, получавшими железо внутривенно, и контрольными группами.

Возникновение аллергических и анафилактикоидных реакций в основном связано с применением декстрансодержащих препаратов, даже низкомолекулярных (европейские данные).

Использование препаратов, содержащих декстран, возможно только в стационаре, с условием доступности оказания противошоковой терапии. Пациенты должны находиться под пристальным наблюдением врача во время введения препарата и непосредственно после него в течение 1 часа.

Согласно европейским данным, общая частота развития нежелательных явлений на миллион при дозировке 100 мг железа составила 68,9 у низкомолекулярных декстранов, 12,8 – у сахарозы железа, 3,5 – у железа натрий-глюконата.

Риск развития инфекций: на сегодняшний день у пациентов, получавших препараты железа внутривенно для лечения анемии, ассоциированной с онкологическими заболеваниями, повышения риска развития инфекций не отмечено.

У пациентов с почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе: показано снижение частоты госпитализаций, связанных с инфекциями (относительный риск 0,54,  $P < 0,001$ ), и смертности (относительный риск = 0,61,  $P = 0,08$ ), по сравнению с общей популяцией. Несмотря на это, следует избегать назначения в/в препаратов железа у больных с активным инфекционным процессом.

**Таблица 1. Дозы и модификация доз препаратов эритропозитинов у взрослых онкологических больных, получающих химиотерапию.**

|                                                            | ЭПО альфа*                                                                                                        | ЭПО бета*                                           | Дарбэпозитин альфа*                                 |
|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Начальная доза                                             | 150 МЕ/кг × 3 р/нед.<br>40000 МЕ × 1 р/нед.                                                                       | 30000 МЕ × 1 р/нед.                                 | 2,25 мкг/кг × 1 р/нед.<br>500 мкг × 1 р/3 нед.      |
| Снижение дозы при достижении целевого уровня гемоглобина** | 25-50% дозы                                                                                                       | 25-50% дозы                                         | 25-50% дозы                                         |
| Остановка в назначении                                     | Нб более 130 г/л –<br>остановка до менее<br>120 г/л                                                               | Нб более 130 г/л –<br>остановка до менее<br>120 г/л | Нб более 130 г/л –<br>остановка до менее<br>120 г/л |
| Отмена препарата                                           | После окончания химиотерапии или если нет ответа после 8 нед. лечения (сохраняется потребность в гемотрансфузиях) |                                                     |                                                     |

\* Все эритропозитины вводятся подкожно.

\*\* Достижение уровня гемоглобина 120 г/л или увеличение уровня гемоглобина более чем на 20 г/л за 2 недели.

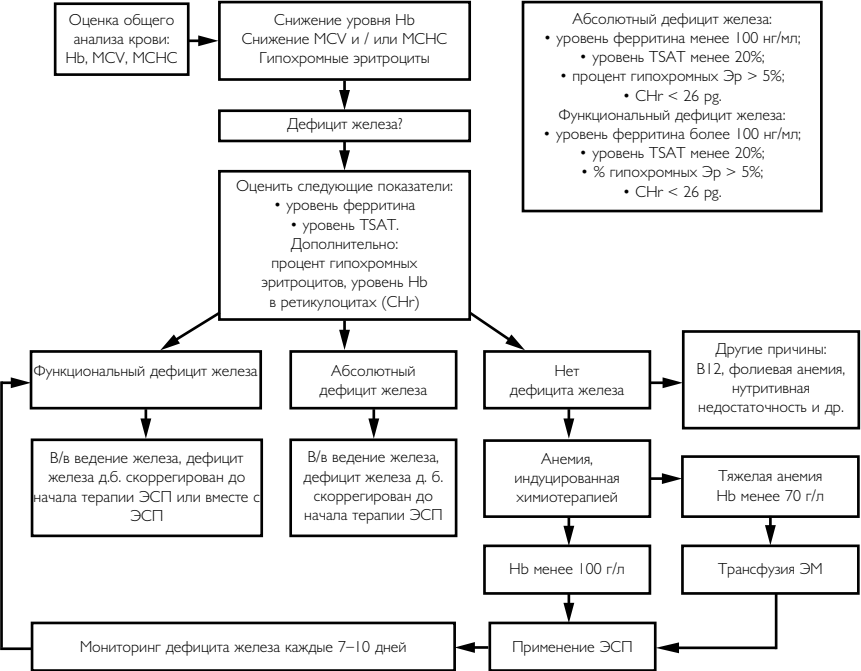
**Таблица 2. Дозировка и кратность назначения препаратов железа для в/в введения.**

| Препарат                           | Железа III гидроксид декстран I                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Наименование производителя, страна | Фармакосмос А/С, Дания                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                    | Внутривенные капельные инфузии.<br>Внутривенные инъекции.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Способ применения                  | <b>Внутривенная инъекция</b><br>100-200 мг 2-3 раза в неделю в зависимости от содержания гемоглобина.<br><b>Внутривенная капельная инфузия</b><br>20 мг железа/кг массы тела. Если общая необходимая доза превышает максимум допустимой суточной дозы, введение должно проводиться в несколько приемов.<br>Минимальное время введения – 4-6 часов.<br>Суммарная доза рассчитывается индивидуально в соответствии с общим дефицитом железа по формуле Ганзони <sup>2</sup> . |
| Необходимость введения тест-дозы   | Да<br>25 мг или 0,5 мл препарата вводится медленной в/в инъекцией в течение 1-2 минут. При отсутствии нежелательных реакций в течение 15 минут можно продолжить введение оставшейся дозы препарата.                                                                                                                                                                                                                                                                         |

- <sup>1</sup> Препараты железа не должны вводиться в дни введения противоопухолевых препаратов.
- <sup>2</sup> Формула Ганзони: Кумулятивный дефицит железа (мг) = масса тела [кг] × (целевой Hb\* – текущий Hb) [г/дл] \*\* × 2,4\*\*\* + содержание депонированного железа [мг] \*\*\*\*.
- \* Целевой уровень Hb у человека с массой тела < 35 кг = 13 г/дл.  
Целевой уровень Hb у человека с массой тела ≥ 35 кг = 15 г/дл.
- \*\* Для перевода Hb [ммоль] в Hb [г/дл] необходимо умножить Hb [ммоль] на коэффициент 1,61 145.
- \*\*\* Коэффициент 2,4 = 0,0034 × 0,07 × 10000;  
0,0034: содержание железа в гемоглобине ≈ 0,34%;  
0,07: масса крови ≈ 7% массы тела;  
10000: коэффициент 1 г/дл = 10000 мг/л.
- \*\*\*\* Депо железа у человека с массой тела < 35 кг = 15 мг/кг массы тела.  
Депо железа у человека с массой тела ≥ 35 кг = 500 мг.

| Железа III гидроксид сахарозный комплекс <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                          | Железа карбоксималтозат <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Риверо П.Л. и Сиа С.А., Аргентина<br>2. ЗАО «ФармФирма «Сотекс»<br>3. Вифор (Интернэшнл) Инк. Швейцария                                                                                                                                                                                                                     | Вифор (Интернэшнл) Инк. Швейцария                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| В/в струйно или капельно при строгом соблюдении скорости введения препарата                                                                                                                                                                                                                                                    | В/в струйно или капельно                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Струйное введение</b><br>200 мг железа 3 раза в неделю<br><b>Капельное введение</b><br>7 мг железа/кг массы тела, в однократной дозе не более 500 мг железа<br>Минимальное время введения – 3,5 часа<br>Суммарная доза рассчитывается индивидуально в соответствии с общим дефицитом железа по формуле Ганзони <sup>2</sup> | <b>Струйное введение</b><br>200 мг железа 3 раза в неделю<br><b>Капельное введение</b><br>20 мл максимального железа/кг массы тела в максимальной однократной дозе до 1000 мг железа<br>Минимальное время введения – 15 минут<br>Суммарная доза рассчитывается индивидуально в соответствии с общим дефицитом железа по формуле Ганзони <sup>2</sup> |
| Да                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Нет                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| В/в инъекция 20 мг для взрослых и детей с весом более 14 кг, для детей весом менее 14 кг тест-доза – 1,5 мг/кг в течение 1-2 минут (ожидание 15 мин, при отсутствии НЯ возможно полное введение дозы с рекомендованной скоростью)                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

**Рисунок 1. Алгоритм лечения анемии у онкологических больных.**



# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ТОШНОТЫ И РВОТЫ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

**Цитирование:** Снеговой А. В., Абрамов М. Е., Булавина И. С., Бяхов М. Ю., Владимирова Л. Ю., Возный Э. К., Казанцева М. В. и соавт. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4, спецвыпуск. – С. 327–337.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2015-4s-327-337

**Ключевые слова:** поддерживающая терапия, антиэметики, тошнота и рвота при химиотерапии, профилактика тошноты и рвоты.

Тошнота и рвота являются одним из наиболее частых побочных эффектов химиотерапии (ХТ) и существенно ухудшают качество жизни больных. В настоящее время действуют различные рекомендации по профилактике и лечению эметических реакций при проведении цитотоксической терапии. Группа российских экспертов разработала данные рекомендации с учетом рекомендаций Международной ассоциации по поддерживающей терапии при раке (MASCC), Европейского общества по медицинской онкологии (ESMO), Национальной сети по распространению подробных знаний о раке (NCCN), Американского общества по клинической онкологии (ASCO) и с учетом зарегистрированных на территории Российской Федерации антиэметических препаратов.

## ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

- Определить эметогенный потенциал назначенного режима ХТ.
- Назначить профилактическую терапию, исходя из эметогенности режима ХТ.
- Назначить лечение в случае развития тошноты и рвоты на фоне профилактической терапии.
- Внести изменения в профилактическую терапию тошноты/рвоты на последующих циклах ХТ.

### Эметогенный потенциал противоопухолевого препарата

Под уровнем эметогенности понимается риск развития рвоты у больных, получающих тот или иной цитостатик в монорежиме без противорвотной терапии. Например, высокий уровень эметогенности означает, что после введения препарата рвота будет развиваться

более чем у 90% больных. Классификация противоопухолевых препаратов в зависимости от уровня эметогенности по рекомендациям MASCC/ESMO представлена в табл. 1.

**Таблица 1. Эметогенный потенциал противоопухолевых препаратов (в монорежиме). Рекомендации MASCC/ESMO 2010 г.**

| Уровень эметогенности                 | Противоопухолевые препараты для внутривенного введения                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Противоопухолевые препараты для приема per os                                                                           |
|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Высокий (рвота у 90% больных и более) | Цисплатин<br>Мехлорэтамин<br>Стрептозоцин<br>Циклофосфан $\geq 1500$ мг/м <sup>2</sup><br>Кармустин (BCNU)<br>Дакарбазин<br>Схема AC:<br>Эпирубицин 100 мг/м <sup>2</sup> или<br>доксорубицин 60 мг/м <sup>2</sup><br>+<br>циклофосфамид 600 мг/м <sup>2</sup>                                                                                | Гексаметилмеламин<br>Прокарбазин                                                                                        |
| Умеренный (рвота у 30-90% больных)    | Оксалиплатин<br>Цитарабин $> 1$ г/м <sup>2</sup><br>Карбоплатин<br>Ифосфамид<br>Циклофосфамид $< 1500$ мг/м <sup>2</sup><br>Доксорубицин<br>Даунорубицин<br>Эпирубицин<br>Идарубицин<br>Иринотекан<br>Азацитидин<br>Бендамустиин<br>Клофарабин<br>Алемузумаб*                                                                                 | Циклофосфамид<br>Темозоломид<br>Винорельбин<br>Иматиниб                                                                 |
| Низкий (рвота у 10-30%)               | Паклитаксел<br>Доцетаксел<br>Митоксантрон<br>Доксорубицин липосомальный<br>Иксабепилон<br>Топотекан<br>Этопозид<br>Пеметрексед<br>Метотрексат<br>Митомицин<br>Гемцитабин<br>Цитарабин $\leq 1000$ мг/м <sup>2</sup><br>5-фторурацил<br>Темсиролимуc*<br>Бортезомиб* (Вилкейд)<br>Цетуксимаб*<br>Трастузумаб*<br>Панитумумаб*<br>Катумаксумаб* | Капецитабин<br>Тегафур<br>Флюдарабин<br>Этопозид<br>Сунитиниб*<br>Эверолимуc*<br>Лапатиниб*<br>Леналидомид<br>Талидомид |



| Уровень эметогенности                       | Противоопухолевые препараты для внутривенного введения                                                                  | Противоопухолевые препараты для приема per os                                                                                |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Минимальный (рвота менее чем у 10% больных) | Блеомизин<br>Бусульфан<br>2-хлордеоксиаденозин<br>Флюдарабин<br>Винбластин<br>Винкристин<br>Винорельбин<br>Бевацизумаб* | Хлорамбуцил<br>Гидроксиуреа<br>L-фенилаланин мустард<br>6-тиогуанин<br>Метотрексат<br>Гефитиниб*<br>Эрлотиниб*<br>Сорафениб* |

\* Таргетные препараты

Эметогенный потенциал препаратов для внутривенного введения определяется, как правило, для режима однократного введения, то есть определяется эметогенность разовой дозы. В основу эметогенной классификации таблетированных препаратов положен учет эметогенности полного курса лечения.

Эметогенность комбинированного режима химиотерапии определяется, как правило, препаратом, обладающим наибольшим эметогенным потенциалом. Это положение является абсолютно верным для режимов, включающих высокоэметогенные цитостатики. Комбинация среднеэметогенных цитостатиков может повышать эметогенность режима в целом. Современные рекомендации MASCC/ESMO и NCCN относят комбинацию антрациклинов с циклофосфаном к высокоэметогенной химиотерапии.

## ТИПЫ ТОШНОТЫ И РВОТЫ

По срокам и механизму развития выделяют 3 основных типа тошноты и рвоты, вызванной цитостатиками: острую, отсроченную и условно-рефлекторную (anticipatory – переводят также как «предшествующую», «преждевременную», «рвоту ожидания»), дополнительно выделяют неконтролируемую (breakthrough – «прорывную») и рефрактерную.

**Острая рвота** развивается в первые 24 ч после химиотерапии, отличается высокой интенсивностью, редко сопровождается тошнотой.

**Отсроченная рвота** развивается на 2-5 сутки после начала химиотерапии, менее интенсивна, чем острая, и, как правило, сопровождается постоянной тошнотой. Механизмы развития остаются неясными. Ведущая роль отводится субстанции P, серотонин имеет меньшее значение.

**Условно-рефлекторная рвота** представляет собой классический условный рефлекс на химиотерапию и/или сопутствующие ей манипуляции и окружающую обстановку. Формируется в тех случаях, когда противоопухолевая терапия сопровождается тошнотой и рвотой. Риск ее развития увеличивается пропорционально числу проведенных курсов и может сохраняться в течение длительного времени после окончания химиотерапии. Ведущую роль в формировании условного рефлекса

играет многодневная умеренная или тяжелая тошнота. Лучшим методом профилактики условно-рефлекторной тошноты и рвоты является адекватная антиэметическая защита пациента уже с первого курса химиотерапии.

**Неконтролируемые** (breakthrough – «прорывные») **тошнота и рвота** развиваются на фоне адекватной антиэметической профилактики и требуют дополнительной коррекции.

**Рефрактерная рвота** возникает на последующих циклах химиотерапии при неэффективности противорвотной профилактики и/или препаратов резерва на предыдущих курсах лечения.

## ЛЕЧЕНИЕ

### Противорвотные препараты

Антагонисты 5-НТЗ-рецепторов являются эффективными антиэметиками для профилактики острой тошноты и рвоты. Препараты обладают низкой токсичностью, включающей, главным образом, головную боль, запоры, реже наблюдаются диарея, головокружение, гипо- или гипертензия, преходящее нарушение зрения, слабость. В России зарегистрированы и успешно используются 4 представителя данной группы: ондансетрон, гранисетрон, трописетрон, палоносетрон. В контролируемых исследованиях палоносетрон показал преимущество по эффективности и безопасности по сравнению с другими 5-НТЗ-антагонистами, что обусловлено его отличительным механизмом действия.

Применения препаратов первого поколения 5-НТЗ-антагонистов следует избегать у пациентов с врожденным удлинением QT синдромом. Исключение составляет палоносетрон, который не оказывает влияния на параметры ЭКГ (интервал QTc). Рекомендуется мониторинг ЭКГ у больных с признаками кардиальных нарушений, включая сердечную недостаточность, брадиаритмию. Также необходимо оценить показатели калия и магния и провести симптоматическую терапию в случае клинически значимых отклонений.

В настоящее время результаты проведенных сравнительных исследований позволяют рекомендовать внутривенный или пероральный прием 5-НТЗ-антагонистов за 30 мин до введения цитостатиков для профилактики тошноты и рвоты как при высокоэметогенной химиотерапии (ВЭХТ), так и при среднеэметогенной химиотерапии (СЭХТ).

### Кортикостероиды

Механизм противорвотного действия кортикостероидов неизвестен, хотя они давно и эффективно используются для профилактики острых и отсроченных эметических реакций.

Дексаметазон не назначают дополнительно при проведении режимов ХТ, уже содержащих дексаметазон. Дексаметазон противопоказан при терапии интерлейкином-2 и интерферонами.

### **Антагонисты нейрокининовых рецепторов-1 (NK1)**

Первым представителем нового класса антиэметиков, внедренным в клиническую практику, является селективный блокатор рецепторов NK1 апрепитант (Эменд). Препарат выпускается в форме желатиновых капсул, биодоступность которых составляет 60-65%, не зависит от приема пищи, максимальная концентрация в плазме наблюдается через 4 ч, период полувыведения – 9-13 ч.

- Фосапрепитант (Эменд для внутривенного введения) – лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 150 мг. Активным метаболитом фосапрепитанта является апрепитант.
- Апрепитант, как и другие представители этого класса препаратов, является умеренным ингибитором и индуктором CYP3A4, что необходимо учитывать при одновременном использовании препаратов, метаболизирующихся этой же системой (например, апрепитант снижает эффективность гормональных контрацептивов, в связи с чем необходимо использование альтернативных методов контрацепции). Апрепитант практически не влияет на фармакокинетику 5-HT<sub>3</sub>-антагонистов, но повышает концентрацию кортикостероидов. В комбинации с апрепитантом доза дексаметазона должна быть снижена приблизительно на 50%.

При назначении апрепитанта/фосапрепитанта у пациентов, получающих анти-витамины К (варфарин), необходимо дополнительно, до 2 раз в неделю, контролировать уровень МНО (международного нормализованного отношения) в связи с влиянием апрепитанта/фосапрепитанта на активность цитохромов.

Апрепитант назначается в дозе 125 мг в 1-й день за 1 ч до введения цитостатиков (в сочетании с антагонистом 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов и дексаметазоном) и в дозе 80 мг во 2-й и 3-й дни цикла ВЭХТ.

Фосапрепитант назначается в дозе 150 мг применяют в 1-й день химиотерапии в виде внутривенной инфузии продолжительностью от 20-30 минут примерно за 30 минут до введения цитостатиков.

### **Блокаторы рецепторов допамина**

Подразделяются на замещенные бензамиды (метоклопрамид, итоприд), фенотиазины (хлорпромазин или аминазин, прометазин, метопемазин), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол).

Бензамиды используются как антиэметики при отсроченной тошноте, рвоте и как препараты резерва для купирования неконтролируемой и рефрактерной рвоты.

Бензодиазепины (диазепам, лоразепам, альпразолам) используются в комбинированных режимах для усиления противорвотного эффекта других препаратов, профилактики условно-рефлекторной рвоты благодаря их седативным и анксиолитическим свойствам, а также в комплексной терапии неконтролируемой и рефрактерной рвоты.

## ПРИНЦИПЫ СОВРЕМЕННОЙ ПРОТИВОРВОТНОЙ ТЕРАПИИ

- Обязательность проведения, начиная с первого курса химиотерапии.
- Введение антиэметиков до начала введения первого цитостатика.
- Применение наиболее эффективных стандартных противорвотных комбинаций.
- Применение каждого антиэметика, входящего в комбинацию, в адекватных дозах.
- Соблюдение адекватной продолжительности противорвотной терапии.
- Соблюдение необходимых для сохранения эффективной концентрации интервалов между приемами антиэметиков.

Критерием эффективности противорвотной терапии является полное отсутствие (полный контроль) рвоты и тошноты в течение 24 ч (период развития острой рвоты) с момента введения противоопухолевых препаратов.

Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты при высокоэметогенной однократной химиотерапии.

В настоящее время наиболее эффективной антиэметической комбинацией является комбинация противорвотных препаратов, включающая антагонист NK1-рецепторов + антагонист рецепторов серотонина (5-HT3) + дексаметазон. Добавление бензодиазепинов и блокаторов H2-рецепторов гистамина или ингибиторов протонной помпы проводится по показаниям на усмотрение лечащего врача (см. табл. 2).

**Таблица 2. Профилактика рвоты и тошноты при однократной высокоэметогенной химиотерапии.**

| Группа                   | Препарат       | День 1                                                                   | День 2                      | День 3                               | День 4                                            |
|--------------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Блокаторы NK1-рецепторов | Апрепитант или | 125 мг внутрь<br>1 раз в день<br>за 60 мин до ХТ                         | 80 мг внутрь<br>1 раз утром | 80 мг внутрь<br>1 раз утром          | —                                                 |
|                          | фосапрепитант  | 150 мг<br>в/в капельно<br>(однократно)<br>за 30 минут до<br>химиотерапии | —                           | —                                    | —                                                 |
| Глюкокортикоид           | Дексаметазон   | 12 мг внутривенно 1 раз за 30-60 минут до ХТ                             | 8 мг внутрь<br>1 раз в день | 8 мг внутрь<br>1 или 2** раза в день | 8 мг внутрь<br>1 или 2** раза в день,<br>± 5 день |

| Группа                                                     | Препарат                                                     | День 1                                                                                                                                                                                                 | День 2 | День 3 | День 4 |
|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------|--------|
| Блокатор 5-HT <sub>3</sub> -рецепторов                     | Ондансетрон<br>Гранисетрон<br>Трописетрон<br>Палоносетрон*** | 8 мг в/в или 8-16 мг* внутрь за 30-60 минут до ХТ<br>1-3 мг в/в или 2 мг внутрь за 30-60 минут до ХТ<br>5 мг в/в или внутрь за 30-60 минут до ХТ<br>0,25 мг в/в или 0,5 мг внутрь за 30-60 минут до ХТ |        |        |        |
| ± Бензодиазепины                                           | Лорезапам                                                    | 0,5-2,0 мг внутрь или внутривенно каждые 4-6 ч                                                                                                                                                         |        |        |        |
| ± H <sub>2</sub> -блокаторы или ингибиторы протонной помпы |                                                              |                                                                                                                                                                                                        |        |        |        |

\* Рекомендованной дозой ондансетрона для пациентов моложе 60 лет является 8 мг внутривенно и 16 мг перорально (в контролируемых исследованиях 8 мг п/о x 2 раза в сутки). У пациентов старше 60 лет рекомендованная доза ондансетрона – 8 мг внутривенно и 8 мг перорально.

\*\* При использовании фосапрепитанта доза дексаметазона в 3-й, 4-й, 5-й дни составляет 8 мг внутрь 2 раза в день.

\*\*\* Рандомизированные исследования показали, что на фоне применения палоносетрона доза дексаметазона может быть уменьшена до 8 мг в 1-й день профилактики и не использоваться во 2-й и 3-й дни.

### Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты при среднеэметогенной однодневной химиотерапии

Профилактика тошноты и рвоты, возникающей при проведении химиотерапии со средним эметогенным потенциалом, должна начинаться до начала химиотерапии и проводиться не менее 3 дней после проведения химиотерапии (см. табл. 3).

При использовании комбинации на основе антрациклинов и циклофосфана (режим АС) для предотвращения острой и отсроченной рвоты должна быть использована терапия, включающая антагонист NK<sub>1</sub>-рецепторов + антагонист рецепторов серотонина (5-HT<sub>3</sub>) + дексаметазон как при высокоэметогенной химиотерапии (см. табл. 2). При некоторых среднеэметогенных режимах (ВЕР – блеомицин, эпопозид и цисплатин, XELOX – оксалиплатин, капецитабин и режимы, включающие карбоплатин) рекомендовано назначение апрепитанта/фосапрепитанта в комбинации с 5-HT<sub>3</sub>-антагонистом и дексаметазоном для профилактики острой и отсроченной тошноты и рвоты (см. табл. 2).

**Таблица 3. Профилактика рвоты и тошноты при среднеэметогенной однодневной химиотерапии.**

| Группа                                                     | Препарат                                                    | День 1                                                                                                                                                                                               | День 2      | День 3      |
|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|
| Глюкокортикоид                                             | Дексаметазон                                                | 8-12 мг внутривенно или внутрь за 30-60 минут до ХТ                                                                                                                                                  | 8 мг внутрь | 8 мг внутрь |
| Блокатор 5-HT <sub>3</sub> -рецепторов                     | Ондансетрон<br>Гранисетрон<br>Трописетрон<br>Палоносетрон** | 8 мг в/в или 8-16 мг* внутрь за 30-60 минут до ХТ<br>1 мг в/в или 2 мг внутрь за 30-60 минут до ХТ<br>5 мг в/в или внутрь за 30-60 минут до ХТ<br>0,25 мг в/в или 0,5 мг внутрь за 30-60 минут до ХТ |             |             |
| ± Бензодиазепины                                           | Лорезапам                                                   | 0,5-2,0 мг внутрь или внутривенно каждые 4-6 ч                                                                                                                                                       |             |             |
| ± H <sub>2</sub> -блокаторы или ингибиторы протонной помпы |                                                             |                                                                                                                                                                                                      |             |             |

\* Рекомендованной дозой ондансетрона для пациентов моложе 60 лет является 8 мг внутривенно или 16 мг перорально (в контролируемых исследованиях 8 мг п/о × 2 раза в сутки). У пациентов старше 60 лет рекомендованная доза ондансетрона – 8 мг внутривенно или 8 мг перорально.

\*\* Рандомизированные исследования показали, что на фоне применения палонсетрона доза дексаметазона может быть уменьшена до 8 мг в 1-й день профилактики и не использоваться во 2-й и 3-й дни.

### **Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты при низкоэметогенной однодневной химиотерапии**

- Дексаметазон 8 мг внутрь или внутривенно в день 1, или:
- 5-НТЗ-блокатор внутрь, в свечах или внутривенно однократно за 30-60 мин до ХТ, или:
- метоклопрамид 10-40 мг внутрь или внутривенно за 30-60 мин до ХТ.

### **Профилактика тошноты и рвоты при минимально эметогенной однодневной химиотерапии**

Профилактика не требуется.

### **Профилактика тошноты и рвоты при многодневной химиотерапии с высоким риском эметогенности**

У пациентов, получающих многодневную химиотерапию, граница между острой и отсроченной тошнотой и рвотой стирается, перекрываются острый и отсроченный периоды, при этом имеет значение как индивидуальная эметогенность цитостатиков, так и их сочетания. Риск развития отсроченных эметических реакций зависит как от эметогенности режима, так и от эметогенного потенциала последнего введенного цитостатика. Поэтому профилактика тошноты и рвоты должна проводиться с 1-го дня цикла ХТ и еще в течение 2-3 дней после ее окончания. Антиэметики назначают ежедневно на основе эметогенного потенциала цитостатиков, вводимых в тот или иной день. Выбор противорвотной комбинации осуществляется на основе препарата, обладающего наибольшей эметогенностью.

- Антагонист 5-НТЗ-рецепторов должен быть назначен до первого введения средне- или высокоэметогенного препарата. По данным клинических исследований, при многодневных курсах химиотерапии возможно введение палонсетрона через день, то есть рекомендуемая доза составляет 0,25 мг в 1-й, 3-й, 5-й дни химиотерапии.
- Дексаметазон должен быть назначен в 1-й день для средне- и высокоэметогенных препаратов внутрь или внутривенно, затем в течение 2-3 дней после окончания ХТ. Дексаметазон не добавляют к режимам, уже содержащим дексаметазон.

- Апрепитант может быть назначен при высокоэметогенной многодневной химиотерапии с высоким риском развития отсроченной тошноты и рвоты в дозе 125 мг в день 1 и 80 мг в дни 2-5.

### **Терапия неконтролируемой (breakthrough) тошноты и рвоты**

При возникновении неконтролируемой тошноты и рвоты несмотря на плановое назначение стандартной для эметогенности данного режима химиотерапии анти-эметической схемы, необходимо:

1. Исключить причины, не связанные непосредственно с назначением цитостатиков:
  - обструкция или парез (винкристин) кишечника;
  - метастазы в головной мозг;
  - гиперкальциемия, гипонатриемия, гипергликемия;
  - уремия;
  - назначение опиатов;
  - психофизиологические (рвота ожидания).

В случае их исключения перевести пациента на схему профилактики для более высокоэметогенного потенциала: с низкоэметогенного на среднеэметогенный и со среднеэметогенного на высокоэметогенный.

2. При возникновении неконтролируемой тошноты и рвоты на фоне стандартных противорвотных схем (без использования апрепитанта или фосапрепитанта) необходимо при последующих курсах ввести в противорвотный режим апрепитант или фосапрепитант.
3. При возникновении неконтролируемой тошноты и рвоты на фоне 3-компонентной противорвотной схемы стандартного подхода нет.

Можно:

1. Добавить к назначенному режиму один из препаратов иного класса из резервного списка:
  - бензодиазепины (лоразепам по 0,5-2 мг каждые 4-6 ч);
  - D2-блокаторы (метоклопрамид по 20 мг каждые 6 ч);
  - фенотиазины (аминазин 25 мг x 4 раза в сутки);
  - бутирофеноны (галоперидол 1-2 мг каждые 4-6 ч).
2. В связи с тем, что антагонисты 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов имеют различный метаболизм в печени, у ряда пациентов с так называемым сверхбыстрым метаболическим фенотипом может наблюдаться ускоренное выведение трописетрона из организма, а следовательно – развитие неконтролируемой или рефрактерной рвоты. В данной ситуации целесообразна смена 5-HT<sub>3</sub>-блокатора другим представителем данного класса препаратов:
  - палонсетрон 0,5 мг внутрь или 0,25 мг внутривенно в день;
  - ондансетрон 24 мг внутрь или внутривенно в день;
  - гранисетрон 2 мг внутрь или 1 мг внутривенно в день.

3. Назначать антиэметики строго по часам, а не при появлении тошноты или рвоты.
4. Предпочтительным путем введения препаратов является парентеральный либо в ректальных свечах.
5. Гидратация, коррекция электролитов.
6. При диспепсии добавить H<sub>2</sub>-блокаторы или блокаторы протонной помпы. Если тошнота/рвота контролируется – следует продолжать терапию, если не контролируется – проанализировать дозы препаратов и назначить другую комбинацию препаратов.

### Профилактика условно-рефлекторной рвоты

- Применение оптимальной профилактики тошноты и рвоты при каждом цикле ХТ.
- Лоразепам по 0,5-2 мг на ночь накануне и утром перед химиотерапией.
- Психотерапия, гипноз, акупунктура, арт-терапия.

### Профилактика тошноты и рвоты, возникающей при проведении лучевой терапии

- **Высокоэметогенная лучевая терапия** (тотальное облучение всего тела, тотальное облучение лимфоузлов).
  - Антагонисты 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов:
  - палонсетрон 0,5 мг внутрь или 0,25 мг внутривенно в день, либо:
  - ондансетрон 16-24 мг внутрь, или внутривенно, или внутримышечно, или ректально, либо:
  - гранисетрон 2 мг внутрь или 1-3 мг внутривенно или внутримышечно, либо:
  - трописетрон 5 мг внутрь или внутривенно, или внутримышечно.
  - Дексаметазон 4 мг внутрь или внутривенно, или внутримышечно.Препараты применяют за 30-60 мин до облучения.
- **Среднеэметогенная лучевая терапия** (на область верхней части живота, верхней части туловища, НВИ).
  - Антагонисты 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов:
  - палонсетрон 0,5 мг внутрь или 0,25 мг внутривенно в день, либо:
  - ондансетрон 16-24 мг внутрь, или внутривенно, или внутримышечно, или ректально, либо:
  - гранисетрон 2 мг внутрь или 1-3 мг внутривенно или внутримышечно, либо:
  - трописетрон 5 мг внутрь или внутривенно, или внутримышечно.
  - Дексаметазон 4 мг внутрь или внутривенно, или внутримышечно.Препараты применяют за 30-60 мин до облучения.
- **Низкоэметогенная** (облучение головного мозга, краниоспинальное облучение, облучение области головы – шеи, нижней части грудной клетки, таза) **и мини-**



**мально эметогенная** (области молочных желез, конечностей) **лучевая терапия.**

У данной группы пациентов профилактика тошноты и рвоты не требуется. В случае если они начинают испытывать чувство тошноты и рвоты, можно назначить:

- ондансетрон 16 мг внутрь или внутривенно, или внутримышечно. или ректально, либо:
- гранисетрон 2 мг внутрь или 1-3 мг внутривенно или внутримышечно, либо:
- трописетрон 5 мг внутрь или внутривенно, или внутримышечно.

Препараты применяют за 30-60 мин до облучения.

### **Химиотерапия + лучевая терапия**

При осуществлении лучевого воздействия на фоне химиотерапии схема антиэметической профилактики рекомендуется по максимально эметогенному воздействию (по зоне лучевой нагрузки или по цитостатику), но может быть поднята на одну ступень при наличии трех или более факторов риска (женский пол, прием алкоголя, страх перед лечением, возраст моложе 55 лет и тошнота и рвота в анамнезе).

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ОСТЕОМОДИФИЦИРУЮЩИХ АГЕНТОВ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАЗАМИ В КОСТИ

**Цитирование:** Снеговой А. В., Алексеев Б. Я., Гарин А. М., Горбунова В. А., Мусаев Э. Р., Манзюк Л. В. и соавт. Практические рекомендации по применению остеомодифицирующих агентов у пациентов с метастазами в кости // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4, спецвыпуск. – С. 338–341.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2015-4s-338-341

**Ключевые слова:** поддерживающая терапия, метастазы в кости, бисфосфонаты, деносуаб.

Остеомодифицирующие агенты (ОМА) используются у пациентов с метастазами в кости злокачественных опухолей для профилактики и лечения костных осложнений.

К остеомодифицирующим агентам относятся:

- бисфосфонаты;
- моноклональные антитела (ингибиторы RANK-лиганда).

## ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- ОМА применяются только при наличии костных метастазов (остеолитических, остеобластических или смешанных) по данным остеосцинтиграфии, которые обязательно должны быть подтверждены результатами рентгенографии, компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ);
- терапию остеомодифицирующими агентами следует начинать сразу же после выявления метастазов в костях, даже при отсутствии клинических симптомов;
- ОМА не рекомендуется использовать у пациентов с метастазами в других органах при отсутствии метастазов в кости.

**Клодроновая кислота**

Применяется при остеолитических метастазах в кости рака молочной железы, дозировка препарата зависит от выраженности болевого синдрома. Стандартная суточная доза составляет 1600 мг; принимается внутрь натошак.

**Ибандроновая кислота, азотсодержащий бисфосфонат**

Вводится по 6 мг внутривенно капельно в течение не менее 15 мин один раз в 3-4 недели. При приеме внутрь рекомендуется доза 50 мг один раз в день не менее, чем за 30 мин до первого приема пищи, применяется ежедневно.

**Памидроновая кислота, азотсодержащий бисфосфонат**

Вводится по 90 мг в виде 2-4-часовой внутривенной инфузии в 500 мл 5%-ного раствора декстрозы или изотонического раствора NaCl.

**Золедроновая кислота, наиболее активный бисфосфонат, содержит два атома азота**

Препарат вводится по 4 мг в 100 мл раствора для инфузий, не содержащего кальций, длительность инфузии не менее 15 минут. Интервалы между введениями – 3-4 недели.

**После 9-12 месяцев ежемесячного применения золедроновой кислоты в дозе 4 мг дальнейшее назначение возможно 1 раз в 3 месяца в прежней дозе 4 мг.**

**Деносумаб (моноклональное антитело)**

Препарат вводится по 120 мг подкожно один раз в 4 недели в область бедра, плеча или живота при метастазах в кости солидных опухолей. Пациентам с почечной недостаточностью не требуется коррекции режима дозирования препарата.

Деносумаб в первую очередь следует назначать пациентам:

- с нарушением функции почек по клиренсу креатинина;
- с наличием болевого синдрома;
- с множественными метастазами (> 2) солидных опухолей;
- с преимущественным поражением осевого скелета (позвоночник, кости таза);
- с существующей угрозой патологического перелома;
- при отсутствии адекватного венозного доступа.

Критерии перевода пациентов с терапии бисфосфонатами на терапию деносумабом:

- невозможность назначения или продолжения терапии бисфосфонатами из-за нарушения функции почек;
- неэффективность терапии бисфосфонатами (возникновение новых множественных костных осложнений, усугубление болевого синдрома и пр.).

**Использование ОМА при нарушении функции почек полностью не изучено.**

- При клиренсе креатинина > 60 мл/мин доза, время инфузии, интервал между введениями для деносуаба, памидроната, золедроновой кислоты не изменяется.
- Введение золедроновой кислоты при клиренсе креатинина ≥ 30 и < 60 мл/мин проводится согласно следующим рекомендациям (см. табл.).

**Таблица. Рекомендуемые дозы золедроновой кислоты у пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции почек.**

| Исходное значение клиренса креатинина<br>(мл/мин) | Рекомендуемая доза золедроновой кислоты<br>(мг) |
|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| > 60                                              | 4.0                                             |
| 50-60                                             | 3.5                                             |
| 40-49                                             | 3.3                                             |
| 30-39                                             | 3.0                                             |

- Перед каждым введением золедроновой кислоты и памидроната необходим контроль уровня креатинина. При клиренсе креатинина ≤ 30 мл/мин эти препараты не вводятся.
- Перед инфузией золедроновой кислоты следует убедиться в адекватной гидратации пациента. При необходимости рекомендуется введение физиологического раствора NaCl перед инфузией, параллельно с ней или после нее. Следует избегать гипергидратации пациента из-за риска возникновения осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.
- Применение ОМА требует регулярного контроля уровня кальция, электролитов, фосфата, магния и гематокрита/гемоглобина для коррекции их в случае снижения. Четких рекомендаций по частоте мониторинга на сегодняшний день не существует.
- Не оценивался риск гипокальциемии при лечении деносуабом у пациентов с клиренсом креатинина < 30 мл/мин или находящихся на диализе. В связи с этим необходим мониторинг уровня кальция при низком уровне клиренса креатинина.

**ОСЛОЖНЕНИЯ**

**Роль ОМА при болях, связанных с костными метастазами**

Применение ОМА с целью купирования болевого синдрома должно начинаться как можно раньше и может сочетаться с одновременным использованием нестероидных противовоспалительных препаратов, опиоидных и неопиоидных анальгетиков, кортикостероидов.

### **Применение витамина D и препаратов кальция**

С целью профилактики гипокальциемии и поддержания минеральной плотности кости на фоне терапии ОМА рекомендовано назначать кальций 500 мг в сутки и витамин D 400 ME в сутки.

### **Использование биохимических маркеров**

Биохимические маркеры костного метаболизма не используются в повседневной клинической практике для мониторинга эффективности лечения.

Основой успешного лечения метастазов в кости является эффективная противоопухолевая лекарственная терапия (химио-, гормоно- или таргетная) в комбинации с хирургическими и/или лучевыми методами. ОМА являются средством поддерживающей терапии и должны назначаться в дополнение к основному лечению.

### **Остеонекроз нижней челюсти**

Остеонекроз нижней челюсти – серьезное побочное явление, связанное с терапией ОМА. Всем пациентам перед началом лечения проводится санация ротовой полости. На фоне лечения ОМА больные должны соблюдать правила гигиены ротовой полости, избегать инвазивных стоматологических процедур.

Оптимальная продолжительность лечения ОМА на сегодняшний день окончательно не определена. Считается, что оно должно продолжаться до появления клинически значимых осложнений или существенного ухудшения состояния вследствие прогрессирования болезни. Прогрессирование метастатического процесса в костях не является показанием к отмене остеомодифицирующих агентов.

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НАЗНАЧЕНИЮ КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИХ ФАКТОРОВ С ЦЕЛЬЮ ПРОФИЛАКТИКИ РАЗВИТИЯ ФЕБРИЛЬНОЙ НЕЙТРОПЕНИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

**Цитирование:** Снеговой А. В., Кагония Л. М., Кононенко И. Б., Ларионова В. Б., Лунин В. В., Манзюк Л. В. Практические рекомендации по назначению колониестимулирующих факторов с целью профилактики развития фебрильной нейтропении у онкологических больных // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4, спецвыпуск. – С. 342–349.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2015-4s-342-349

**Ключевые слова:** поддерживающая терапия, нейтропения, фебрильная нейтропения, Г-КСФ, колониестимулирующие факторы.

Фебрильная нейтропения (ФН) – повышение температуры, измеренной в аксилярной области: > 38,0°С на протяжении часа и более при абсолютном числе нейтрофилов крови (ANC) < 0,5 × 10<sup>9</sup>/л (< 500кл/мкл).

## ОСЛОЖНЕНИЯ ФН

По данным ВОЗ, не все курсы стандартной химиотерапии сопровождаются ФН с тяжелыми осложнениями (септический шок, смерть (табл. 1). Однако существуют режимы, для которых риск развития этих осложнений очень высок.

Таблица 1.

| Осложнения                                                                                                                                                                                                          | Распространенность (%)                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Лейкопения IV степени (критерии СТС v.3.0):<br>< 1000/mm <sup>3</sup> или < 1.0 × 10 <sup>9</sup> /L                                                                                                                | 2-28%                                   |
| Лейкопения III-IV степени (критерии СТС v.3.0):<br>инфекции, требующие обязательного назначения<br>антимикробной терапии (антибактериальной<br>и/или противогрибковой), клинического<br>и диагностического контроля | 16% больных с лейкопенией IV степени    |
| Фебрильная нейтропения                                                                                                                                                                                              | 10-57% больных с лейкопенией IV степени |
| Смерть на фоне ФН                                                                                                                                                                                                   | 7% больных с лейкопенией IV степени     |

## ПОСЛЕДСТВИЯ ФЕБРИЛЬНОЙ НЕЙТРОПЕНИИ

### • Риск тяжелой инфекции и смерти

По данным университетского госпиталя John Hopkins, из 41 779 пациентов, госпитализированных по этой причине, риск смерти составил 9,5% (95% [CI]: 9,2%, 9,8%).

### • Экономические затраты на госпитализацию при возникновении инфекции

В США подсчитали прямые медицинские затраты, связанные с госпитализацией по поводу ФН. Одна госпитализация для пациента с ФН обходится от 10 000 до 20 000 долларов, причем эти затраты не включают оплату труда медицинских работников и немедицинские прямые затраты на оплату больничных листов, сиделок. По данным исследования Crawford et al., профилактическое назначение Г-КСФ снижало на 20-25% суммарные затраты на лечение у больных с риском развития ФН более 40%.

### • Нарушения протоколов лечения

Снижение доз химиопрепаратов и отсроченные курсы химиотерапии приводят к ухудшению результатов лечения онкологического заболевания (Bonadonna G. и соавт. продемонстрировали этот факт в ретроспективном анализе 4 крупных исследований, оценивающих отдаленные результаты адъювантной химиотерапии по схеме CMF у пациентов с операбельным раком молочной железы (РМЖ)). Медиана наблюдения была 25,4-28,5 лет. Общая выживаемость пациентов, получивших, по крайней мере, 85% от запланированной дозы, составила 40% (95% CI: 26%, 55%). В случае, когда доза была < 85% от запланированной, тот же показатель снизился до 21% (95% CI: 14%, 26%), а у пациентов с дозой < 65% безрецидивная и общая выживаемость не отличалась от таковой у нелеченых больных).

### Колониестимулирующие факторы роста (Пэгфилграстим, Г-КСФ и ГМ-КСФ)

Согласно рекомендациям по лечению и профилактике фебрильной нейтропении NCCN, ASCO, EORTC, необходимо использовать следующие колониестимулирующие факторы (КСФ): пэгфилграстим (филграстим, соединенный с полиэтиленгликолем), филграстим (негликозилированный Г-КСФ), ленограстим (гликозилированный Г-КСФ).

ГМ-КСФ (саргомостим, молграмостим) для профилактики и лечения фебрильной нейтропении использовать не рекомендуется, так как это сопровождается более высокой частотой побочных эффектов.

Отличие пэгфилграстима от Г-КСФ и ГМ-КСФ: пэгфилграстим – это Г-КСФ пролонгированного действия, который вводится 1 раз на 1 курс химиотерапии. Пролонгированное действие пэгфилграстима обусловлено тем, что этот препарат не выводится с мочой и, соответственно, дольше циркулирует в крови. Клиренс (удаление) пэгфилграстима осуществляется при его связывании с рецепторами нейтрофилов, что делает этот процесс саморегулирующимся: в период нейтропении в крови сохраняются

высокие концентрации пэгфилграстима, обеспечивающие его терапевтическое воздействие, а по мере увеличения числа нейтрофилов его концентрация быстро падает.

Эффективность КСФ в профилактике ФН: подтверждена в крупном метаанализе, включающем обзор исследований, опубликованных до 2009 г. Сравнивались группы пациентов с солидными опухолями и лимфомами, которым проводили различные режимы ХТ с применением первичной профилактики Г-КСФ и без них. Также в ряде испытаний сравнивали различные препараты Г-КСФ между собой. Было проанализировано 25 исследований (в 5 применяли пэгфилграстим, в 10 оценивали филграстим, и 5 проводились с использованием ленограстима). Исследуемые препараты продемонстрировали значимое снижение риска развития ФН:

- для пэгфилграстима относительный риск составил 0,30 (95% CI: 0,14-0,65);
- для филграстима – 0,57 (95% CI: 0,48-0,69);
- для ленограстима – 0,62 (95% CI: 0,44-0,88).

**ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

**Показания для назначения КСФ с целью первичной профилактики ФН:**

- при режимах химиотерапии, сопровождающихся риском развития ФН  $\geq 20\%$  (табл. 2);
- в ситуациях, сопровождающихся высоким риском развития ФН:
  - у пациентов с низким резервом костного мозга (абсолютное число нейтрофилов  $< 1,5 \times 10^9/L$ ), то есть при облучении более 20% костного мозга;
  - у пациентов с вирусом иммунодефицита;
  - у пациентов в возрасте  $\geq 65$  лет, которым назначена химиотерапия с целью излечения (циклофосамид/доксорубицин/винкристин/преднизолон) [CHOP], или у пациентов с агрессивным течением неходжкинской лимфомы, при высокоинтенсивных режимах химиотерапии);
  - для предупреждения редукции дозы цитостатиков, негативно влияющей на выживаемость больного.

**Таблица 2. Режимы химиотерапии с риском ФН более 20%.**

| Диагноз             | Химиотерапевтический режим                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Рак мочевого пузыря | <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>MVAC:</b><ul style="list-style-type: none"><li>– метотрексат 30 мг/м<sup>2</sup> (1-й, 15-й, 22-й дни);</li><li>– винбластин 3 мг/м<sup>2</sup> (1-й или 2-й, 15-й, 22-й дни);</li><li>– доксорубицин 30 мг/м<sup>2</sup> (1-й или 2-й дни);</li><li>– цисплатин 70 мг/м<sup>2</sup> (1-й или 2-й дни).</li></ul></li><li>• <b>ТС:</b><ul style="list-style-type: none"><li>– паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> (1-й день);</li><li>– цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> (1-й день).</li></ul></li></ul> |



| Диагноз                      | Химиотерапевтический режим                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Рак молочной железы          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ТАС:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> (1-й день);</li> <li>– доксорубин 50 мг/м<sup>2</sup> (1-й день);</li> <li>– циклофосфамид 500 мг/м<sup>2</sup> (1-й день).</li> </ul> </li> <li>Высокодозные – уплотненные режимы</li> <li>• <b>АС/Т:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– доксорубин 60 мг/м<sup>2</sup> (1-й день);</li> <li>– циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup> (1-й день);</li> </ul> </li> <li>интервал 14 дней, 4 курса, затем:           <ul style="list-style-type: none"> <li>– паклитаксел 175-275 мг/м<sup>2</sup> (1-й день);</li> </ul> </li> <li>интервал 14 дней, 4 курса.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Рак шейки матки              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ТС:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– паклитаксел 170 мг/м<sup>2</sup>,</li> <li>– цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup>.</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Рак желудка                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>DCF:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– доцетаксел 60 мг/м<sup>2</sup> (1-й день);</li> <li>– цисплатин 60 мг/м<sup>2</sup> (1-й день);</li> <li>– 5ФУ 750 мг/м<sup>2</sup> (инфузия 24 часа) (1-й – 4-й дни).</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Рак головы и шеи             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Паклитаксел, ифосфамид, месна, цисплатин:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> (1-й день);</li> <li>– ифосфамид 1 гр/м<sup>2</sup> (1-й – 3-й дни);</li> <li>– месна 1 гр/м<sup>2</sup> (1-й – 3-й дни);</li> <li>– цисплатин 60 мг/м<sup>2</sup> (1-й день).</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Неходжкинские лимфомы        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Схема СНОР-14:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– циклофосфамид 750 мг/м<sup>2</sup> (1-й день);</li> <li>– доксорубин 50 мг/м<sup>2</sup> (1-й день);</li> <li>– преднизолон 40 или 100 мг/м<sup>2</sup> внутрь с 1-й по 5-й дни;</li> </ul> </li> <li>интервал 14 дней.</li> <li>• <b>Схема ICE:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– ифосфамид 5 гр/м<sup>2</sup>, инфузия 24 часа (со 2-го дня);</li> <li>– месна 5 гр/м<sup>2</sup>, инфузия 24 часа (со 2-го дня);</li> <li>– карбоплатин AUC-5 (во 2-й день);</li> <li>– этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> (1-й – 3-й дни).</li> </ul> </li> <li>• <b>Схема R-ICE:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> (1-й день);</li> <li>– ифосфамид 5 гр/м<sup>2</sup>, инфузия 24 часа (с 4-го дня);</li> <li>– месна 5 гр/м<sup>2</sup>, инфузия 24 часа (с 4-го дня);</li> <li>– карбоплатин AUC-5 (не более 800 мг) (на 4-й день);</li> <li>– этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> (с 3-го по 5-й день).</li> </ul> </li> <li>• <b>Схема DHAP:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– дексаметазон 40 мг внутрь или в/в (с 1-го по 4-й день);</li> <li>– цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> (1-й день);</li> <li>– цитарабин 2000 мг/м<sup>2</sup> каждые 12 часов (2-й день).</li> </ul> </li> </ul> |
| Немелкоклеточный рак легкого | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>DP:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> (1-й день);</li> <li>– карбоплатин AUC-6 (1-й день).</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Рак яичников                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Монотерапия:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– топотекан 1,5 мг/м<sup>2</sup> (1-й – 5-й дни).</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

| Диагноз                                                                   | Химиотерапевтический режим                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Саркома                                                                   | <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>MAID:</b><ul style="list-style-type: none"><li>– доксорубин 20 мг/м<sup>2</sup> (1-й – 3-й дни);</li><li>– ифосфамид 2,5 гр/м<sup>2</sup> (1-й – 3-й дни);</li><li>– дакарбазин 300 мг/м<sup>2</sup> (1-й – 3-й дни).</li></ul></li><li>• Доксорубин, ифосфамид:<ul style="list-style-type: none"><li>– доксорубин 50-75 мг/м<sup>2</sup> (1-й день);</li><li>– ифосфамид 5 гр/м<sup>2</sup> (1-й день).</li></ul></li></ul> |
| Мелкоклеточный рак легкого                                                | <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>CAE:</b><ul style="list-style-type: none"><li>– циклофосфамид 1 гр/м<sup>2</sup> (1-й день);</li><li>– доксорубин 45 мг/м<sup>2</sup> (1-й день);</li><li>– этопозид 150 мг/м<sup>2</sup> (1-й день).</li></ul></li><li>• Монотерапия:<ul style="list-style-type: none"><li>– топотекан 1,5 мг/м<sup>2</sup> (1-й – 5-й дни).</li></ul></li></ul>                                                                            |
| Опухоли яичка                                                             | <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Схема VIP:</b><ul style="list-style-type: none"><li>– этопозид 300 мг/м<sup>2</sup> (1-й – 5-й дни);</li><li>– ифосфамид 2 гр/м<sup>2</sup> (1-й – 5-й дни);</li><li>– месна 2 гр/м<sup>2</sup> (1-й – 5-й дни);</li><li>– цисплатин 20 мг/м<sup>2</sup> (1-й – 5-й дни).</li></ul></li></ul>                                                                                                                                |
| Применение таргетных препаратов с цитостатиками повышает риск развития ФН |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

- Первичная профилактика КСФ не показана во время химиолучевой терапии на область грудной клетки, так как увеличивается частота супрессии костного мозга и возрастает риск осложнений и смерти.
- Применение КСФ сразу после химиотерапии (в первые 24 часа) или на фоне химиотерапии приводит к развитию тяжелой тромбоцитопении.
- Прекратить применение КСФ как минимум за 48 часов до начала ХТ
- КСФ не назначается пациентам, не имеющим высокого риска развития ФН, при нейтропенических осложнениях, при инфекциях, не связанных с нейтропенией (например, внутрибольничной пневмонии).

**Показания для назначения КСФ с целью вторичной профилактики ФН**

- Вероятность возникновения жизнеугрожающей инфекции во время следующего курса химиотерапии.
- В случае, когда нельзя изменить протокол лечения (редукция доз цитостатиков ниже порогового уровня или увеличение интервала между курсами химиотерапии).
- Нейтропения, не позволяющая начать химиотерапию.
- Если нарушение режима лечения (интервал, дозы) приводит к уменьшению эффективности лечения, времени без прогрессирования и общей выживаемости.

**Дозы пэгфилграстима и длительность назначения**

- Пэгфилграстим вводят подкожно в виде разовой дозы 100 мкг/кг либо 6 мг (без учета веса тела), что является одинаково эффективным.

- Пэгфилграстим вводится однократно через 24-72 часа после последнего дня химиотерапии при условии, что интервал между курсами составляет не менее 14 дней.

## **ПРИМЕНЕНИЕ Г-КСФ**

### **Дозы Г-КСФ и длительность назначения**

- Рекомендуется применять Г-КСФ подкожно в дозе 5 мкг/кг/сут ежедневно через 24-72 часа после последнего дня химиотерапии.
- Введение Г-КСФ показано до необходимого стабильного показателя абсолютного числа нейтрофилов (АЧН), при этом нет необходимости добиваться увеличения АЧН более  $10 \times 10^9/L$ .

### **Пэгфилграстим и Г-КСФ после трансплантации аутологичных стволовых кроветворных клеток**

- При трансплантации стволовых кроветворных клеток костного мозга: назначение Г-КСФ можно безопасно отложить на 5-7 дней от даты трансплантации. Рекомендуемая доза Г-КСФ 5 мкг/кг в сутки.
- При трансплантации стволовых кроветворных клеток периферической крови назначение пэгфилграстима или Г-КСФ снижает длительность госпитализации и уменьшает расходы на лечение.

### **Г-КСФ после аллогенной трансплантации стволовых кроветворных клеток**

- При аллогенной трансплантации стволовых кроветворных клеток костного мозга назначение Г-КСФ возможно через 5-7 дней после трансплантации.
- При аллогенной трансплантации стволовых кроветворных клеток периферической крови назначение Г-КСФ не рекомендовано.

### **При мобилизации аутологичных стволовых кроветворных клеток периферической крови:**

- могут быть использованы схемы: с введением Г-КСФ, с назначением или без назначения цитостатиков; рекомендуемая доза Г-КСФ составляет 10 мкг/кг в сутки в течение 7-10 дней до афереза (сепарации крови при получении стволовых клеток крови – СКК), с химиотерапией или без нее;
- с точки зрения сроков восстановления абсолютного числа нейтрофилов (АЧН), СКК периферической крови (мобилизованные Г-КСФ) превосходят СКК костного мозга (мобилизованные Г-КСФ).

### **Мобилизация аллогенных стволовых кроветворных клеток периферической крови**

- Рекомендовано применение Г-КСФ, что обеспечивает быстрое восстановление АЧН и снижает риск развития острой реакции «трансплантат против хозяина». Сроки восстановления АЧН короче, чем после трансплантации СКК костного мозга.
- Рекомендуемая доза Г-КСФ составляет 10 мкг/кг в сутки в течение 7-10 дней (до афереза).

### **Отторжение трансплантата**

- Г-КСФ рекомендованы у пациентов с отторжением трансплантата.

### **Пациенты с лейкемией**

- Острый миелобластный лейкоз: Г-КСФ не рекомендованы (вне рамок клинических исследований).
- Миелодиспластический синдром: Г-КСФ не рекомендованы.
- Острый лимфобластный лейкоз: использование Г-КСФ является дискуссионным.

### **ПРИМЕНЕНИЕ КСФ С ЦЕЛЮ ЛЕЧЕНИЯ ФН**

- Использование КСФ для лечения ФН не рекомендуется.
- КСФ могут применяться в случае высокого риска ФН при состояниях, сопровождающихся повышенной смертностью и заболеваемостью: гипотония, сепсис, пневмония, инфекции тканей, системная грибковая инфекция, длительная нейтропения (более 7 дней) или глубокая нейтропения (менее 100/мкл).
- **КСФ не применяются для лечения афебрильной нейтропении.**

### **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ Г-КСФ НА ФОНЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ**

- Показано только при вероятном или очевидном риске смерти пациента из-за угнетения функции костного мозга на фоне лучевой терапии. При этом доза лучевой терапии – от 3 до 10 Гр.

### **Профилактика ФН необходима**

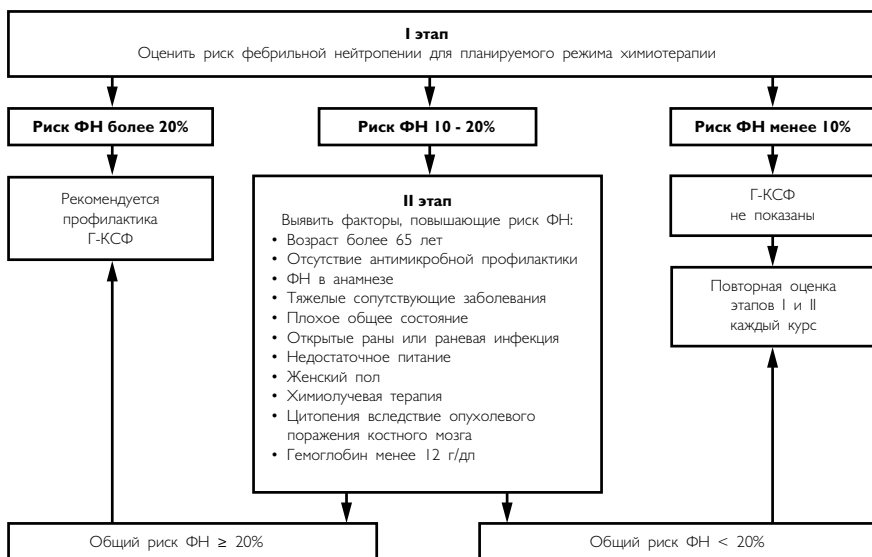
- Профилактика КСФ обязательна для пациентов, получающих высокоинтенсивное лечение по поводу лимфомы ( $p = 0,029$ ) – результаты INC-EU группы.
- Применение КСФ обязательно при всех высокоинтенсивных режимах лечения (метаанализ N. Kuderer, 2007 г., I-й уровень доказательности результатов 10 РКПИ):
  - применение КСФ позволяет увеличить число пациентов, которым возможно проведение высокоинтенсивного лечения ( $p < 0,01$ );

- использование КСФ при стандартной химиотерапии позволяет снизить частоту ранней смертности.

**ПРИЛОЖЕНИЕ I. Общий алгоритм назначения КСФ для профилактики фебрильной нейтропении (ФН) (согласно рекомендациям ESMO/EORTC 2010)**

**Важно помнить**

- Индивидуальный риск фебрильной нейтропении следует оценивать перед каждым курсом химиотерапии.
- Высокоинтенсивная химиотерапия сопровождается риском фебрильной нейтропении более 20%.
- К группе риска развития фебрильной нейтропении относятся больные неходжкинской лимфомой старше 65 лет, получающие лечебную химиотерапию.



# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ РЕАКТИВАЦИИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ИММУНОСУПРЕССИВНУЮ ТЕРАПИЮ

**Цитирование:** Богомолов П. О., Буеверов А. О. Практические рекомендации по профилактике и лечению реактивации хронических вирусных гепатитов у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4, спецвыпуск. – С. 350–357.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2015-4s-350-357

**Ключевые слова:** поддерживающая терапия, гепатит В, гепатит С, реактивация гепатита.

## HBV-ИНФЕКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ИММУНОСУПРЕССИЕЙ

Реактивация HBV-инфекции наиболее подробно изучена у больных с онкогематологической патологией, получающих химиотерапию, но описана и на фоне лечения солидных опухолей. Кроме того, реактивация может наблюдаться в процессе посттрансплантационной иммуносупрессии, длительной терапии глюкокортикоидами и ингибиторами фактора некроза опухолей альфа (TNF- $\alpha$ ). В большинстве случаев реактивация HBV отмечается у HBsAg-позитивных больных, однако не исключена и у HBsAg-негативных/анти-HBcore-позитивных лиц, особенно при применении ритуксимаба.

В систематический обзор 14 исследований, в том числе 2 рандомизированных контролируемых, включено 550 HBsAg-позитивных пациентов на химиотерапии. В отсутствие профилактики нуклеозидными аналогами реактивация HBV отмечена у 36,8%, манифестация гепатита – у 33,4%, печеночная недостаточность – у 13%; летальность составила 5,5%. Профилактика ламивудином снижала риск реактивации на 79%, при этом не были зафиксированы случаи HBV-ассоциированной печеночной недостаточности, что сопровождалось более низким уровнем общей летальности. Вместе с тем применение нуклеозидных аналогов при уже развившемся гепатите В менее эффективно и может сопровождаться клинически манифестным повреждением печени в 13-36% случаев.

При этом, несмотря на рекомендации профессиональных ассоциаций, опросы зарубежных онкологов свидетельствуют, что развернутое исследование маркеров HBV-инфекции перед началом иммуносупрессивной терапии выполняют лишь 13-19% из них.

Убедительно доказано, что активация латентной HBV-инфекции вплоть до развития фульминантного гепатита, а также ускорение прогрессирования хронического гепатита В может быть спровоцировано химиотерапией. Клиническая манифестация HBV-инфекции обычно наблюдается у «явных» носителей вируса – лиц с выявляемым сывороточным HBsAg. Вместе с тем такое развитие событий возможно и в случае латентной HBV-инфекции, характеризующейся наличием антител к HBcoreAg, и в случае паст-инфекции с антителами к HBsAg и HBcoreAg, свидетельствующими о контакте с вирусом в прошлом. Согласно литературным данным, большинство случаев реактивации HBV-инфекции ассоциированы с лечением онкогематологических заболеваний, в первую очередь с назначением ритуксимаба (анти-CD20) и алемтузумаба (анти-CD52). Накапливаются сведения об аналогичном эффекте других моноклональных антител, например, анти-TNF- $\alpha$ . Данный феномен описан и при применении других противоопухолевых агентов, в частности бендамустина.

Под реактивацией HBV обычно понимают интенсификацию репликации вируса у пациентов с хронической или паст-инфекцией. У носителей HBsAg развитие клинико-биохимической картины гепатита возможно в процессе медикаментозной иммуносупрессии, однако во многих случаях реактивация наблюдается после прекращения лечения. Самый ранний и наиболее доступный в клинической практике метод диагностики реактивации – прогрессирующее повышение концентрации сывороточной HBV-ДНК. В качестве значимого рассматривается как минимум 10-кратное повышение или превышение определяемого максимума 108 МЕ/мл. В случае развития вслед за реактивацией клинико-лабораторной картины гепатита вероятность летального исхода составляет 5-50% и более, хотя возможно и спонтанное выздоровление. Особо неблагоприятным течением отличается гепатит, манифестирующий у пациента с предсуществующим циррозом печени, в результате чего развивается трудно поддающаяся лечению острая печеночная недостаточность на фоне хронической (acute-on-chronic liver failure).

HBV-инфекция описывается как наиболее часто наблюдающаяся вирусная инфекция у больных лимфомой, получающих лечение ритуксимабом. Продemonстрировано, что ритуксимаб-зависимые проявления HBV-инфекции приводят к летальному исходу у половины пациентов, тогда как другие инфекционные осложнения – у трети. При этом, по данным ретроспективных исследований, у 80% носителей HBV, не получавших профилактики нуклеозидными аналогами, развивается гепатит, в том числе в фульминантной форме. Примерно у 4% лиц с маркерами паст-инфекции развивается гепатит В de novo, также с вероятностью фульминантного течения. Глубокое и продолжительное снижение циркулирующего пула В-лимфоцитов под

влиянием ритуксимаба ведет к нарушению иммунного ответа организма на вирус, что закономерно обуславливает усиление репликации. Как указывалось выше, контроль HBV-инфекции осуществляется преимущественно Т-лимфоцитами, однако роль В-клеток также весьма существенна; в частности, они принимают участие в презентации вирусных антигенов. Последнее влечет за собой уклонение вируса от Т-клеточного контроля с последующей реактивацией.

Алемтузумаб, вследствие экспрессии CD52 на лимфоцитах и моноцитах, в качестве одного из наиболее часто наблюдающихся и клинически значимых побочных эффектов демонстрирует лимфопению на 2-4-й неделе применения, иногда персистирующую до 1 года и более. В качестве эффекторных механизмов ее развития рассматриваются антитело-зависимая клеточная цитотоксичность, комплемент-опосредованный лизис и индукция апоптоза. Терапия алемтузумабом ассоциирована с риском бактериальных, вирусных и грибковых осложнений, в частности пневмоцистной пневмонией, аденовирусной и парвовирусной инфекцией. Накоплены данные, что применение алемтузумаба также ассоциировано с высоким – до 29% – риском реактивации латентной HBV-инфекции и вероятностью манифестации гепатита В.

Реактивация, в том числе с развитием гепатита фульминантного и субфульминантного течения, возможна также в случае применения ингибиторов TNF- $\alpha$ , преимущественно у носителей HBsAg. Латентная инфекция активируется, как правило, у пациентов с выраженной иммуносупрессией. Относительный риск при применении различных классов ингибиторов TNF- $\alpha$  не изучен. Имеются указания на более высокий риск реактивации HBV-инфекции при применении инфликсимаба, хотя не исключено, что это связано с большей частотой его назначения. Необходимо помнить, что при хронической HBV-инфекции TNF- $\alpha$  играет двойную роль: с одной стороны, он защищает гепатоциты посредством снижения транскрипционной активности гена, кодирующего HBV core-промотор; с другой, индуцирует апоптоз путем связывания с соответствующим рецептором. Следовательно, блокада TNF- $\alpha$  может, в зависимости от действия дополнительных факторов, оказывать как повреждающий, так и протективный эффект. Вероятно, последний выступает «гарантом» безопасности применения анти-TNF- $\alpha$  у пациентов с хронической патологией печени.

Реактивация HBV-инфекции – абсолютное показание для временного прекращения химиотерапии и немедленного назначения противовирусных средств. Естественно, что подобное вмешательство в стратегию лечения злокачественного новообразования не улучшает прогноз последнего. Следовательно, профилактическое назначение нуклеозидных аналогов пациентам из групп риска является необходимым условием предотвращения неблагоприятных клинических последствий, что подтверждается рядом ретроспективных исследований. Анализ крови на HBsAg, анти-HBcore и анти-HBs позволяет идентифицировать лиц с хронической, латентной и паст-инфекцией. HBsAg-положительным пациентам, независимо от варианта HBV-ин-



фекции (носительство или иммуноактивный гепатит), требуется незамедлительное начало противовирусной терапии перед назначением моноклональных антител.

Менее определенной представляется позиция по ведению пациентов с латентной и паст-инфекцией. Как указывалось ранее, в этой группе риск реактивации существенно ниже по сравнению с HBsAg-позитивными индивидами. Большинство экспертов предлагают в качестве адекватной тактики мониторинг АЛТ и HBV-ДНК; в случае реактивации, манифестирующей появлением и нарастанием концентрации HBV-ДНК, назначается противовирусная терапия. Между тем, такой подход не может рассматриваться в качестве универсального ввиду возможности реактивации с развитием фульминантного гепатита и у этой когорты пациентов. Многие, хотя и не все авторы обзоров на данную тему считают рациональной профилактику нуклеозидными аналогами и у лиц с латентной HBV-инфекцией, особенно в случае применения ритуксимаба.

Оптимальное время начала и продолжительность противовирусной терапии в большинстве случаев определяются индивидуально с учетом особенностей пациента, вирусной инфекции и режима химиотерапии. Представляются обоснованными инициация лечения нуклеозидными аналогами перед назначением иммуносупрессоров и его пролонгация до полного восстановления иммунной системы под контролем сывороточной HBV-ДНК и АЛТ.

Как отмечалось выше, на сегодняшний день существуют две стратегии лечения хронической HBV-инфекции: применение интерферона- $\alpha$  или нуклеозидных аналогов. Пациентам с реактивацией HBV интерферон- $\alpha$  – препарат с иммуномодулирующими свойствами – противопоказан, в первую очередь вследствие супрессивного влияния на костномозговое кроветворение. Среди нуклеозидных аналогов наибольший опыт накоплен в отношении ламивудина. Однако данный препарат не всегда надежно предотвращает манифестацию тяжелого гепатита на фоне лечения ритуксимабом. Кроме того, длительное применение ламивудина сопряжено с высоким риском мутаций в области, кодирующей HBV-ДНК-полимеразу и, как следствие, с формированием резистентности к терапии. Более того, на фоне лечения ламивудином описана селекция штаммов HBV, резистентных к адефовиру и энтекавиру. В настоящее время по приведенным причинам ламивудин не рекомендуется в качестве средства профилактики реактивации HBV-инфекции, и его назначение может быть оправданным только в условиях отсутствия более современных препаратов и при коротких курсах иммуносупрессоров. Опыт применения телбивудина у рассматриваемой группы пациентов ограничен. Энтекавир и тенофовир рассматриваются в качестве препаратов первой линии лечения больных хроническим гепатитом В ввиду высокой эффективности и очень низкого риска селекции резистентных штаммов вируса даже при многолетнем применении. Накапливающееся число наблюдений применения энтекавира у пациентов из группы риска или с уже развившейся реактивацией HBV-инфекции позволило включить

этот препарат в рекомендации Европейской и Американской ассоциаций по изучению болезней печени. В случае первичной неэффективности энтекавира, которая может иногда наблюдаться у больных с реактивацией HBV на фоне применения ритуксимаба, целесообразна комбинированная терапия с добавлением тенофовира.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- HBsAg (+) – кандидатам на проведение химио- или иммуносупрессивной терапии необходимо определение уровня HBV-ДНК. Они должны получать нуклеозидные аналоги в качестве упреждающей терапии на всем протяжении курса терапии (вне зависимости от уровня HBV-ДНК) и в течение 12 мес. после прекращения терапии.
- Пациентам с высоким уровнем HBV-ДНК и/или тем, кому планируются длительные и повторные курсы иммуносупрессивной терапии, рекомендуется назначать нуклеозидные аналоги с высокой противовирусной активностью и высоким генетическим барьером, то есть энтекавир (0,5 мг/сут) или тенофовир (300 мг/сут).
- При невозможности назначения энтекавира или тенофовира у пациентов с планируемой продолжительностью химиотерапии менее 12 мес. возможно назначение ламивудина (100 мг/сут). При сохраняющейся сывороточной HBV-ДНК через 3 мес. терапии следует препарат отменить и назначить энтекавир (1 мг/сут) или тенофовир (300 мг/сут).
- HBsAg-отрицательные пациенты с положительными анти-HBcore-антителами должны быть протестированы на уровень HBV-ДНК. HBsAg-отрицательных, анти-HBcore-положительных пациентов с определяемой сывороточной HBV-ДНК следует лечить так же, как и HBsAg-положительных пациентов.
- У HBsAg-отрицательных, анти-HBcore-положительных пациентов с неопределяемым уровнем HBV-ДНК, независимо от статуса по анти-HBs, получающих химио- и/или иммуносупрессивную терапию, должны мониторироваться уровни АЛТ и HBV-ДНК; терапия показана при подтверждении реактивации ХГВ до повышения АЛТ.

## НСV-ИНФЕКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ИММУНОСУПРЕССИЕЙ

Большинство исследователей подразумевают под реактивацией HCV-инфекции 3-кратное повышение активности АЛТ в сочетании с повышением концентрации сывороточной HCV-РНК не менее чем на 1 log10 МЕ/мл, то есть в 10 раз от исходного уровня. Реактивация HCV-инфекции на фоне химиотерапии злокачественных опухолей, в отличие от HBV, наблюдается нечасто, но при этом, по крайней мере теоретически, имеется определенный риск ухудшения функции печени на фоне повышения активности воспаления.

Ранние публикации, относящиеся ко второй половине 1990-х годов, свидетельствуют о небольшой роли HCV в качестве фактора, влияющего на состояние больных на химиотерапии. Так, из 33 пациентов с маркерами хронической HCV-инфекции в качестве основного заболевания у 26 была диагностирована В-клеточная лимфома, у 2 – лимфогранулематоз, у 2 – острый миелолейкоз, у 2 – хронический миелолейкоз и у 1 – множественная миелома. Биохимический анализ крови выполнялся до начала химиотерапии, в среднем через 19 дней после каждого цикла и по окончании курса. Исходно активность трансаминаз была нормальной у 14 (42%) больных. Группа сравнения состояла из 241 пациента, не имеющих маркеров HCV и также получающих химиотерапию. На фоне химиотерапии у 8 (24%) больных основной группы и у 36 (15%) контрольной отмечен подъем активности АЛТ  $\geq 2,5$  верхних лимитов нормы и билирубина  $\geq 3,1$  мг/дл ( $p = 0,13$ ). Отсутствие достоверных различий позволило авторам сделать вывод об отсутствии влияния HCV-инфекции на развитие лекарственной гепатотоксичности.

В другом исследовании из 157 пациентов В-клеточными лимфомами 37 человек (22,3%) были хронически инфицированы HCV. На фоне химиотерапии у 33 из них изменения биохимических тестов отсутствовали, у 4 отмечено повышение активности трансаминаз, расцененное как следствие развития лекарственного гепатита.

В то же время по мере накопления опыта ведения таких пациентов и особенно после широкого внедрения в клиническую практику моноклональных антител стали появляться работы, свидетельствующие о том, что реактивация HCV все же вероятна и может иметь определенные клинические последствия.

Анализ течения болезни у 553 пациентов с диффузной В-клеточной лимфомой, 131 HCV-позитивных и 422 HCV-негативных, получавших лечение по схеме RCHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон) продемонстрировал, что клинически значимая гепатотоксичность чаще наблюдалась у HCV-позитивных пациентов (27%) по сравнению с HCV-негативными (3%). Мультифакторный анализ дал основание рассматривать HCV-инфекцию как фактор риска тяжелых гепатотоксических реакций (hazard ratio: 14,72; 95%-ный ДИ: 6,37-34,03;  $P < 0,001$ ). В процессе химиотерапии наблюдалось достоверное повышение уровня виремии ( $P = 0,006$ ). Вместе с тем общая выживаемость и 3-летняя выживаемость без прогрессирования в группах статистически достоверно не различались (75% и 84%,  $P = 0,07$ ; 69% и 77%,  $P = 0,22$ ).

В другом наблюдении 3-кратный рост активности АЛТ в сочетании с повышением виремии не менее чем на 1 log10 МЕ/мл (то есть в 10 раз от исходной) наблюдались у 33 (11%) из 308 пациентов с верифицированной HCV-инфекцией. С помощью многофакторного анализа установлено, что у этой когорты больных чаще наблюдалась онкогематологическая патология (73% и 29% соответственно;  $p < 0,001$ ) и лимфопения (6% и 0%;  $p = 0,01$ ). Наиболее часто у пациентов с реактивацией HCV-инфекции применялся ритуксимаб ( $p = 0,004$ ; ОШ 4,2; 95%-ный

ДИ 1,6-10,9), при этом средняя суммарная доза препарата была выше, чем у лиц со стабильными вирусологическими и биохимическими показателями. Реактивация сопровождалась досрочным прерыванием химиотерапии у 45% пациентов и лишь у 11% – в группе сравнения (45% и 11%;  $p < 0,001$ ).

Наиболее часто реактивация, как и в случае HBV-инфекции, констатируется при назначении ритуксимаба. Наибольшим потенциалом в отношении этого феномена обладает сочетание ритуксимаба с высокими дозами преднизолона. Кумулятивное действие указанных препаратов, вероятно, объясняется тем, что оба способствуют усилению репликации HCV: ритуксимаб – вследствие подавления продукции антител, а преднизолон – вследствие активации проникновения вирусных частиц в гепатоциты как результат гиперэкспрессии специфических рецепторов на их мембранах. Анализ литературных данных позволяет предполагать дозозависимый эффект ритуксимаба в отношении реактивации HCV. Описана также реактивация хронического гепатита С с развитием тяжелого поражения печени на фоне лечения алемтузумабом.

Нельзя игнорировать то, что при анализе подобных клинических ситуаций остро встает вопрос дифференциального диагноза с лекарственным поражением печени (ЛПП). Применение противоопухолевых препаратов ведет к развитию ЛПП у 10-100% пациентов, возрастая по мере увеличения числа компонентов терапии. В качестве критерия клинически значимого поражения печени обычно рассматривается 3-кратное повышение активности АЛТ в сочетании с повышением конъюгированной фракции сывороточного билирубина или без такового. С другой стороны, колебания виремии в пределах  $1 \log_{10}$  МЕ/мл вполне укладываются в рамки естественного течения хронического гепатита С. Следовательно, обозначенные выше критерии реактивации HCV-инфекции не позволяют провести четкую границу между последней и лекарственным гепатитом. Важно также отметить, что на сегодняшний день отсутствуют убедительные данные о повышении риска ЛПП у пациентов с фоновой патологией печени, в том числе хроническими вирусными гепатитами.

Небольшое по выборке, но интересное по дизайну исследование включало 8 HCV-РНК-позитивных пациентов, получавших терапию ритуксимабом по поводу В-клеточной лимфомы и хронического лимфолейкоза. У 7 из них наблюдалось повышение уровня HCV-РНК в сыворотке и периферических мононуклеарах. У этих больных после отмены терапии констатирована активация гепатита, у одного (с исходным циррозом печени) – с признаками печеночной недостаточности. В то же время еще у одного больного с HCV-ассоциированным циррозом отсутствовали как изменения концентрации HCV РНК, так и ухудшение течения болезни.

Другой протокол включал 28 пациентов с диффузной В-клеточной лимфомой и HCV-инфекцией и 220 – с В-клеточной лимфомой без вируса. Ни по показателю общей выживаемости, ни по выживаемости без прогрессии опухоли различий между группами не выявлено. Также основная и контрольная группы были сопоставимы по

ответу на химиотерапию и по частоте манифестации гепатотоксичности. Авторы заключают, что хронический гепатит С не влияет на прогноз больных с В-клеточной лимфомой, получающих лечение ритуксимабом.

Вообще, подавляющее большинство авторов сходятся во мнении, что влияние иммуномодулирующих препаратов на состояние пациентов с хронической HCV-инфекцией невелико. Литературные источники в основной массе указывают на отсутствие каких-либо принципиальных различий в ответе на химиотерапию у HCV-инфицированных пациентов по сравнению с неинфицированными, за исключением лиц с исходным нарушением функции печени.

Таким образом, проблема реактивации хронической HCV-инфекции на фоне медикаментозной иммуносупрессии представляется не столь актуальной, как в отношении HBV-инфекции. Большинство литературных данных свидетельствует об относительно невысокой ее частоте, с одной стороны, и редкой манифестации клинически значимого поражения печени, с другой. Тем не менее, подобные случаи документированы, и определенную настороженность в отношении таких пациентов проявлять следует, особенно при необходимости применения моноклональных антител в комбинации с глюкокортикоидами. При этом следует помнить о вероятной дозозависимости поражения печени. Весьма важным представляется также вопрос дифференциального диагноза активации течения HCV-инфекции с ЛППП. Учитывая крайне ограниченные возможности этиотропной терапии гепатита С у пациентов, получающих иммуносупрессивные препараты по поводу онкогематологической и другой патологии, считаем целесообразным придерживаться следующей тактики.

- При повышении АЛТ или АСТ более чем в 3 раза от исходного уровня по возможности редуцировать дозы иммуносупрессоров с учетом продолжительности запланированного курса и динамики лабораторных показателей.
- При подозрении на ЛППП назначить препараты гепатопротективного ряда с учетом доказательной базы.
- При повышении билирубина и/или признаках гипокоагуляции (увеличении МНО, удлинении протромбинового времени, повышении протромбинового индекса) – иммуносупрессоры отменить.

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КОРРЕКЦИИ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ, ИНДУЦИРОВАННОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ХИМИОТЕРАПИЕЙ

**Цитирование:** Снеговой А. В., Громова Е. Г., Ларионова В. Б. Практические рекомендации по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой химиотерапией // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4, спецвыпуск. – С. 358–368.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2015-4s-358-368

**Ключевые слова:** поддерживающая терапия, гепатотоксичность при химиотерапии, трансаминазы, общий билирубин.

Лекарственные поражения печени, или гепатотоксичность, – патологические процессы, которые развиваются в печени при применении лекарственных агентов в терапевтических дозах.

## ФАКТОРЫ РИСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПЕЧЕНИ

- Токсический потенциал лекарства:
  - реактивные метаболиты;
  - митохондриальные эффекты;
  - истощение детоксицирующих молекул (глутатиона) и т.д.
- Генетические факторы:
  - метаболизм лекарств;
  - детоксикация;
  - транспорт и т.д.
- Факторы окружающей среды:
  - исходное состояние функции печени;
  - возраст;
  - пол;
  - количество принимаемых лекарств;
  - фоновые системные заболевания.

## ДИАГНОСТИКА ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ ПРИ ХИМИОТЕРАПИИ

Диагностика лекарственного поражения печени часто затруднена и основывается на следующих принципах:

- тщательный сбор информации о принимаемых препаратах, включая дозировку и длительность приема;
- исключение вирусного, алкогольного, аутоиммунного гепатита и других патологических состояний требует выполнения комплекса лабораторных и инструментальных методов диагностики, при этом всегда необходимо помнить о возможности наложения действия лекарства на уже имеющееся заболевание печени;
- динамический морфологический контроль.

Однако морфологическое исследование печени удастся провести далеко не всем онкологическим больным. Поэтому для проведения дифференциальной диагностики и определения формы патологии печени анализируются лабораторные показатели, по которым можно судить о тяжести патологического процесса в печени, прогнозировать течение заболевания, а также оценить эффективность проводимой терапии.

В 1989-1990 гг. Советом международных медицинских научных организаций (CIOMS – Council for International Organizations of Medical Sciences) были предложены критерии для диагностики повреждения печени лекарственной этиологии, которые не подразумевают ни морфологического, ни специального инструментального исследования. Эти критерии до настоящего времени не изменены и широко используются в практике врача-онколога при первичной диагностике гепатотоксичности.

- Гепатоцеллюлярный тип повреждения печени (отечественный термин – печеночный цитолиз) – повышение АЛТ  $> 2 \times$  ВГН либо повышение АЛТ  $> 2 \times$  ВГН сочетается с повышением ЩФ, но при этом соотношение АЛТ/ЩФ составляет не менее 5. При вычислении соотношения АЛТ и ЩФ учитываются не абсолютные значения активности ферментов, а их относительные к высшей границы нормы (ВГН) величины. Этот тип лекарственной гепатотоксичности встречается в 2/3 случаях.
- Холестатический тип повреждения печени – изолированное увеличение ЩФ  $> 2 \times$  ВГН либо АЛТ/ЩФ  $< 2$ .
- Смешанный тип повреждения печени – повышение АЛТ (АЛТ  $> 2 \times$  ВГН) и ЩФ, причем соотношение АЛТ/ЩФ  $> 2 < 5$ .
- Острое повреждение печени – изменения печеночных тестов нормализуются менее чем за 3 месяца.
- Хроническое повреждение печени (не путать с хроническими заболеваниями печени, диагностика которых требует морфологической верификации) – изменения печеночных тестов нормализуются более чем за 3 месяца.
- «Изменение уровня печеночных тестов» – этим термином определяют изолированное повышение активности АЛТ, ЩФ, уровня общего билирубина даже

более, чем вдвое, от ВГН либо сочетанное повышение активности АЛТ, АСТ, ЩФ или уровня общего билирубина, при котором уровень АЛТ  $< 2 \times$  ВГН.

- Повышение активности аминотрансфераз (АЛТ) в 1,5-5 раз по сравнению с верхней границей нормы рассматривается как умеренная гиперферментемия, в 6-10 раз – как гиперферментемия средней степени, и более чем в 10 раз – как высокая гиперферментемия. При лекарственно индуцированных заболеваниях печени повышение АЛТ является наиболее чувствительным тестом ранней диагностики, чаще отмечается умеренное повышение уровня аминотрансфераз. При митохондриальных гепатоцитопатиях значительно повышается активность аспартатаминотрансферазы (АСТ). При коэффициенте де Ритиса (АСТ/АЛТ) меньше 1 повышение трансаминаз трактуется как воспалительный тип ответа, при коэффициенте больше 1 – как некротический тип. При благоприятном течении активность АЛТ нормализуется в течение нескольких недель после отмены гепатотоксичного препарата. Повторное или прогрессирующее повышение активности аминотрансфераз свидетельствует о прогрессировании заболевания.

В настоящее время также используются критерии гепатотоксичности Национального института изучения рака (NCCN, CTC) США.

### Критерии гепатотоксичности (NCCN, CTC)

| Параметр                                         | Степени гепатотоксичности |                           |                                   |                        |
|--------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------------------------|------------------------|
|                                                  | I                         | II                        | III                               | IV                     |
| Щелочная фосфатаза (ЩФ)                          | $< 2,5$ раза выше нормы   | в 2,5-5 раз выше нормы    | $> 5-20$ раз выше нормы           | $> 20$ раз выше нормы  |
| Билирубин                                        | В 1,5 раза выше нормы     | $> 1,5-3$ раза выше нормы | $> 3-10$ раз выше нормы           | $> 10$ раз выше нормы  |
| Гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП)              | $< 2,5$ раза выше нормы   | $> 2,5-5$ раз выше нормы  | $> 5-20$ раз выше нормы           | $> 20$ раз выше нормы  |
| АСТ                                              | $< 2,5$ раза выше нормы   | В 2,5-5 раз выше нормы    | $> 5-20$ раз выше нормы           | $> 20$ раз выше нормы  |
| АЛТ                                              | $< 2,5$ раза выше нормы   | В 2,5-5 раз выше нормы    | $> 5-20$ раз выше нормы           | $> 20$ раз выше нормы  |
| Гипоальбуминемия                                 | $> 3$ г/дл                | 3-2 г/дл                  | $< 2$ г/дл                        | –                      |
| МНО*                                             | $> 1-1,5$                 | $> 1,5-2,0$               | $> 2,0$                           | –                      |
| Дисфункция печени/<br>печеночная недостаточность | Нет                       | Нет                       | Астериксис (порхающий тремор)     | Энцефалопатия или кома |
| Портальный кровоток                              | Норма                     | Снижен                    | Реверсивный/ретроградный кровоток | –                      |

\* Cancer Therapy Evaluating Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events. Ver.3.0 (CTCAE). March 31, 2003. <http://ctep.cancer.gov>.



## ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований демонстрируют терапевтический эффект при лекарственно-ассоциированных заболеваниях печени некоторых препаратов из группы гепатопротекторов. Само понятие «гепатопротекторы» достаточно произвольно трактуется разными специалистами. В наиболее распространенном понимании это класс препаратов, которые, независимо от механизма действия, повышают функциональную способность клеток печени к синтезу, детоксикации и выведению различных биологических продуктов, поддерживают устойчивость гепатоцитов к различным патогенным воздействиям. Цель назначения гепатопротекторов при лекарственно индуцированных заболеваниях печени – восстановление и/или поддержание гомеостаза печеночных клеток. Гепатопротекторы – это разнородная группа лекарственных средств, препятствующих разрушению клеточных мембран и стимулирующих регенерацию гепатоцитов. Гепатопротекторы повышают устойчивость печени к патологическим воздействиям, усиливают ее детоксикационную функцию путем повышения активности ферментных систем (включая цитохром P450 и другие микросомальные энзимы), а также способствуют поддержанию функций гепатоцитов на фоне приема лекарственных агентов.

Выбор гепатопротектора должен основываться, в первую очередь, на принципах доказательной медицины. Согласно результатам ряда работ, с точки зрения доказательной медицины к числу наиболее эффективных гепатопротекторов относится

### **S-аденозил-L-метионин.**

- Этот физиологический метаболит, дефицит которого наблюдается при всех патологиях печени, в том числе при лекарственной гепатотоксичности у онкологических больных, выполняет важную роль в метаболических процессах (транسمетилирование, транссульфирование, аминопропилирование) и обеспечивает следующие эффекты в организме: детоксикационный, антиоксидантный, холеретический, холекинетический, антидепрессивный, нейропротективный, регенерирующий.
- Рациональный подход к предупреждению гепатотоксичности лекарственных агентов при невозможности их отмены – предшествующее и/или одновременное назначение адеметионина, что у многих пациентов позволяет проводить полноценные протоколы химиотерапии (препаратами с высоким профилем гепатотоксичности без снижения доз или сокращения продолжительности терапии).
- Назначение адеметионина «по факту печеночной токсичности» целесообразно для препаратов с низкой вероятностью развития гепатотоксических реакций (табл. 1). Стандартная схема применения адеметионина предусматривает двухэтапный курс лечения. На первом этапе для достижения быстрого и стойкого результата препарат вводят внутривенно капельно или

струйно медленно в высокой дозе 1600 мг/сут (до устойчивой нормализации функционального состояния печени, обычно 2-3 недели) с последующим переходом на оральный прием в стандартной (800 мг/сут) или высокой (1600мг/сут) дозе.

- При хронической печеночной недостаточности в период ремиссии необходимо принимать курсовые дозы адеметионина 400-800-1600 мг/сутки, которые можно повторять (продолжительность курса лечения определяется врачом индивидуально).
- Следует отметить, что назначение адеметионина патогенетически обосновано при затяжном течении лекарственного гепатита даже в отсутствие клинικο-биохимического синдрома холестаза. Курсовые дозы адеметионина – 400-800 мг/сут, продолжительность курса – не менее 30 дней. С целью повышения биодоступности рекомендуется принимать препарат между приемами пищи. Максимальный курс приема не ограничен. При необходимости возможно продление или повторение курса. Адеметионин не обладает серьезными побочными эффектами. Возможно применение адеметионина как в монорежиме, так и в сочетании с УДХК (урсодезоксихолевой кислотой) по 10-15 мг/кг в сутки до разрешения холестаза.
- Несмотря на современные возможности лечения гепатотоксичности, бывают клинические ситуации, требующие редукции дозы химиопрепаратов (табл. 2).

**Таблица 1. Предсказуемая гепатотоксичность противоопухолевых препаратов.**

| Препараты                                        | Частота гепатотоксичности (%) |
|--------------------------------------------------|-------------------------------|
| Цитарабин                                        | 44-100%                       |
| Флуорозедоксиуридин                              | 42-100%                       |
| Оксалиплатин                                     | до 80%                        |
| СМФ (циклофосфамид + метотрексат + 5-фторурацил) | до 77%                        |
| Нитрозомочевина                                  | 15-67%                        |
| Таксаны, фторпиримидины, иринотекан              | до 47%                        |
| Гемтузумаб                                       | 31%                           |
| Метотрексат                                      | 10-30%                        |
| Пентостатин                                      | 19%                           |
| Препараты платины                                | до 15%                        |
| Аналоги цитидина (гемцитабин)                    | до 10%                        |
| Винкаалколоиды                                   | до 7-8%                       |
| Антрациклины                                     | до 5%                         |

**Таблица 2. Редукция дозы химиопрепаратов в зависимости от уровня биохимических показателей.**

| Уровень биохимических изменений                           | Тактика                                                               |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Общий билирубин > 1,2 до 2,5 Н<br>Трансаминазы > 2 до 5 Н | Уменьшение дозы антрациклинов на 50%,<br>других цитостатиков – на 25% |
| Общий билирубин > 2,6 до 5 Н<br>Трансаминазы > 5 до 10 Н  | Уменьшение дозы антрациклинов на 75%,<br>других цитостатиков – на 50% |
| Общий билирубин > 5 Н<br>Трансаминазы > 10 Н              | Отмена противоопухолевой терапии                                      |

**Препараты, требующие обязательной редукции дозы при развитии гепатотоксичности**

- Доцетаксел
- Эрлотиниб
- Гемцитабин
- Иматиниб
- Иринотекан
- Паклитаксел
- Сорафениб
- Топотекан
- Винорельбин.

**ТЕРАПИЯ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ**

Печеночная энцефалопатия – комплекс потенциально обратимых нервно-психических нарушений, возникающих в результате печеночной недостаточности и/или портосистемного шунтирования крови.

Классификация печеночной энцефалопатии (ПЭ) в зависимости от причин ее развития можно представить следующим образом:

- ПЭ в результате острой печеночной недостаточности;
- портосистемное шунтирование в отсутствие цирроза печени;
- ПЭ у больных циррозом печени.

Формы ПЭ при хронических заболеваниях печени:

- минимальная (ранее носившая название латентной ПЭ);
- хроническая персистирующая;
- хроническая рецидивирующая.

Необходимо подчеркнуть особую важность своевременного распознавания и лечения минимальной печеночной энцефалопатии (МПЭ), которая отмечается у 32-85% пациентов:

- во-первых, МПЭ может быть стадией, которая является предвестником последующего развития клинически выраженной печеночной энцефалопатии;
- во-вторых, психомоторные нарушения, обнаруживаемые при МПЭ, оказывают отрицательное влияние на качество жизни пациентов.

## ДИАГНОСТИКА

Диагностика печеночной энцефалопатии основывается на оценке:

- клинического статуса пациента – сознания, интеллекта, поведения, нейромышечных нарушений (табл. 3);
- когнитивного статуса;
- неврологических исследований (ЭЭГ);
- лабораторных тестов для выявления провоцирующего фактора – анемии, уровня креатинина, показателей трансаминаз и др.

## ЛЕЧЕНИЕ

Терапия печеночной энцефалопатии осуществляется по ступенчатой схеме:

- Устранение этиологического фактора поражения печени.
- Устранение провоцирующих и отягощающих факторов печеночной энцефалопатии.
- Санация кишечника – проводится для удаления азотсодержащих субстанций.
- Диетотерапия – направлена на устранение процессов катаболизма, уменьшение образования аммиака в толстой кишке с целью снижения степени выраженности гипераммониемии:
  - ограничение поступления с пищей белка (до 1-1,5 г/кг), который в рационе больного должен быть представлен белками растительного происхождения;
  - энергетическая ценность пищи (1800-2500 ккал/день) должна обеспечиваться адекватным поступлением жиров (не менее 70-140 г) и углеводов (до 280-325 г), так как углеводы обеспечивают уменьшение концентрации аммиака и триптофана в плазме;
  - назначение пациенту постельного режима способствует уменьшению образования аммиака в мышцах.
- Медикаментозная терапия – все применяемые лекарственные средства можно разделить на несколько групп:
  - препараты, уменьшающие образование и абсорбцию аммиака и других токсинов, образующихся в толстой кишке (лактолоза, антибиотики);
  - препараты, связывающие аммиак в крови (натрия бензоат и натрия фенилацетат) с образованием гиппуровой кислоты; другим механизмом действия, по-видимому, является активирование ими обмена глутамат/бензоат в перивенозных гепатоцитах;

- препараты, действие которых направлено на уменьшение тормозных процессов в ЦНС: флумазенил (0,2-0,3 мг струйно в/в, затем 5 мг/час, при улучшении состояния – внутрь 50 мг/сут), который относится к группе антагонистов бензодиазепиновых рецепторов;
- препараты, улучшающие обезвреживание аммиака в печени (ОА):
  - лактулоза 30-45 мл 3-4 раза в сутки, затем переходят на индивидуально подобранную поддерживающую дозу так, чтобы мягкий стул был примерно 2-3 раза в день;
  - антибиотики – рифаксимин по 600 мг каждые 8 часов или 1200 мг – каждые 8-12 часов (для подавления аммониепродуцирующей кишечной микрофлоры) не более 5-7 дней;
  - препараты, корректирующие нарушения метаболических процессов: Адеметионин – 800-1600 мг/сут, Орнитин – от 20-40 г/день в/в (5 г/час) или 3 раза в день по 6-9 г внутрь (per os); режимы использования гепатопротекторов определяются степенью тяжести печеночной энцефалопатии.

Терапия минимальной печеночной энцефалопатии – предмет дискуссии. Можно рекомендовать курсовые стандартные дозы препаратов, корректирующих нарушения метаболических процессов и усиливающих обезвреживание аммиака в печени (режим применения и продолжительность курса лечения определяются врачом индивидуально, могут повторяться):

- Адеметионин – 400-800 мг/сут per os,
- Орнитин – 3 x 6-9 г/сут per os,
- Лактулоза – 3 x 20-50 мл/день per os.

**Таблица 3. Степени тяжести печеночной энцефалопатии.**

| Стадия ПЭ                           | Сознание/интеллект                                                                            | Поведение                        | Нейромышечные симптомы                           |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------------|
| Минимальная (латентная)             | Без значимых клинических проявлений, но имеются отклонения в психометрических тестах          | Нет изменений                    | Нет изменений                                    |
| I стадия (легкая)                   | Снижение концентрации и скорости реакции, нарушения сна, сомноленция (нарушение бдительности) | Личностные изменения             | Нарушение тонких двигательных функций            |
| II стадия (средней степени тяжести) | Заторможенность, сонливость (апатия)                                                          | Значительные изменения личности  | Астериксис, смазанная речь                       |
| III стадия (тяжелая)                | Дезориентация, сомноленция, ступор                                                            | Странности в поведении, паранойя | Гипо- и гиперрефлексия, астериксис, спастичность |
| IV (кома)                           | Сознание и реакция на боль отсутствуют                                                        | Отсутствует                      | Арефлексия, низкий тонус                         |

## ДЕПРЕССИЯ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Известие о заболевании, химиотерапии, побочных эффектах лечения провоцируют развитие депрессивных расстройств. Развитие гепатотоксичности сопровождается снижением защитных функций печени (астенический синдром встречается у 75-100% больных с токсическими гепатитами, а депрессивный синдром – у 45-65% пациентов). В результате этого лекарства оказывают токсическое воздействие на головной мозг, из-за чего уменьшается выработка серотонина – нейромедиатора, отвечающего за ясность восприятия и позитивное отношение к жизни, а дефицит серотонина и нарушение синаптических связей способствуют еще большему угнетению эмоционального состояния больного и углублению депрессии.

По данным NCI, 15-25% онкологических больных страдают выраженной депрессией, 55% пациентов признают наличие депрессивных расстройств различной степени выраженности, 64% больных расценивают свое состояние как тревожное. Депрессивные расстройства у онкологических больных часто затрудняют и снижают эффективность противоопухолевого лечения и требуют своевременной диагностики и адекватного лечения.

По современным представлениям, расстройства настроения связаны с многофакторными нарушениями регуляции системы биогенных аминов. Патофизиологическая основа большинства неврологических, психиатрических и депрессивных расстройств состоит в дисбалансе процессов трансметилирования с последующей дисрегуляцией системы синтеза/инактивации в ЦНС ключевых нейромедиаторов: норадреналина, адреналина, серотонина, дофамина, гистамина, нуклеиновых кислот, фосфолипидов. У большинства больных шизофренией, периферической нейропатией, миелопатией выявляется сывороточный дефицит S-аденозил-метилсинтазы (SAM) фолиевой кислоты, витамина B12. У страдающих депрессией пациентов (особенно при эндогенной – наиболее трудной для лечения форме депрессии) обнаружено снижение в сыворотке крови концентрации SAM, а в спинно-мозговой жидкости – уровня адеметионина. При лечении депрессий, сопутствующих токсическим повреждениям печени, **адеметионин** выступает в роли «атипичного» антидепрессанта. Препарат:

- проникает через гематоэнцефалический барьер;
- стимулирует активность дофаминергических и серотонинергических систем (стимулирует синтез нейромедиаторов, в то время как обычные антидепрессанты увеличивают доступность нейромедиаторов в синаптической щели, предотвращая их разрушение или удаление посредством обратного захвата);
- оказывает стабилизирующее влияние на уровень нейротрансмиттеров;
- повышает чувствительность рецепторов.

В результате многочисленных исследований была доказана высокая антидепрессивная активность этого препарата, а по данным А. Б. Смулевич (Научный центр психологического здоровья РАМН, Москва), суммарный положительный эффект лечения препаратом регистрируется у 72% больных. По своей антидепрессивной активности

препарат не уступает эталонным трициклическим тимоаналептикам, а по таким показателям, как профиль переносимости и безопасности (которые столь важны при выборе препаратов для онкологических пациентов), превосходит трициклические антидепрессанты, применение которых сопряжено с возникновением побочных эффектов.

В ряде двойных слепых плацебо-контролируемых исследований выявлен значительный антидепрессивный эффект адеметионина (при суточной дозе 1600 мг) по сравнению с плацебо, а также равнозначный (а в ряде случаев более выраженный) антидепрессивный эффект адеметионина (400 мг/сут в/м или 1600 мг/сут внутрь) и классического трициклического антидепрессанта имипрамина (150 мг/сут). Назначение экзогенного адеметионина коррелировало с повышением его сывороточного уровня (у ряда больных – в комбинации с традиционными трициклическими антидепрессантами), что сопровождалось снижением выраженности симптомов депрессии. При парентеральном введении адеметионина антидепрессивный эффект отмечается в среднем на 3-7 дней раньше, чем при приеме трициклических антидепрессантов, а развитие побочных эффектов происходило значительно реже. Адеметионин эффективен при лечении больных с тяжелыми формами депрессий и когнитивных расстройств, не отвечающих на терапию селективными ингибиторами обратного нейронального захвата серотонина (СИОЗС), и рассматривается в качестве единственного и безальтернативного средства лечения больных с резистентными формами депрессий.

Онкологическим больным, страдающим чаще всего эндогенной формой депрессии, отягощенным психосоматическими факторами, рекомендуется назначение адеметионина:

- при легкой форме депрессии – 400 мг/сут в/в или 800 мг/сут per os;
- при средней форме депрессии – 800 мг/сут в/в или 1600 мг/сут per os;
- при тяжелой форме депрессии – 1600-3200 мг/сут в/в или 3200 мг/сут per os.

Продолжительность лечения определяется клиническими показаниями и составляет от 2 до 12 недель. Возможно сочетание препарата с другими антидепрессивными средствами. Клинические признаки улучшения в процессе терапии отмечаются со второй недели лечения, что выражается редукцией соматизированных расстройств и депрессии. Субъективно действие препарата можно описать как способность нормализовать мышечный тонус, повысить активность и улучшать переносимость нагрузок, а также поднимать настроение и способность испытывать удовольствие. Адеметионин – одно из средств выбора при соматизированной дистимии.

При необходимости интенсивной терапии следует соблюдать этапность лечения:

- на 1-м этапе лечения – 400-800 мг/сут в/в или в/м в течении 2-3 недель;
- на 2-м этапе лечения – поддерживающая терапия 800-1600 мг/сут от 2-4 недель до 3 и более месяцев.

Таблетки следует принимать в первой половине дня, глотать целиком, не разжевывая.

## **МОНИТОРИНГ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ**

Мониторинг биохимических показателей проводится согласно клинической ситуации. Обычно биохимическое исследование «печеночных» показателей – общего и прямого билирубина, АЛАТ, АСАТ, ЩФ – обязательно повторяют через 14 дней от момента начала лечения гепатотоксичности, по необходимости выполняют коррекцию лечения, а далее исследование проводят с интервалом 14-21 день.

Результаты лечения гепатотоксичности зависят от многих факторов: распространенности заболевания, интенсивности противоопухолевого лечения, степени гепатотоксичности, дозы и длительности терапии гепатотоксических реакций. Реализация эффекта используемых гепатопротекторов может занимать от 7-14 дней до нескольких месяцев.



# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КОРРЕКЦИИ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ТОКСИЧНОСТИ, ИНДУЦИРОВАННОЙ ХИМИОТЕРАПИЕЙ И ТАРГЕТНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

**Цитирование:** Снеговой А. В., Виценя М. В., Копп М. В., Ларионова В. Б. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности, индуцированной химиотерапией и таргетными препаратами // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4, спецвыпуск. – С. 369–378.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2015-4s-369-378

**Ключевые слова:** поддерживающая терапия, кардиотоксичность, кардиомиопатия при химиотерапии, артериальная гипертензия, фракция выброса левого желудочка, эхокардиография.

Современная лекарственная терапия злокачественных новообразований серьезно изменила ожидаемую продолжительность жизни онкологических больных. Тем не менее, клиническая польза не всегда сопоставима с профилем безопасности применяемых препаратов. Актуальным вопросом остается влияние цитостатических и таргетных препаратов на сердечно-сосудистую систему.

Кардиотоксичность – термин, который включает в себя различные нежелательные явления, связанные с сердечно-сосудистой системой (ССС), на фоне лекарственной терапии онкологических больных. Кардиотоксичность может развиваться во время лечения или после его окончания. Возможные сердечно-сосудистые побочные эффекты противоопухолевой химиотерапии представлены в табл. I.

В настоящих рекомендациях основное внимание будет уделено дисфункции левого желудочка, вызванной химиотерапией и таргетными препаратами.

## КЛАССИФИКАЦИЯ

Согласно классификации Suter и Ewer все цитостатики и таргетные препараты разделяются по характеру повреждающего действия на сердечно-сосудистую систему. Выделяют два типа кардиотоксичности:

I тип – необратимая дисфункция миокарда за счет гибели кардиомиоцитов. Таким воздействием обладают антрациклины. Степень повреждения миокарда в этом случае зависит от кумулятивной дозы.

II тип – обратимая дисфункция кардиомиоцитов за счет митохондриальных и протеиновых повреждений. Наиболее характерен для трастузумаба и не зависит от кумулятивной дозы.

Однако данная классификация имеет ограничения. Например, трастузумаб, относящийся к препаратам, вызывающим II тип кардиотоксичности, может инициировать развитие необратимой ДЛЖ/СН у пациентов, имеющих сопутствующую кардиальную патологию, или потенцировать кардиотоксичность I типа у пациентов с предшествующей терапией антрациклинами.

Таблица 1.

| Сердечно-сосудистые побочные эффекты                             | Препараты                                                                                                      | Частота возникновения | Потенциальный риск (%)    |
|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------|
| Дисфункция левого желудочка (ДЛЖ)/сердечная недостаточность (СН) | Антрациклины*:<br>– в суммарной дозе до 550 мг/м <sup>2</sup> ;<br>– в суммарной дозе до 700 мг/м <sup>2</sup> | ++<br>+++             | 3-26%<br>18-48%           |
|                                                                  | Митоксантрон                                                                                                   | ++                    | –                         |
|                                                                  | Высокие дозы циклофосфида (~120-200 мг/кг)                                                                     | ++                    | до 11%                    |
|                                                                  | Митомицин С                                                                                                    | ++                    | –                         |
|                                                                  | Трастузумаб                                                                                                    | СН ++<br>ДЛЖ +++      | ХСН до 4.1%<br>ДЛЖ до 34% |
|                                                                  | Цисплатин                                                                                                      | ++                    | –                         |
|                                                                  | Транс-ретиноевая кислота                                                                                       | ++                    | –                         |
|                                                                  | Паклитаксел                                                                                                    | ++                    | 5-15%                     |
|                                                                  | Доцетаксел                                                                                                     | +                     | 2.3-8%                    |
|                                                                  | Бевацизумаб                                                                                                    | +                     | 1.7-2.2%                  |
|                                                                  | Цитарабин                                                                                                      | +                     | –                         |
|                                                                  | Алемтузумаб                                                                                                    | +                     | –                         |
|                                                                  | Иматиниб                                                                                                       | +                     | –                         |
|                                                                  | Сорафениб                                                                                                      | +                     | –                         |
|                                                                  | Сунитиниб                                                                                                      | ++                    | 11-21%                    |
|                                                                  | Лапатиниб                                                                                                      | +                     | –                         |
|                                                                  | Интерферон-альфа                                                                                               | +                     | –                         |

| Сердечно-сосудистые побочные эффекты  | Препараты                | Частота возникновения | Потенциальный риск (%) |
|---------------------------------------|--------------------------|-----------------------|------------------------|
| Ишемия миокарда/инфаркт миокарда      | 5-фторурацил             | +++                   | 1-68%                  |
|                                       | Интерферон-альфа         | ++                    |                        |
|                                       | Цисплатин                | +                     |                        |
|                                       | Капецитабин              | +                     | 3-9%                   |
|                                       | Бевацизумаб              | +                     |                        |
|                                       | Паклитаксел              | +                     | до 5%                  |
|                                       | Доцетаксел               | +                     | до 1.7%                |
|                                       | Интерлейкин-2            | +                     |                        |
|                                       | Винкаалкалоиды           | +                     |                        |
|                                       | Сорафениб                | +                     | 2.7-2.9%               |
|                                       | Трабедектин              | +                     | не более 1%            |
|                                       | Эрлотиниб                | +                     | до 2.3%                |
| Артериальная гипотония                | Интерлейкин-2            | ++++                  |                        |
|                                       | Алемтузумаб              | +++                   |                        |
|                                       | Интерферон альфа         | +++                   |                        |
|                                       | Этопозид                 | ++                    |                        |
|                                       | Ритуксимаб               | ++                    |                        |
|                                       | Транс-ретиноевая кислота | ++                    |                        |
|                                       | Паклитаксел              | +                     |                        |
|                                       | Цетуксимаб               | +                     |                        |
|                                       | Талидомид                | +                     |                        |
| Артериальная гипертония (АГ)          | Бевацизумаб              | +++                   | до 34%                 |
|                                       | Сорафениб                | +++                   |                        |
|                                       | Сунитиниб                | +++                   | до 30%                 |
|                                       | Цисплатин                | ++                    |                        |
|                                       | Интерферон альфа         | ++                    |                        |
|                                       | Алемтузумаб              | ++                    |                        |
|                                       | Ритуксимаб               | ++                    |                        |
| Нарушения ритма и проводимости сердца | Талидомид                | ++                    |                        |
|                                       | Ифосфамид                | ++                    |                        |
|                                       | Ритуксимаб               | +                     |                        |
|                                       | Интерлейкин-2            | ++                    |                        |
|                                       | Паклитаксел              | ++                    |                        |

| Сердечно-сосудистые побочные эффекты                                                               | Препараты                | Частота возникновения | Потенциальный риск (%) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------|------------------------|
| Увеличение интервала QTc/пароксизмальная желудочковая тахикардия типа «пируэт» (Torsade de Pointe) | Триоксид мышьяка         | ++++                  | до 93%                 |
|                                                                                                    | Паклитаксел              | ++                    | до 31%                 |
|                                                                                                    | Сорафениб                | ++                    |                        |
|                                                                                                    | Сунитиниб                | ++                    |                        |
| Тромбоэмболические осложнения                                                                      | Бевацизумаб              | ++                    | 5-15.1%                |
|                                                                                                    | Талидомид                | ++                    |                        |
|                                                                                                    | Эстрамустин              | ++                    |                        |
|                                                                                                    | Цисплатин                | +                     |                        |
|                                                                                                    | Эрлотиниб                | +                     | до 3.9%                |
| Перикардит/перикардиальный выпот                                                                   | Иматиниб                 | ++                    |                        |
|                                                                                                    | Циклофосфамид            | +                     |                        |
|                                                                                                    | Бусульфан                | +                     |                        |
|                                                                                                    | Цитарабин                | +                     |                        |
|                                                                                                    | Транс-ретиноевая кислота | +                     |                        |
|                                                                                                    | Блеомицин                | +                     |                        |
| Отеки                                                                                              | Иматиниб                 | ++++                  |                        |
|                                                                                                    | Талидомид                | ++                    |                        |
|                                                                                                    | Сунитиниб                | ++                    | до 11%                 |
|                                                                                                    | Панитумумаб              | ++                    | до 12%                 |
|                                                                                                    | Гефитиниб                | +                     | до 2%                  |
|                                                                                                    | Иматиниб                 | ++++                  |                        |
| Частота возникновения: «+» – низкая, «++» – умеренная, «+++» – высокая, «++++» – очень высокая.    |                          |                       |                        |

\* В исследовании O'Brien et al. (2004) сравнивали эффективность пегилированного липосомального доксорубина с традиционным доксорубином в качестве терапии первой линии метастатического рака молочной железы. Было показано, что риск развития кардиотоксичности значительно выше у пациентов, получающих доксорубин, чем у пациентов, получающих пегилированный липосомальный доксорубин (отношение рисков (HR) 3,16; p < 0,001). В кумулятивных дозах, равных или превышающих 450 мг/м<sup>2</sup>, среднее процентное снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) было в 7 раз выше для доксорубина по сравнению с пегилированным липосомальным доксорубином (–17,2% и –2% по сравнению с исходным для ФВЛЖ у пациентов, получавших доксорубин и пегилированный липосомальный доксорубин, соответственно).

**Факторы риска кардиотоксичности**

- I тип:
- высокая кумулятивная доза;
  - внутривенное болюсное введение препарата;

- высокая разовая доза;
- совместное использование других кардиотоксичных препаратов (циклофосфамид, трастузумаб, паклитаксел и др.);
- предшествующая лучевая терапия;
- женский пол;
- возраст менее 15 и более 65 лет;
- имеющиеся сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) (особенно АГ и ИБС, ДЛЖ);
- повышенный вес;
- повышение уровня биомаркеров (тропонин) во время или после лечения антрациклинами.

II тип:

- предшествующая/одновременная терапия антрациклинами;
- фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 55%;
- имеющиеся ССЗ (особенно АГ и ИБС);
- возраст старше 50 лет;
- индекс массы тела более 25 кг/м<sup>2</sup>.

## ДИАГНОСТИКА

### **Оценка состояния сердечно-сосудистой системы перед назначением потенциально кардиотоксичной противоопухолевой терапии (согласно рекомендациям ESMO)**

- Перед назначением противоопухолевой терапии с потенциальным кардиотоксическим эффектом рекомендована тщательная оценка клинического состояния, факторов риска ССЗ и сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Особое внимание следует обращать на сопутствующие заболевания, особенно ИБС и АГ, по поводу которых должна проводиться адекватная терапия.
- Определение ФВ ЛЖ является обязательным для оценки функции сердца перед назначением потенциально кардиотоксичной противоопухолевой терапии. ЭХО-КГ – стандартный метод оценки структурного и функционального состояния сердца. Также могут быть использованы радиоизотопная вентрикулография и магнитно-резонансная томография (МРТ). Для дальнейшего мониторинга функции сердца на фоне противоопухолевой терапии целесообразно использовать тот же метод, который применялся при первичной оценке ФВ ЛЖ.
- Регистрация ЭКГ в 12 отведениях с расчетом QTc ( $QTc = QT/\sqrt{RR}$ ).
- При наличии изначальной сердечно-сосудистой патологии необходимо назначение оптимальной терапии с использованием ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и бета-адреноблокаторов. Целесообразна консультация кардиолога.

## НАБЛЮДЕНИЕ

### **Мониторинг состояния сердечно-сосудистой системы (согласно рекомендациям ESMO)**

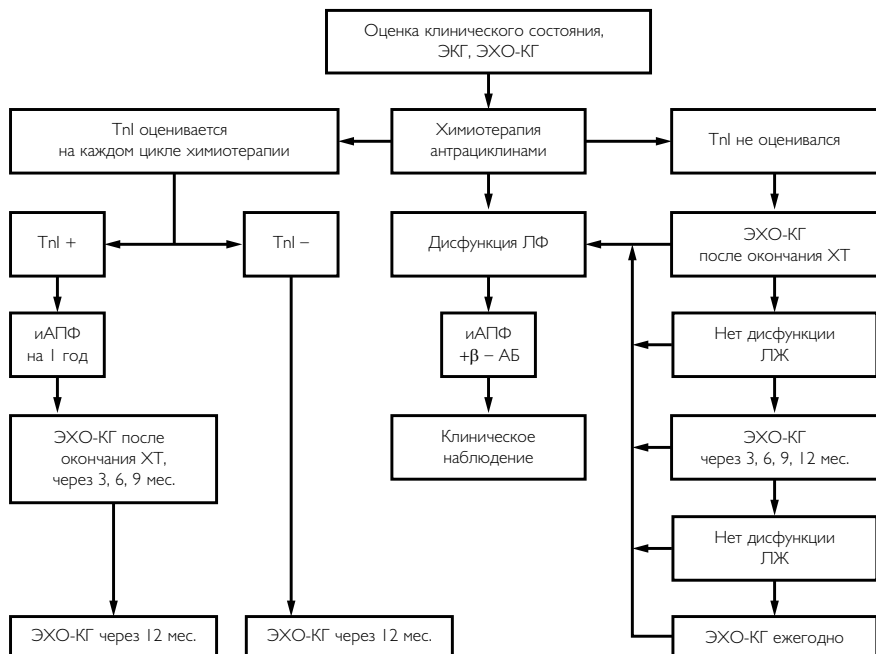
У всех пациентов, получающих противоопухолевое лечение потенциально кардиотоксичными препаратами, необходимо осуществлять контроль состояния ССС с целью раннего выявления дисфункции ЛЖ. При лечении в адьювантном режиме антрациклинами и/или трастузумабом мониторинг функций ССС (с определением ФВ ЛЖ) следует проводить перед началом терапии и далее через 3, 6, 9, 12, 18 месяцев. Более частый контроль возможен по клиническим показаниям.

Определение уровня высокочувствительного тропонина I рекомендовано пациентам с высоким риском кардиотоксичности, особенно при лечении антрациклинами. Повышение уровня высокочувствительного тропонина I на фоне химиотерапии является не только наиболее ранним маркером кардиотоксического эффекта, но и предиктором дальнейшего развития дисфункции ЛЖ/СН и других сердечно-сосудистых событий. Данный биомаркер может быть использован для стратификации риска и принятия решения о назначении профилактической кардиотропной терапии. Рассматривается возможность использования мозгового натрийуретического пептида (BNP) или его N-концевого предшественника (NT-proBNP) – маркеров ХСН – при мониторинге функции сердца у пациентов с высоким риском кардиотоксичности.

Оценка состояния ССС рекомендована через 4 и 10 лет после терапии антрациклинами у пациентов в возрасте < 15 лет и у пациентов в возрасте > 15 лет, если кумулятивная доза доксорубицина превысила 240 мг/м<sup>2</sup>, а эпирубицина – 360 мг/м<sup>2</sup>.

Алгоритмы диагностики и лечения дисфункции ЛЖ на фоне терапии антрациклинами и трастузумабом представлены на рисунках 1 и 2.

**Рисунок 1. Алгоритм диагностики и лечения дисфункции ЛЖ на фоне терапии антрациклинами (рекомендации ESMO).**



ХТ – химиотерапия

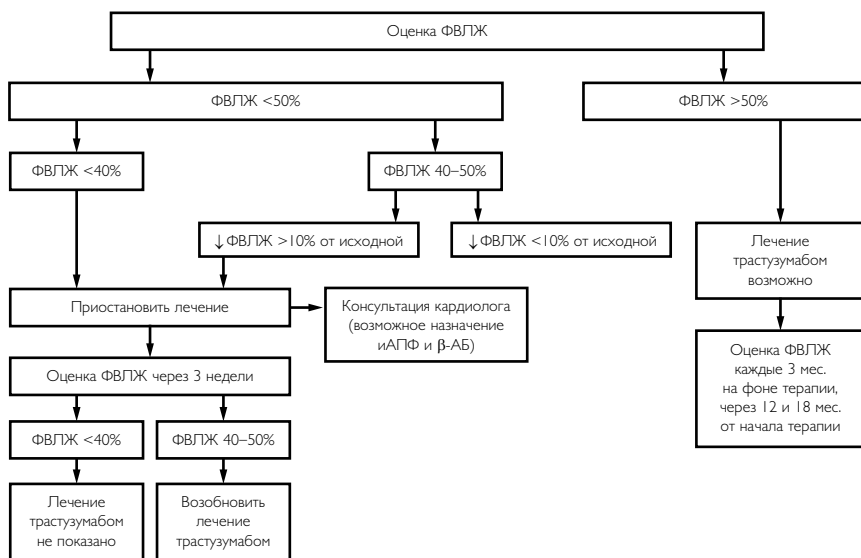
TnI – тропонин I

иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

β-АБ – бета-адреноблокаторы.

Дисфункцией ЛЖ, связанной с противоопухолевой терапией, принято считать снижение фракции выброса ЛЖ более чем на 10 единиц от исходной величины при ее значении менее 53% (нижняя граница нормы) (Expert Consensus for Multimodality Imaging Evaluation of Adult Patients during and after Cancer Therapy: A Report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogram 2014; 27:911–39).

**Рисунок 2. Алгоритм ведения пациентов на фоне терапии трастузумабом (рекомендации ESMO).**



ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка

иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

β-АБ – бета-адреноблокаторы.

## ЛЕЧЕНИЕ

При выявлении субклинических проявлений кардиотоксичности (повышение уровня высокочувствительного тропонина I) у пациентов, получающих терапию препаратами I типа, назначение иАПФ (эналаприла) снижает риск развития дисфункции ЛЖ и других сердечно-сосудистых осложнений.

Пациентам с дисфункцией ЛЖ, обусловленной терапией антрациклинами, даже при отсутствии клинических проявлений необходимо как можно раньше начинать стандартную для СН терапию с использованием иАПФ/антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРАII) и бета-адреноблокаторов. От своевременности назначенного лечения зависит вероятность восстановления (частичного или полного) функции ЛЖ. Необходима консультация кардиолога для назначения оптимальной терапии и последующего контроля ее эффективности и безопасности.

Тактика лечения пациентов с дисфункцией ЛЖ, вызванной трастузумабом (без предшествующей терапии антрациклинами), зависит от ФВ ЛЖ и наличия симптомов СН:



- при симптомном снижении ФВЛЖ < 40% рекомендована стандартная терапия СН с использованием иАПФ/аАП II и бета-адреноблокаторов;
- при бессимптомном снижении ФВЛЖ < 40% рекомендована терапия иАПФ/АРА II и, возможно, бета-адреноблокаторами;
- при ФВЛЖ от 40 до 50% для профилактики прогрессирования дисфункции ЛЖ рассматривается возможность назначения иАПФ/АРА II.

Необходима консультация кардиолога.

### **Рекомендации по ведению пациентов с высоким риском развития артериальной гипертонии (АГ), получающих антиангиогенную терапию (АТ)**

Факторы риска:

- систолическое артериальное давление (САД)  $\geq 160$  мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление (ДАД)  $\geq 100$  мм рт. ст.;
- сахарный диабет;
- наличие ССЗ;
- транзиторные ишемические атаки в анамнезе;
- инфаркт миокарда/стенокардия/реvascularизация в анамнезе;
- СН;
- болезни периферических артерий;
- гипертрофия левого желудочка;
- курение;
- дислипидемия.

Рекомендации предусматривают тщательный контроль уровня артериального давления, лекарственную коррекцию АГ. В качестве препаратов первой линии для лечения АГ предлагается использовать иАПФ/АРА II, бета-АБ (прежде всего небиволол), блокаторы кальциевых каналов дигидропиридинового ряда. Целевым является достижение уровня АД менее 140/90 мм. рт. ст. Возможная тактика ведения пациентов с АГ на фоне применения АТ представлена в табл. 2.

**Таблица 2. Тактика ведения пациентов с АГ, индуцированной антиангиогенной терапией.**

| Степень АГ              | I ст.<br>140-159/90-99 мм. рт. ст. | II ст.<br>160-179/100-109 мм. рт. ст. | III ст.<br>$\geq 180/110$ мм. рт. ст.                     |
|-------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Антиангиогенная терапия | Продолжить                         | Рассмотреть приостановление           | Приостановить терапию, рассмотреть альтернативную терапию |

Внедрение новых и эффективных противоопухолевых препаратов нередко сопряжено с риском осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. В частности, комбинации таргетных, цитотоксических или цитостатических лекарственных средств нередко приводят к увеличению частоты этих побочных явлений, а также способны потенцировать переход одного типа кардиотоксичности в другой.

Появилась необходимость выделения групп риска среди онкологических пациентов для мониторинга функции сердечной и сосудистой систем, своевременной диагностики и эффективной терапии кардиальных осложнений. Это возможно только при взаимодействии между онкологами и кардиологами, что позволит повысить эффективность профилактики, своевременной диагностики и лечения кардиоваскулярной токсичности.

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КОРРЕКЦИИ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ТЕРАПИЮ ИНГИБИТОРАМИ EGFR

**Цитирование:** Снеговой А. В., Болотина Л. В., Горбунова В. А., Кононенко И. Б., Манзюк Л. В., Моисеенко В. М. и соавт. Практические рекомендации по коррекции дерматологических реакций у пациентов, получающих терапию ингибиторами EGFR // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4, спецвыпуск. – С. 379–385.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2015-4s-379-385

**Ключевые слова:** поддерживающая терапия, сыпь, зуд, сухость кожи, трещины, паронихии.

## ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ EGFR

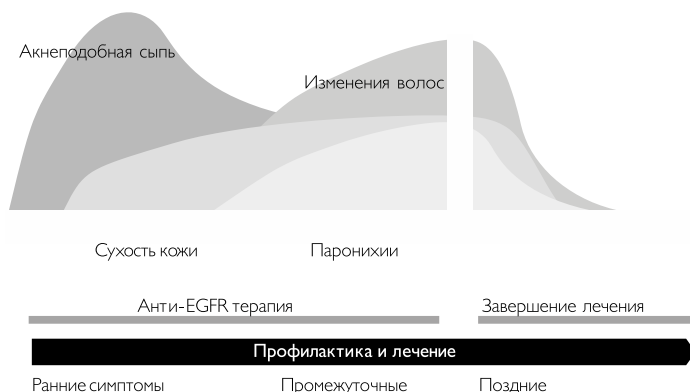
Ингибиторы EGFR показаны для лечения колоректального рака (панитумумаб, цетуксимаб), немелкоклеточного рака легкого (гефетиниб, эрлотиниб), плоскоклеточного рака головы и шеи (цетуксимаб), рака поджелудочной железы (эрлотиниб). Клинические исследования данной группы препаратов при других нозологиях продолжаются. В отличие от цитотоксической химиотерапии, лечение ингибиторами EGFR сопровождается минимальными неспецифическими и гематологическими побочными эффектами.

Чаще всего нежелательные явления, связанные с ингибиторами EGFR, развиваются в результате сопутствующего ингибирования физиологических сигналов EGFR в коже. В настоящее время признано, что это классовый эффект всех ингибиторов EGFR. Практически во всех клинических исследованиях ингибиторов EGFR показана достоверная взаимосвязь между развитием кожной сыпи, степенью ее выраженности и эффективностью терапии. При использовании моноклональных антител частота возникновения кожной сыпи выше, чем при использовании малых молекул – ингибиторов тирозинкиназ (около 60%), и достигает 90%. У большинства пациентов симптомы варьируют от слабо выраженных до умеренных, однако, возникающий на этом фоне физический и психологический дискомфорт может быть значительным. Недостаточный врачебный контроль данных побочных эффектов может приводить к неоправданным задержкам в терапии и перерывам в лечении. Дерматологические реакции у пациентов, получающих терапию ингибиторами EGFR, могут быть значительно уменьшены при своевременной профилактике и адекватном симптоматическом лечении.

Наиболее частыми дерматологическими реакциями, связанными с ингибированием EGFR, являются:

- **со стороны кожи:**
  - акнеподобная сыпь (папуло-пустулезная);
  - сухость кожи;
  - кожный зуд;
- **со стороны ногтей:**
  - паронихии;
- **со стороны волос:**
  - трихомегалия;
  - гипертрихоз.

**СРОКИ ПОЯВЛЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ТЕРАПИЮ ИНГИБИТОРАМИ EGFR**



Первым симптомом, появляющимся в первые 2-3 недели терапии, является акнеподобная папуло-пустулезная сыпь, часто сопровождающаяся зудом. Далее (после 2-4 месяцев терапии) интенсивность сыпи обычно уменьшается и ведущими симптомами становятся паронихии, сухость кожи и связанный с ней кожный зуд.

В соответствии с официальными рекомендациями, в случае выраженной (3-4 степени) кожной токсичности терапию моноклональными антителами (панитумумаб, цетуксимаб) следует приостановить, пока степень выраженности не уменьшится до 1-2. Однако данный алгоритм может приводить к необоснованно высокой частоте отмены препарата. Согласно классификации, к III степени относится сыпь, поражающая свыше трети поверхности тела, даже если она не сопровождается значимыми симптомами. Отмена анти-EGFR-терапии в такой

ситуации необоснованна. Перерыв в терапии показан, если на фоне адекватного лечения кожных реакций сохраняются выраженные клинически значимые симптомы.

В настоящее время для лечения дерматологических реакций, вызванных ингибиторами EGFR, нет рекомендаций, основывающихся на рандомизированных сравнительных клинических исследованиях. Данные рекомендации в значительной степени составлены на основе заключений экспертов, обзора литературы (статей, докладов по небольшим когортным исследованиям и ограниченных данных о не-больших проспективных рандомизированных клинических исследованиях), а также экспертных руководств дерматологов.

## **ОБЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПАЦИЕНТАМ, ПОЛУЧАЮЩИМ ТЕРАПИЮ ИНГИБИТОРАМИ EGFR**

- Всем пациентам, получающим терапию ингибиторами EGFR, рекомендуется использовать солнцезащитные средства и головные уборы, ограничить пребывание на солнце, поскольку солнечный свет может усилить любые возможные кожные реакции.
- Пациентам следует каждое утро наносить увлажняющие и солнцезащитные (с солнцезащитным фильтром > 15 УФА и УФВ) средства на лицо, руки, ноги, шею, спину и грудь.
- Во время лечения необходимо избегать травм, контакта с агрессивными реагентами (мыло, моющие и чистящие средства и т.п.).
- По возможности исключить макияж и обрезной маникюр.
- Бритье не противопоказано, электробритвы не рекомендуются.
- Рекомендуется носить свободную и удобную обувь, использовать хлопчатобумажное белье.
- Рекомендуется ограничить водные процедуры.
- При 3–4 степени токсичности необходима консультация ассоциированного дерматолога с последующим динамическим наблюдением.

## **МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА**

- Профилактическое лечение снижает степень выраженности всех проявлений кожной токсичности.
- Профилактическая медикаментозная терапия начинается накануне или в день введения/приема препарата.

| Категория средств      | Название                                                                          | Инструкции                                                                                                  |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Увлажняющие крема      | Липобейз (крем), Локобейз Рипеа, Толикрем, крем после бритья с витамином F и т.п. | Питательное увлажняющее, смягчающее действие. Наносить на лицо, руки, ноги, шею, спину и грудь каждое утро. |
| Гормональные средства* | Гидрокортизоновая мазь 1%*                                                        | Наносить перед сном на лицо, руки, ноги, шею, спину и грудь.                                                |
| Солнцезащитные крема   | Средства с солнцезащитным фильтром > 15 УФА и УВФ                                 | Наносить перед выходом на улицу на открытые участки тела в период весна-осень.                              |
| Системные антибиотики* | Доксициклин 100 мг*                                                               | Принимать 1 раз в сутки внутрь длительно.                                                                   |

\* После обсуждения с пациентом и информировании его о возможных нежелательных явлениях.

## ЛЕЧЕНИЕ КОЖНОЙ ТОКСИЧНОСТИ

### АКНЕПОДОБНАЯ СЫПЬ (ПАПУЛО-ПУСТУЛЕЗНАЯ)

Для определения степени тяжести папуло-пустулезной сыпи предложено несколько классификаций, наиболее распространенной является классификация NCI-CTC.

#### Классификация NCI-CTCAE v.4.03

| Степень 1                                                                                                    | Степень 2                                                                                                                                                                        | Степень 3                                                                                                                                                                    | Степень 4                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Папулы и/или пустулы, поражение тела < 10%; сопровождается/не сопровождается кожным зудом или болезненностью | Папулы и/или пустулы; поражение тела 10-30%; сопровождается/не сопровождается кожным зудом или болезненностью; отрицательное психологическое воздействие; ограничение активности | Папулы и/или пустулы; поражение тела > 30%; сопровождается/не сопровождается кожным зудом или болезненностью; ограничение самообслуживания; возможна локальная суперинфекция | Папулы и/или пустулы; площадь поражения тела любая; ассоциируется с распространенной суперинфекцией, требующей назначения в/в антибиотикотерапии; жизнеугрожающие последствия |

#### Лечение акнеподобной сыпи

| Категория средств | Название                                       | Инструкции                                                                                                                             |
|-------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Увлажняющие крема | Липобейз (крем)<br>Толикрем                    | Питательное, увлажняющее, смягчающее действие. Наносить на лицо, руки, ноги, шею, спину и грудь каждое утро.                           |
|                   | Элидел (пимекролимус)<br>Протопик (такролимус) | Мазь, антагонист кальциневрина, производное макролактама аскомицина. Использовать при выраженном отеке и зуде кожи лица 2 раза в день. |

| Категория средств                                             | Название                                                                                          | Инструкции                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Местные антисептические средства при кожной сыпи I-II степени | Розамет (крем) (метронидазол)<br>Пимафукорт                                                       | Противомикробный крем для наружного применения 1%. 1 г крема содержит 10 мг метронидазола. Наносится на кожу тонким слоем и слегка втирается 1-2 раза в день.                                                                                                                                      |
|                                                               | Далацин-Т (гель)                                                                                  | Гель для наружного применения. 1 г геля содержит клиндамицин (в виде клиндамицина фосфата) – 10 мг. Наносят тонким слоем и втирают 1-2 раза в сутки.                                                                                                                                               |
|                                                               | Зинерит (лосьон)                                                                                  | Порошок для приготовления раствора для наружного применения в комплекте с растворителем. Раствор Зинерита наносят тонким слоем на пораженный участок кожи 2 раза в сутки.                                                                                                                          |
|                                                               | Базирон (гель)                                                                                    | Гель для наружного применения 5%, 10%. 1 г геля содержит бензоила пероксида 50 и 100 мг соответственно. Тонкий слой 5%-ного геля наносят на пораженные участки кожи 1 раз в сутки в течение 2-3 нед.; затем переходят на 10%-ный гель, который применяют вплоть до исчезновения кожных проявлений. |
| Антибактериальные средства при кожной сыпи ≥ II степени*      | II степень –эритромициновая мазь<br>III степень – Банеоцин (лосьон, присыпка, мазь),<br>Супироцин | Согласно инструкции.                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Системные антибиотики при кожной сыпи ≥ II степени*           | Доксициклин 100 мг                                                                                | 2 раза в сутки внутрь.                                                                                                                                                                                                                                                                             |

\* Обязательна консультация дерматолога.

- Местный крем с антибиотиками (Розамет (крем), Далацин (гель), Базирон (гель) или Зинерит (лосьон)) может быть использован при наличии легкой степени поражения.
- В случае умеренной и тяжелой степени, после консультации дерматолога, дополнительно внутрь назначается доксициклин с учетом его противовоспалительного эффекта.
- В отечных случаях при выраженном отеке и зуде кожи лица назначается пимекролимус/такролимус 2 раза в день.
- Бритье не противопоказано, электробритвы не рекомендуются.

## Лечение фурункулов и карбункулов

- использование системной антибиотикотерапии.
- Местно:
  - мази с антибиотиками (Супироцин, Супироцин-В, Банеоцин),
  - солевые компрессы для эвакуации гноя и местного противовоспалительного действия. Приготовление солевых компрессов: 100 г каменной или морской

соли на 1 л воды комнатной температуры или температуры тела. Продолжительность 15 минут, 2-3 компресса 3 раза в день, несколько дней. Нельзя накрывать целлофаном, пакетом или низкопропускной тканью. После каждого компресса повторно наносить любой из кремов с антибиотиками.

- При регрессе высыпаний – переход на местные увлажняющие средства.
- При возникновении суперинфекции показана системная терапия антибиотиками по результатам бактериологического исследования.

### **Лечение кожного зуда при любых проявлениях кожных реакций**

- Антигистаминные препараты (кларитин, зиртек, фенистил и т.п.).
- Местные кортикостероиды (гидрокортизоновая мазь – I степень, Фторокорт, Синафлан, Элоком, Локоид – II-III степень) применяются кратковременно, для лечения обострений, противозудного эффекта.
- Увлажняющие кремы и мази (Липобейз, Топикрем и др.).
- При выраженном кожном зуде целесообразно проводить коррекцию после консультации дерматолога.

### **Лечение сухости кожи, экземы**

- Смягчающие средства: Липобейз используется при сухости кожи кистей и стоп, Топикрем на кожу туловища.
- Для лечения инфицированных трещин применяют Левомеколь в качестве местного антисептика и репаранта тканей.
- Салициловая кислота, 50%-ный пропиленгликоль (при трещинах).
- Визин (глазные капли, применять согласно инструкции) при сухости роговицы.
- Дипроспан 1-2 мл в/м при выраженном зуде (III-IV степени) на 2-и – 3-и сутки после введения моноклонального антитела.

### **Лечение паронихий**

- Антисептики, хлоргексидин.
- Эритромициновая мазь.
- Системные антибиотики тетрациклинового, эритромицинового ряда – доксициклин, азитромицин.

Рекомендуется:

- Раннее назначение местных антисептических растворов (хлоргексидин) или местных кремов с антибиотиками (например, эритромициновой мази) для ежедневного использования.
- Гидрокортизоновая мазь 1 % при осложнениях
- Нитрат серебра – в случае нагноения.



- 
- Пероральные тетрациклины (доксциклин) могут уменьшить степень выраженности паронихий.
  - Нестероидные противовоспалительные препараты могут быть использованы в качестве симптоматической терапии.
  - В случае суперинфекции – системные антибиотики по результатам бактериологического исследования.

**Лечение изменений со стороны волос**

- Тримминг для коррекции усиленного роста волос (трихомегалия).
- Крем для удаления волос на лице (эфлорнитин гидрохлорид) или лазерная эпиляция.

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКЕ ПРИ ХИМИОТЕРАПИИ И/ИЛИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

**Цитирование:** Снеговой А. В., Бесова Н. С., Борисова Т. Н., Ларионова В. Б., Лейдерман И. Н., Манзюк Л. В. и соавт. Практические рекомендации по нутритивной поддержке при химиотерапии и/или лучевой терапии у онкологических больных // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4, спецвыпуск. – С. 386–394.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2015-4s-386-394

**Ключевые слова:** поддерживающая терапия, белок, питание онкологических больных, энтеральное питание, парентеральное питание.

Изменение подходов к ведению онкологических больных заметно улучшило результаты лечения и качество жизни пациентов в последние десятилетия. При этом важная роль отводится поддерживающей терапии, которая включает в себя и нутритивную поддержку.

Прогрессирование опухолевого процесса часто сопровождается развитием недостаточности питания, что проявляется в снижении массы тела, слабости, уменьшении физической активности. По данным отчета Европейского общества парентерального и энтерального питания (ESPEN), частота недостаточности питания у онкологических больных колеблется от 46 до 88% и в своем максимальном проявлении (синдроме анорексии-кахексии) является непосредственной причиной смерти.

Нутритивная поддержка (nutrition support) проводится с лечебной целью в период повышенной потребности организма в энергетическом и пластическом обеспечении.

## ДОКАЗАННЫЕ ЭФФЕКТЫ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ

- Удовлетворение потребностей организма макронутриентами (белки, жиры, углеводы), микронутриентами (витамины, микроэлементы) и фармаконутриентами (антиоксиданты, глутамин, аргинин, омега-3 жирные кислоты и др.) – «В».
- Восстановление азотистого баланса в организме – «В».

- Сокращение частоты раневой инфекции и нозокомиальных инфекционных осложнений – «В».
- Сокращение частоты и тяжести послеоперационных осложнений, включая полиорганную недостаточность (ПОН) – «С».
- Уменьшение длительности пребывания больного в палате интенсивной терапии, а также длительности ИВЛ и времени госпитализации – «В».
- Снижение летальности – «В».
- Повышение качества жизни – «С».
- Снижение расхода дорогостоящих лекарств и препаратов крови – «С».
- Профилактика и лечение рак-ассоциированной недостаточности питания – «С».
- Профилактика и лечение недостаточности питания на фоне химио- и химиолучевой терапии – «С».
- Возможность проведения полноценной цитотоксической химиотерапии и/или лучевой терапии, а также улучшение их переносимости – «С».

Показания к нутритивной поддержке опираются на современные представления о недостаточности питания.

Для диагностики степени недостаточности питания предложено много критериев, из которых наиболее распространенными являются:

- непроизвольная потеря массы тела;
- адекватность приема пищи за последний период;
- индекс массы тела;
- тяжесть заболевания.

Однако для пациентов, получающих химио- и/или лучевую терапию, учитываются дополнительные факторы:

- рост, вес и темпы потери массы тела;
- расположение первичной опухоли и метастазов;
- общее состояние;
- наличие отеков;
- физическая активность;
- характер проводимого лечения и его побочные явления: тошнота, рвота, потеря аппетита, мукозиты, стоматиты, нарушения вкуса и обоняния, сухость во рту, затруднения жевания или проглатывания, запор, диарея;
- влияние опухоли на функцию органов пищеварения;
- режим питания и аппетит;
- лабораторные показатели.

## СКРИНИНГ И МОНИТОРИНГ ПАЦИЕНТОВ ДЛЯ НАЗНАЧЕНИЯ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ

Своевременное выявление у пациентов из группы риска нарушения питательного статуса позволяет защитить больного от прогрессирующей потери массы тела и развития рефрактерной кахексии. Скрининг и мониторинг недостаточности питания должны проводиться на протяжении всего времени лечения онкологического больного. С этой целью можно использовать:

1. Индекс нарушения питания по Vuzby G.P. (ИНР), который рассчитывается по формуле:

$$\text{ИНР} = 1,519 \times \text{уровень Альбумина (г/л)} \times \frac{\text{М тела (кг) исходная}}{\text{М тела (кг) в наст. момент}}$$

ИНР > 97,5 – нет нутритивной недостаточности;

ИНР от 83,5 до 97,5 – средняя степень недостаточности питания;

ИНР < 83,5 – тяжелая степень недостаточности питания.

2. Балльную шкалу (А, Б, В, Г), согласно рекомендациям Европейского общества химиотерапевтов (ESMO) 2008:

- 2.1. Отметим ли Вы (самопроизвольное, спонтанное) снижение массы тела за последнее время?

- Нет – 0 баллов;
- Да – 2 балла.

- 2.2. Если ДА, то на сколько?

- 1-5 кг – 1 балл;
- 6-10 кг – 2 балла;
- 11-15 кг – 3 балла;
- Более 15 кг – 4 балла;
- Неизвестно – 2 балла.

- 2.3. Имеете ли вы снижение аппетита и, как следствие, снижение объема питания?

- Нет – 0 баллов;
- Да – 1 балл.

- 2.4. Оценка:

- 2 баллов – показана нутритивная поддержка;
- 0-2 балла – не показана нутритивная поддержка, проводится мониторинг.

3. Индекс массы тела по Кетле:

$$\text{Индекс массы тела по Кетле (ИМТ)} = \frac{\text{Масса тела (кг)}}{\text{Рост (м}^2\text{)}}$$

- Норма – 21-25 кг/м<sup>2</sup>.
- Истощение отчетливое – до 20 кг/м<sup>2</sup>.
- Истощение значительное – до 17 кг/м<sup>2</sup>.
- Истощение предельное – до 16 кг/м<sup>2</sup>.

## ЭНТЕРАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ

Обеспечивает попадание нутриентов в желудочно-кишечный тракт и поддерживает синтез белка, регуляцию обмена веществ в висцеральных органах, а также биохимических процессов, протекающих в стенке кишечника. Энтеральное питание поддерживает всасывательную функцию слизистой оболочки тонкой кишки и участвует в сохранении защитного барьера, отделяющего патогенные микроорганизмы кишечника от системной циркуляции.

### Классификация смесей для энтерального питания

- **Стандартные смеси**
  - Изокалорийные стандартные смеси
  - Изокалорийные стандартные смеси с пищевыми волокнами
  - Гиперкалорийные высокоэнергетические стандартные смеси
  - Гиперкалорийные высокоэнергетические стандартные смеси с пищевыми волокнами
  - Высокобелковые стандартные смеси
  - Высокобелковые, высокоэнергетические стандартные смеси
- **Пептидные (олигомерные) смеси**

Питательные смеси для больных с нарушенными функциями ЖКТ
- **Метаболически направленные смеси**
  - Смеси, предназначенные для больных с сахарным диабетом и стрессорной гипергликемией (типа «Диабет»)
  - Смеси, предназначенные для больных с дыхательной недостаточностью (типа «Пulmo»)
  - Смеси, предназначенные для больных с почечной недостаточностью (типа «Нефро»)
  - Смеси, предназначенные для больных с печеночной недостаточностью (типа «Гепат»)
- **Специализированные смеси**
  - Для онкологических больных
  - Для больных туберкулезом
  - Для беременных и кормящих женщин
- **Иммуномодулирующие смеси**

Питательные смеси, предназначенные для больных с иммунодефицитными состояниями
- **Фармаконутриентные смеси.**

**Показания для назначения энтерального питания (ESMO/ESPEN 2011)**

| Показания                                                                                    | Уровень доказательности* |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| • Наличие недостаточности питания;                                                           | C                        |
| • Если пациент не принимал пищу более 7 дней;                                                | C                        |
| • Неадекватный прием пищи (менее 60% от необходимого количества ккал в сутки более 10 дней); | C                        |
| • Потеря массы тела вследствие недостаточного приема пищи.                                   | B                        |

**Особенности энтерального питания при химио- и/или лучевой терапии**

| Особенности                                                                                                                                                                                                         | Уровень доказательности |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| • Использование эндоскопических стом при опухолях пищевода, головы и шеи для профилактики мукозитов, нарушения глотания;                                                                                            | C                       |
| • Предпочтительнее использовать энтеральное питание, обогащенное фармаконутриентами (омега-3 жирные кислоты и др.);                                                                                                 | B                       |
| • Использование перорального энтерального питания для профилактики потери массы тела и соблюдения плана лечения;                                                                                                    | C                       |
| • Применение перорального энтерального питания, обогащенного омега-3 жирными кислотами и пищевыми волокнами для профилактики гастроинтестинальной токсичности;                                                      | B                       |
| • При невозможности установки эндоскопической чрескожной гастро- или еюностомы может быть рассмотрен вопрос об установке назогастрального или назоюноанального зонда для проведения энтерального зондового питания; | C                       |
| • При диссеминированных процессах с целью уменьшения темпов потери массы тела;                                                                                                                                      | C                       |
| • Использование высокобелкового питания для сипинга является более предпочтительным;                                                                                                                                | C                       |
| • Не доказано влияние энтерального питания на рост опухоли.                                                                                                                                                         | C                       |

**Способы энтерального питания**

- Сипинг (sip feeding) – пероральный прием питательной смеси через трубочку мелкими глотками, при этом предпочтительно использовать специализированные смеси, содержащие максимальное количество питательных веществ в минимальном объеме.
- Энтеральное зондовое питание (через назогастральный или назоинтестинальный зонд).
- Энтеральное питание через стому (чрескожную эндоскопическую, лапароскопическую, лапаротомную) при длительности более 3 недель.

**Расчет энтерального питания**

- Определение суточного объема калорий, необходимого для пациента, из расчета 20-25 ккал на 1 кг массы тела в сутки.
- Определение характера энтерального питания:
  - в качестве дополнения к основному питанию;
  - в качестве основного источника питания.

**Противопоказания к энтеральному питанию**

- непереносимость отдельных составляющих питания или анафилактическая реакция на них;
- ишемия кишечника;
- механическая острая кишечная непроходимость;
- острый живот;
- перфорация кишечника;
- сывороточный лактат  $> 3$  ммоль/л (маркер ацидоза);
- гипоксия  $pO_2 < 50$  мм рт. ст.;
- $pCO_2 > 80$  мм рт.ст., ацидоз –  $pH < 7,2$ .

**Противопоказания к энтеральному (оро-/назоинтестинальному) зондовому питанию:**

- пищеводные стриктуры/дивертикулы;
- пищеводная обструкция;
- разрывы стенки пищевода;
- переломы носа.

**Противопоказания для установки эндоскопических гастростом**

Абсолютные:

- перитонит;
- коагулопатии;
- нет возможности для диафаноскопии;
- канцероматоз брюшины.

Относительные:

- асцит;
- перитонеальный диализ;
- язва желудка.

## ПАРЕНТЕРАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ

Под парентеральным питанием (ПП) понимают способ введения необходимых организму нутриентов непосредственно в кровь, минуя желудочно-кишечный тракт.

Основные составляющие парентерального питания традиционно разделяют на две группы в зависимости от источника энергии: растворы углеводов и жировые эмульсии.

**Растворы глюкозы – 10%, 20%, 30%.**

**Жировые эмульсии:**

- на основе длинноцепочечных триглицеридов (LCT);
- на основе смеси длинноцепочечных и среднецепочечных триглицеридов (MCT/LCT 50:50);
- на основе смеси длинноцепочечных и среднецепочечных триглицеридов с добавлением омега-3 жирных кислот (MCT/LCT/омега-3 жирные кислоты);
- на основе только рыбьего жира (омега-3 жирных кислот).

Источники пластического материала для синтеза белка – растворы кристаллических аминокислот.

- Растворы аминокислот общего назначения.
- Растворы аминокислот специального назначения:
  - дипептиды глутамина;
  - растворы аминокислот для больных с печеночной недостаточностью;
  - растворы аминокислот для больных с почечной недостаточностью;
  - растворы аминокислот, предназначенные для детей.

Поливитаминные комплексы для парентерального введения

- Препараты водорастворимых витаминов.
- Препараты жирорастворимых витаминов.
- Препараты водо- и жирорастворимых витаминов.
- Комплексы микроэлементов для парентерального введения

Комбинированные препараты для парентерального питания

- Комбинированные двухкомпонентные контейнеры «Два в одном» (раствор аминокислот + глюкоза).
- Комбинированные трехкомпонентные препараты «Три в одном» (раствор аминокислот + глюкоза + жировая эмульсия).
- Комбинированные трехкомпонентные препараты «Три в одном» (аминокислоты + глюкоза + многокомпонентная жировая эмульсия с включением омега-3 жирных кислот).

**Режимы парентерального питания**

- Круглосуточное введение сред:
  - оптимально для больных в стационаре;



- наилучшая переносимость и утилизация субстратов.
- Продленная инфузия в течение 18-20 часов:
  - хорошая переносимость;
  - в интервалах рекомендуется введение 5% глюкозы.
- Циклический режим – инфузия в течение 8-12 часов:
  - удобно при домашнем парентеральном питании;
  - хорошая переносимость после периода адаптации.

### Системы парентерального питания

- **«Флаконная»** – использование нескольких флаконов с аминокислотами, глюкозой и жировыми эмульсиями (по показаниям – с добавлением фармаконутриентов). Недостатки: требуется неодинаковая скорость введения растворов, выше риск введения несовместимых нутриентов, чаще возникают нарушения метаболизма (гипергликемия, электролитные нарушения и др.), трудоемкость (необходимо использовать капельницы, коннекторы, флаконы), ниже антисептическая защита. К недостаткам применения данной методики также относят избыточную нагрузку на медицинский персонал при замене флаконов (иногда необходимо менять до 6-8 флаконов за сутки). Преимущества: гибкость дозирования для больного, возможность изменения программы парентерального питания при меняющейся ситуации.
- **«Все-в-одном»** («два-в-одном», «три-в-одном») – мешки 2-камерные (аминокислоты + глюкоза) или 3-камерные (аминокислоты + глюкоза ± жировая эмульсия). Преимущества: высокая технологичность, удобство и простота применения; одновременное и безопасное введение всех необходимых нутриентов; оптимально сбалансированный состав; снижение риска инфекционных осложнений; возможность добавлять необходимые микронутриенты (витамины, микроэлементы); экономически менее затратная технология; снижение риска неблагоприятных эффектов, связанных с избыточным поступлением глюкозы; жировая эмульсия уменьшает раздражение вены путем снижения осмолярности питательной смеси; меньшая частота метаболических нарушений.

### Показания для назначения парентерального питания (ESMO/ESPEN 2011)

| Показания                                                                                                                                                                                                                                     | Уровень доказательности |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Недостаточность статуса питания</li> <li>• Неадекватное поступление пищи или неадекватное энтеральное питание (менее 60% от необходимого количества ккал в сутки в течение более 10 дней)</li> </ul> | C<br>C                  |

## Особенности парентерального питания при химио- и лучевой терапии

| Особенности                                                                                                                                                              | Уровень доказательности |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| • Парентеральное питание рекомендовано при гастроинтестинальной токсичности (мукозиты, диареи, энтериты, энтеропатии и др.)                                              | B                       |
| • При диссеминированном процессе способствует стабилизации и улучшению общего состояния                                                                                  | C                       |
| • Использование 3-компонентных систем «все-в-одном» является предпочтительным, особенно для пациентов с кахексией                                                        | C                       |
| • При явлениях холестаза может быть предпочтительным использование парентерального питания с высокой концентрацией омега-9 мононенасыщенных жирных кислот <sup>(1)</sup> | B                       |
| • Проводится на протяжении всего периода лечения и носит циклический характер (циклы от 6 до 12 часов)                                                                   | C                       |
| • Не доказано влияние парентерального питания на рост опухоли                                                                                                            | C                       |

## Способы парентерального питания:

- парентеральное питание по «флаконной» методике;
- парентеральное питание по технологии «все-в-одном» + комплекс витаминов и минералов.

## Расчет парентерального питания:

- 1) Определить необходимое суточное количество ккал из расчета 20-25 ккал/кг массы тела в сутки;
- 2) Уточнить по имеющейся на упаковке препаратов для парентерального питания общую калорийность (ккал) в 1 л, 1,5 л или 2 л и выбрать необходимый объем;
- 3) Добавить препараты, содержащие комплекс витаминов и минералов.

## Противопоказания к парентеральному питанию

- анурия или гипергидратация без диализа;
- жировая эмболия (для жировых эмульсий);
- сывороточный лактат  $> 3$  ммоль/л, гипоксия  $pO_2 < 60$  мм рт. ст.;
- $pCO_2 > 80$  мм рт. ст., ацидоз –  $pH < 7,2$ ;
- непереносимость отдельных составляющих питания или анафилактическая реакция на них.

## Смешанное питание

Энтеральное и парентеральное питание могут назначаться пациенту одновременно при недостаточной эффективности одного из этих методов.

<sup>1</sup> Garcla-de-Lorenzo A. et al. Br. J. Nutr., 2005; 94:221-230.

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В ПРОЦЕССЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

**Цитирование:** Снеговой А.В., Громова Е.Г., Ларионова В.Б. Практические рекомендации по лечению органной недостаточности в процессе лекарственного противоопухолевого лечения у онкологических больных // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4, спецвыпуск. – С. 395–398.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2015-4s-395-398

**Ключевые слова:** поддерживающая терапия, сепсис, печеночная недостаточность, почечная недостаточность, плазмоферез, плазмифльтрация.

Развитие клинически значимой органной недостаточности на любом этапе лекарственного противоопухолевого лечения обусловлено фармакологическими характеристиками применяемых в данной схеме лекарственных препаратов, интенсивностью предыдущих режимов лечения, индивидуальными соматическими особенностями пациента и рядом других факторов. Эффективное лекарственное лечение, сопровождающееся быстрым и массивным распадом опухоли, в ряде случаев приводит к стремительному развитию декомпенсированной почечной недостаточности, обусловленной синдромом лизиса опухоли. Формирование или усугубление дисфункции органов естественной детоксикации ограничивает либо исключает применение ряда препаратов, являющихся «золотым стандартом» при лечении некоторых видов опухолевой патологии; вынужденное нарушение режимов, сроков и доз вводимых препаратов ухудшает течение и прогноз основного заболевания.

Стандартный алгоритм обследования (биохимические показатели, система гемостаза, общий анализ мочи, при необходимости – радиоизотопное исследование) позволяет выявить начальные признаки почечной и/или печеночной дисфункции у большинства пациентов. Однако в ряде случаев отсутствие отклонений от нормальных значений не является гарантом благополучия. Так, сывороточные значения креатинина (зависящие от общей активной мышечной массы) у пожилых, кахектичных, длительно обездвиженных больных, как правило, не отражают истинных клиренсовых значений, и риск превышения допустимых доз нефротоксичных препаратов при формальном подходе к оценке органной функции возрастает. Начальные

этапы дисфункции печени также не всегда сопровождаются изменением уровней билирубина, трансаминаз, альбумина и показателей коагулограммы.

На этапе планирования лекарственного противоопухолевого лечения даже больному с нормальными лабораторными показателями необходим учет ряда **не-благоприятных (подчас скрытых) факторов**, повышающих вероятность развития тяжелой почечной недостаточности:

- врожденная патология почек (поликистоз почек, удвоенная, подковообразная, единственная почка и т.п.);
- сахарный диабет;
- выраженная патология сердечной и сосудистой систем с недостаточностью кровообращения;
- инфаркт миокарда в недавнем анамнезе;
- длительный анамнез артериальной гипертензии;
- наличие системных заболеваний (ревматизм, системная красная волчанка и т.п.);
- проблемный акушерско-гинекологический анамнез;
- недавно перенесенные инфекции, включая вирусные;
- потенциальная нефротоксичность постоянно принимаемых лекарственных средств;
- недавний прием антибактериальных препаратов;
- характер предшествовавшего противоопухолевого лечения, включая хирургическое и лекарственное.

Наличие любого из вышеперечисленных факторов требует тщательного анализа и оценки 24-часового клиренса креатинина, при снижении которого до нижней границы нормальных значений целесообразна лабораторная оценка нижеперечисленных (в порядке убывания диагностической значимости) **предикторов острой почечной недостаточности**:

- NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin);
- KIM-1 (kidney injury molecule-1);
- IL-18;
- Cystatin C;
- L-FABP (liver fatty-acid binding protein).

У больных с высоким риском развития синдрома лизиса опухоли (начальные этапы лечения больных Т- и В-клеточной лимфомой с массивным поражением, острым лимфобластным лейкозом и т.п.) необходим мониторинг диуреза, сывороточных уровней калия, фосфора и кальция, начиная со 2-го часа после начала лечения.

**Тревогу вызывают следующие изменения:**

- повышение уровня мочевой кислоты  $\geq 476$  мкмоль/л;
- гиперкалиемия  $\geq 6$  ммоль/л;
- гиперфосфатемия  $\geq 2,1$  ммоль/л у детей и  $\geq 1,45$  ммоль/л у взрослых;

- гипокальциемия  $\leq 1,75$  ммоль/л;
- либо изменение каждого из показателей на 25% от нормальных значений.

**Выявление указанных нарушений требует немедленной терапии:**

- гидратация до 3 л/м<sup>2</sup>/сутки для обеспечения диуреза от 100 мл/ч, независимо от применения диуретиков;
- ингибиторы ксантин-оксидазы (аллопуринол) в дозе 100-300 (до 900!) мг/сут (алоприм 400 мг/м<sup>2</sup>);
- алкализация крови в/в введением NaHCO<sub>3</sub> – до достижения pH мочи = 7,1-7,5;
- рекомбинантная урат-оксидаза/разбуриказа, 200 мг/кг – с целью предупреждения уратной нефропатии;
- лечение гиперкалиемии (прием ионообменных смол, в/в – инсулин, декстроза, глюконат Ca);
- при сочетании гиперфосфатемии и гипокальциемии – введение ацетата или бикарбоната Ca per os (внутривенное введение может вызвать преципитацию фосфата Ca).

При отсутствии через 6 часов эффекта от проводимых консервативных мероприятий показана экстренная заместительная почечная терапия (предпочтительно – гемофильтрация или гемодиализация), независимо от показателей азотистого обмена.

Схема лекарственного лечения онкологического больного с выявленными биохимическими нарушениями почечной функции (в том числе при необходимости проведения противоопухолевой терапии у больного с сопутствующей терминальной – диализ-зависимой – почечной недостаточностью) должна определяться индивидуально в соответствии с фармакокинетикой лекарственных препаратов и возможностями комбинации лекарственного лечения и заместительной почечной терапии.

Вероятность развития печеночной недостаточности различной степени тяжести в процессе лекарственного лечения онкологических больных также весьма высока и требует учета **ряда неблагоприятных факторов:**

- врожденная патология печени;
- приобретенная патология печени (включая цирроз и стеатоз);
- анамнестические указания на перенесенную малярию, другие инфекционные, паразитарные, вирусные заболевания с поражением печени);
- активная форма гепатита С;
- выраженная патология сердечной и сосудистой систем с недостаточностью кровообращения;
- наличие системных заболеваний (ревматизм, системная красная волчанка и т.п.);
- у женщин – длительный прием противозачаточных лекарственных средств;
- указания на имевшиеся ранее нарушения неясного генеза в системе гемостаза (проявления как гипо-, так и гиперкоагуляции);

- гепатотоксичность постоянно принимаемых лекарственных препаратов (включая седативные, снотворные, психотропные, анальгетики, антипиретики, антибиотики, антиэметики, иммуносупрессоры, нестероидные противовоспалительные средства и т.д.);
- характер предшествовавшего противоопухолевого лечения, включая хирургическое и лекарственное.

Наличие любого из перечисленных факторов требует, наряду с этиотропным лечением, назначения гепатопротективной терапии (описанной в соответствующих разделах руководства) в профилактических дозах. Наличие даже минимальных биохимических и гемостазиологических отклонений требует назначения лечебных доз гепатопротекторов, по возможности за 10-14 дней до начала противоопухолевого лечения.

При отсутствии эффекта от проводимой гепатотропной терапии и усугублении клинических и лабораторных признаков печеночной недостаточности на фоне противоопухолевого лечения обсуждаются варианты экстракорпоральной гемокоррекции в условиях специализированных отделений. **В зависимости от характера и степени тяжести печеночной недостаточности возможно применение следующих технологий:**

- гемосорбция;
- плазмаферез/плазмифiltrация;
- гемофилтрация;
- MARS и PROMETHEUS (наиболее высокотехнологичные процедуры, в наибольшей степени обеспечивающие протезирование функций печени).

Взвешенный и рациональный подход к ранней диагностике, профилактике и лечению дисфункции органов естественной детоксикации позволяет предупредить развитие тяжелых осложнений и осуществлять полноценное противоопухолевое лечение.

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

**Цитирование:** Снеговой А. В., Елизарова А. Л., Маджуга А. В., Соменова О. В., Черкасов В. А. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбоэмболических осложнений у онкологических больных // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4, спецвыпуск. – С. 399–403.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2015-4s-399-403

**Ключевые слова:** поддерживающая терапия, тромбоз, тромбоэмболия, низкомолекулярные гепарины.

## ФАКТОРЫ РИСКА

Стационарные онкологические больные должны рассматриваться в качестве кандидатов для антикоагулянтной профилактики ВТЭО\* при отсутствии кровотечений или других противопоказаний. Необходимо учитывать дополнительные факторы риска для стратификации больных.

| Факторы риска                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Клинические:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• возраст старше 40 лет;</li> <li>• наличие сопутствующих заболеваний (болезни сердца, сосудов, почек, ожирение и др.);</li> <li>• инфекции;</li> <li>• ТГВ** или ТЭЛА*** в анамнезе;</li> <li>• варикозная болезнь.</li> </ul> | <b>Гемостазиологические:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• гиперкоагуляция:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– фибриноген &gt; 400 мг/мл;</li> <li>– Д-димер**** &gt; 0,5 мкг/мл.</li> </ul> </li> </ul> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Количество тромбоцитов &gt; <math>350 \times 10^9/\text{л}</math></li> <li>• Количество лейкоцитов &gt; <math>11 \times 10^9/\text{л}</math></li> <li>• Hgb &lt; 100 г/л</li> <li>• Назначение эритропоэтина</li> </ul>                           |                                                                                                                                                                                                                                         |

\* ВТЭО – Венозные тромбоэмболические осложнения

\*\* ТГВ – Тромбоз глубоких вен

\*\*\* ТЭЛА – Тромбоэмболия легочной артерии

\*\*\*\* Д-димер – Показатель внутрисосудистого тромбообразования

## **ПРОФИЛАКТИКА ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ**

### **I. МЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ СПОСОБЫ ПРОФИЛАКТИКИ ВТЭО**

Антитромботическая профилактика необходима больным, подвергшимся оперативному вмешательству продолжительностью более 30 минут. Следует использовать низкомолекулярные гепарины или нефракционированный гепарин за 12 часов до операции и с первых суток послеоперационного периода. Фондапаринукс вводится через 6-24 часа после операции. При наличии дополнительных факторов риска антикоагулянтная профилактика может начинаться за 5-7 дней до операции.

#### **Дозы антикоагулянтов в послеоперационный период**

Низкомолекулярные гепарины (клексан 4 000 МЕ анти-Ха-активности, фраксипарин 2800-5700 МЕ анти-Ха-активности, фрагмин 5 000 МЕ анти-Ха-активности) 1 раз в день, нефракционированный гепарин 5 000 ЕД 3 раза в день, фондапаринукс 2,5 мг 1 раз в день. Доза может подбираться индивидуально в зависимости от веса тела, дополнительных факторов риска под контролем расширенной коагулограммы.

#### **Продолжительность профилактики**

Больным, подвергшимся лапаротомии, лапароскопии, торакотомии или торакоскопии продолжительностью более 30 минут, рекомендуется проведение профилактики тромботических осложнений в течение минимум 10 дней.

Больным с обширными оперативными вмешательствами, особенно на органах брюшной полости и малого таза, при наличии дополнительных факторов риска рекомендуется проведение профилактики ВТЭО в течение 28 дней.

### **2. МЕХАНИЧЕСКИЕ СПОСОБЫ ПРОФИЛАКТИКИ ВТЭО**

Механические способы являются дополнением к медикаментозным методам; в виде монотерапии они могут использоваться только в случае, когда применение антикоагулянтов невозможно из-за высокого риска кровотечения. К ним относятся эластичные чулки, обеспечивающие оптимальное распределение давления на нижние конечности, либо эластическое бинтование, или перемежающаяся пневматическая компрессия нижних конечностей, или венозный насос для стопы.



## **ПРОФИЛАКТИКА ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ ПРОТИВООПУХОЛЕВУЮ ТЕРАПИЮ**

Антитромботическая профилактика необходима стационарным больным, получающим системную химиотерапию, гормонотерапию, иммуномодулирующие препараты, при наличии дополнительных факторов риска. Следует использовать низкомолекулярные гепарины за 2 часа до начала терапии, в течение всего курса противоопухолевой терапии (в среднем 1-14 дней) и в течение 1-2 дней после окончания каждого курса лечения. Возможно применение малых доз не прямых антикоагулянтов (варфарина) под контролем международного нормализованного отношения (МНО – 1,5). Антикоагулянтная профилактика может продолжаться в течение 30 дней и более при наличии дополнительных факторов риска под контролем расширенной коагулограммы.

### **Дозы антикоагулянтов у больных, получающих противоопухолевую терапию**

Низкомолекулярные гепарины (клексан 4 000 МЕ анти-Ха-активности, фраксипарин 2800-5700 МЕ анти-Ха-активности, фрагмин 5 000 МЕ анти-Ха-активности) 1 раз в день. Доза может подбираться индивидуально в зависимости от веса тела и дополнительных факторов риска под контролем расширенной коагулограммы.

## **ЛЕЧЕНИЕ**

### **Острая стадия**

Стандартное начало лечения при остром эпизоде тромбоэмболических осложнений у онкологических больных состоит в назначении низкомолекулярных гепаринов, нефракционированного гепарина или фондапаринукса.

Низкомолекулярные гепарины (клексан, фраксипарин, фрагмин) вводятся подкожно в дозе, соответствующей весу тела: 200 МЕ/кг 1 раз в сутки (200 МЕ анти-Ха-активности на 1 кг веса тела 1 раз в сутки) или 100 МЕ/кг 2 раза в сутки (100 МЕ анти-Ха активности на 1 кг веса 2 раза в сутки).

Нефракционированный гепарин вводится внутривенно капельно. Вначале он назначается одномоментно как болюс 5000 ЕД, затем в виде инфузии капельно около 30 000 ЕД в течение 24 часов; при этом АЧТВ должно удлиняться в 1,5-2,5 раза от своего исходного уровня.

Следует учитывать наличие противопоказаний. У больных с почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 25-30 мл) при назначении НФГ внутривенно или НМГ необходим мониторинг анти-Ха-активности. При сниженном числе тромбо-

цитов ( $< 100 \times 10^9/\text{л}$ ) дозу НМГ уменьшают; при числе тромбоцитов менее  $50 \times 10^9/\text{л}$  возникает необходимость в их отмене.

Длительность первоначального лечения антикоагулянтами (преимущественно низкомолекулярными гепаринами) составляет не менее 3-6 месяцев. Затем больных следует лечить непрямыми антикоагулянтами (варфарин под контролем МНО = 2–3) или продолжать назначать низкомолекулярные гепарины (75-80% от первоначальной дозы НМГ, то есть 150 МЕ/кг 1 раз в сутки) неопределенно долго – до тех пор, пока существует онкологическое заболевание, больные получают противоопухолевое лечение или действуют дополнительные факторы риска развития тромботических осложнений.

Доза и эффективность антикоагулянтной терапии определяется уровнем маркеров внутрисосудистого свертывания крови (Д-димера) и результатами дуплексного ангиосканирования.

### **Антикоагулянтная терапия у больных с рецидивом ВТЭО**

Больные с рецидивом тромбоэмболических осложнений, длительно получающие непрямые антикоагулянты, когда МНО находится в пределах субтерапевтических значений ( $< 2$ ), должны возвратиться к лечению нефракционированным гепарином или низкомолекулярными гепаринами, затем непрямыми антикоагулянтами с уровнем значения МНО = 2–3.

Если рецидив тромбоэмболических осложнений возник у больных, длительно получающих непрямые антикоагулянты при значении МНО = 2–3, необходимо: 1) выбрать другой метод антикоагулянтной терапии, такой как нефракционированный гепарин или низкомолекулярные гепарины; или 2) изменить дозу непрямого антикоагулянта с целью увеличения МНО (до 3,5).

### **Имплантация кавафилтра в нижнюю полую вену как мера профилактики ТЭЛА\* у онкологических больных**

Показания для установки кавафилтра у онкологических больных:

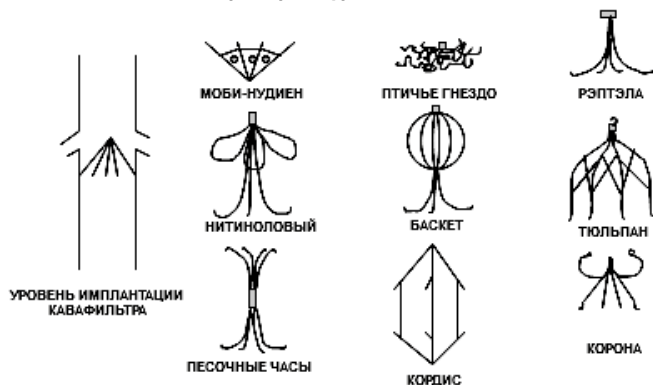
- рецидивирующая ТЭЛА, несмотря на применение терапевтических доз антикоагулянтов;
- противопоказания к применению антикоагулянтной терапии (активное кровотечение или глубокая и продолжительная тромбоцитопения).

Современные кавафилтры являются атромбогенными и обладают высокими фильтрационными способностями – прохождения через них клинически опасных тромбоэмболов не отмечено. В то же время кавафилтры не являются препятствием для распространения тромбов, а лишь задерживают тромбоэмболы. Антикоагулянтную терапию следует проводить для профилактики или лечения уже имеющегося тромбоза, а не привязывать ее к факту имплантации устройства.

Кавафильтр имплантируется в типичное место – инфраренальный отдел нижней полой вены (рис. 1). Устройство в нижней полой вене необходимо расположить как можно ближе к уровню впадения почечных вен с целью предотвращения развития тромбоза над кавафильтром, используя интенсивный кровоток над устройством. В исключительных случаях кавафильтр можно имплантировать в супраренальный отдел нижней полой вены, но ниже впадения печеночных вен при распространении тромбоза выше уровня впадения почечных вен. В случае перекрытия обеих почечных вен восходящими тромботическими массами и при наличии адаптированного почечного венозного оттока по коллатералям, высокая имплантация кавафильтра безопасна. Эта операция допустима и при сохраненном магистральном венозном оттоке, наблюдающемся при флотирующем (высоком) тромбозе нижней полой вены, если нет другого способа профилактики ТЭЛА. Допускается фиксация кавафильтра к стенкам инфраренального отдела нижней полой вены флотирующей верхушки тромба, расположенного напротив устьев почечных вен. Проводимое антикоагулянтное лечение приводит к лизису верхушки тромба; при этом просвет нижней полой вены на уровне имплантированного фильтра может освободиться от тромботических масс.

Современные устройства для задержки эмболов могут устанавливаться в просвет НПВ<sup>1</sup> на определенное время с последующим извлечением. У онкологических больных необходимость удаления кавафильтра возникает крайне редко.

**Рисунок 1. Разновидности кавафильтров и уровень их имплантации**



Применение адекватных мер профилактики, диагностики и лечения венозных тромбоэмболических осложнений позволяет предотвратить ТЭЛА, в том числе со смертельным исходом, расширяет возможности противоопухолевого лечения, повышает качество жизни онкологических больных.

<sup>1</sup> НПВ – нижняя полая вена

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПРИ ЭКСТРАВАЗАЦИИ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ХИМИОПРЕПАРАТОВ

**Цитирование:** Снеговой А. В., Буйденко Ю. В., Кононеко И. Б., Ларионова В. Б. Практические рекомендации при экстравазации противоопухолевых химиопрепаратов // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4, спецвыпуск. – С. 404–411.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2015-4s-404-411

**Ключевые слова:** поддерживающая терапия, попадание химиопрепаратов под кожу, некроз кожи после химиотерапии, экстравазация химиопрепаратов.

Экстравазация – процесс случайного попадания лекарственных препаратов внутривенно и/или в подкожную клетчатку в месте сосудистого доступа (внутривенного или внутриартериального).

- Экстравазация сопровождается различными последствиями и осложнениями, которые зависят от типа препарата, его количества, скорости и длительности введения с выходом во внесосудистое пространство.
- Экстравазация является достаточно редким осложнением инфузионной терапии. Специфического лечения экстравазации нет. В зависимости от проявления и тяжести течения при экстравазации требуется наблюдение, терапевтическое лечение, хирургические вмешательства, включая кожно-пластические операции.

Очень важно помнить, что степень повреждения зависит от вида лекарства, его pH и концентрации. В связи с этим необходимо знать алгоритмы и протоколы для профилактики, своевременной диагностики экстравазации и первой помощи.

В разделе использованы рекомендации ESMO-EONS 2012 г., дополненные и адаптированные к условиям российского здравоохранения.

По типу повреждающего действия все противоопухолевые препараты делятся на:

- кожно-нарывные;
- раздражающие;
- не кожно-нарывные;
- ДНК-связывающие;
- ДНК-несвязывающие;
- эксфолианты;
- воспалительные.

## КЛАССИФИКАЦИЯ

Классификация некоторых препаратов в зависимости от типа повреждающего действия представлена в табл. 1.

Таблица 1.

| Кожно-нарывные           | Раздражающие                | Не кожно-нарывные       |
|--------------------------|-----------------------------|-------------------------|
| <b>ДНК-связывающие</b>   | Алкилирующие агенты         | Триоксид мышьяка        |
| Алкилирующие агенты      | Кармустин                   | Аспарагиназа            |
| Мехлорэтамин             | Ифосфамид                   | Блеомицин               |
| Бендамустин              | Стрептозоцин                | Бортезомиб              |
| Антрациклины             | Дакарбазин                  | Кладрибин               |
| Доксорубицин             | Мелфалан                    | Цитарабин               |
| Даунорубицин             | Липосомальный доксорубицин  | Этопозид фосфат         |
| Эпирубицин               | Липосомальный даунорубицин  | Гемцитабин              |
| Идарубицин               | Митоксантрон                | Флударабин              |
| Дактиномицин             | Ингибиторы топоизомеразы II | Интерфероны             |
| Митоминин С              | Этопозид                    | Интерлейкины-2          |
| Митоксантрон             | Тенипозид                   | Метотрексат             |
| <b>ДНК-несвязывающие</b> | Антиметаболиты              | Моноклональные антитела |
| Винкаалколоиды           | Фторурацил                  | Пеметрексед             |
| Винкристин               | Производные платины         | Ралтитрексед            |
| Винбластин               | Карбоплатин                 | Темсирилимус            |
| Виндезин                 | Цисплатин                   | Тиотепа                 |
| Винорельбин              | Оксалиплатин                | Циклофосфамид           |
| Таксаны                  | Ингибиторы топоизомеразы I  | –                       |
| Доцетаксел               | Иринотекан                  | –                       |
| Паклитаксел              | Топотекан                   | –                       |
| Трабектедин              | Иксабепилон                 | –                       |

## РЕКОМЕНДАЦИИ ПО МИНИМИЗАЦИИ РИСКА ЭКСТРАВАЗАЦИИ

### Выбор места инъекции:

- Если выбор периферического венозного доступа затруднен или «невозможен», необходимо использовать центральный сосудистый доступ.
- «Крупные вены» на предплечье рекомендуются для периферического сосудистого доступа.

- Пункция вены должна выполняться осторожно, без воздействия на сустав.
- Внутренняя поверхность запястья и вены нижних конечностей не должны использоваться для введения химиопрепаратов.
- Пункции периферических вен cephalic и basilic (рис. 1) выше локтевой ямки, а также вен тыльной поверхности кисти, особенно для введения препаратов кожно-нарывного действия, не рекомендуются.
- Избегать пункции вен в области лимфедемы.
- Пункция вен со стороны мастэктомии остается предметом дискуссии.

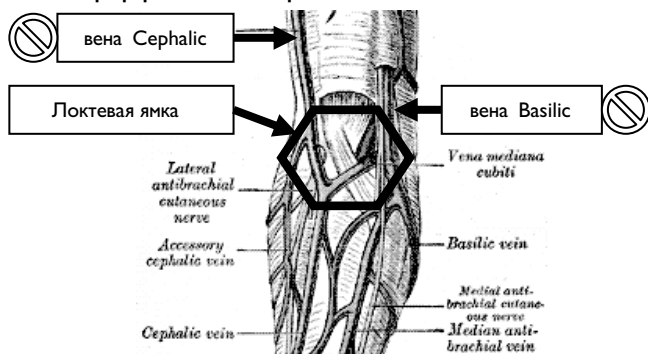
**Пункция вен:**

- Иглы типа «бабочка» не должны использоваться для инфузии химиотерапевтических препаратов, обладающих кожно-нарывным действием.
- Предпочтительнее использование периферических катетеров типа «браунюля».
- Для препаратов кожно-нарывного действия с длительным периодом инфузии 12-24 часа предпочтительнее использовать центральный сосудистый доступ.
- Для организации центрального венозного доступа имеют преимущества периферически вводимые центральные катетеры (PICC LINE) или имплантируемые венозные порты.

**Дополнительные процедуры:**

- После пункции вен проверить правильность установки путем «проверки ретроградного тока крови», затем ввести 10 мл 0,9 NaCl для исключения экстравазации.
- Необходимо «промывать вену» 10–20 мл 0,9 NaCl между введениями разных химиотерапевтических препаратов.
- Перед болюсным введением химиопрепаратов обязательна «проверка тока крови».
- В период инфузии химиопрепаратов обязательно выполняется периодическая проверка места пункции вены на наличие симптомов: отека, припухлости, покраснения, боли.
- Болюсное введение химиопрепаратов, обладающих кожно-нарывным действием, может производиться только с одновременным быстрым внутривенным введением растворов 0,9 NaCl.
- При возникновении сомнений необходимо произвести введение (струйное, капельное) раствора 0,9 NaCl в объеме 50-200 мл.

Рисунок 1. Части периферических вен cephalic и basilic.



Иногда даже в случае правильного введения некоторых цитостатиков могут возникать реакции, напоминающие экстравазацию: эритема, чувство жжения вены, крапивница, зуд.

В табл. 2 представлены препараты, вызывающие местные кожные реакции и химические флебиты.

Таблица 2. Препараты, вызывающие местные кожные реакции и химические флебиты.

| Локальные кожные реакции | Химические флебиты |
|--------------------------|--------------------|
| Аспарагиназа             | Амзакрин           |
| Цисплатин                | Кармустин          |
| Даунорубицин             | Цисплатин          |
| Доксорубицин             | Дакарбазин         |
| Эпирубицин               | Эпирубицин         |
| Флударабин               | 5-фторурацил       |
| Мехлорэтамин             | Гемцитабин         |
| Мелфалан                 | Мехлорэтамин       |
|                          | Винорельбин        |

**Рисунок 2. Алгоритм действия при экстравазации химиотерапевтических препаратов через периферический сосудистый доступ.**

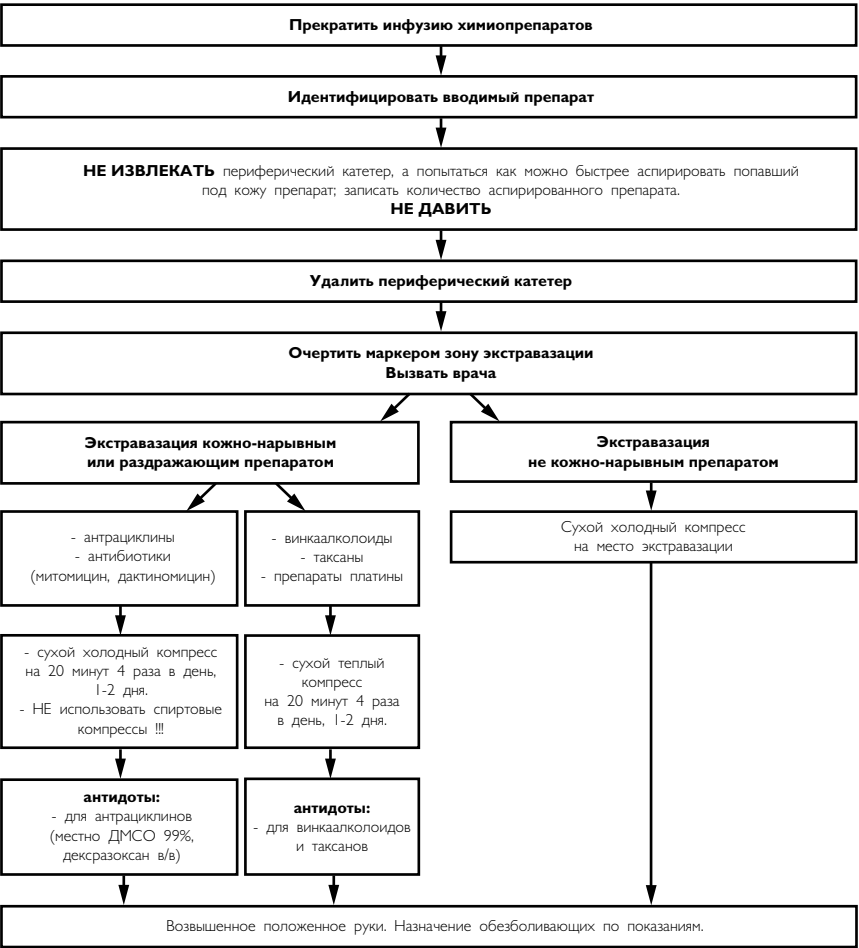
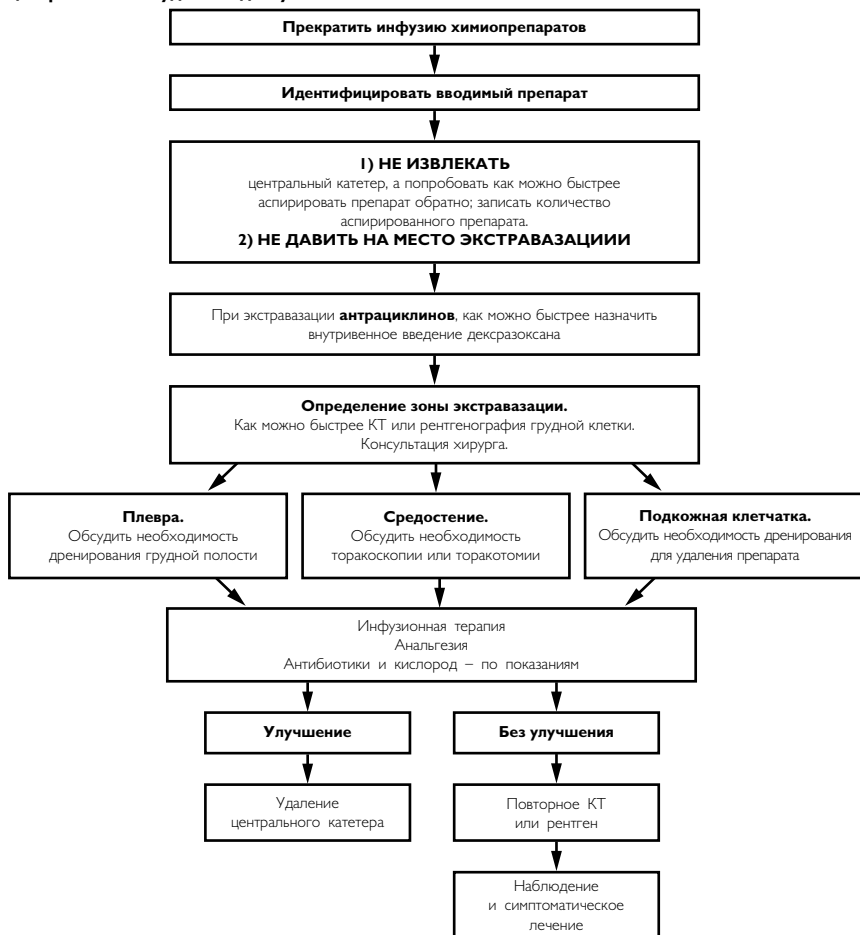




**Рисунок 3. Алгоритм действия при экстравазации химиотерапевтических препаратов через центральный сосудистый доступ.**



## НАБЛЮДЕНИЕ И ТЕРАПИЯ ПРИ ЭКСТРАВАЗАЦИИ

1. При первых признаках экстравазации уведомить лечащего врача. В свою очередь, лечащий врач должен уведомить хирурга, а в случае центрального венозного доступа проконсультировать больного у анестезиолога-реаниматолога или интервенционного радиолога.

2. С помощью шприца удалить максимальное количество жидкости через катетер в зоне инфильтрации. Не давить на зону инфильтрации.
3. Очертить зону инфильтрации и выполнить УЗИ мягких тканей в этой зоне. В процессе развития осложнения повторять эти действия для получения объективной динамики.
4. Имобилизовать верхнюю конечность с помощью косыночной повязки.
5. Локальное введение кортикостероидов не рекомендовано. Кортикостероидные препараты могут быть системно назначены для снижения воспалительной реакции в стандартных терапевтических дозах только при отсутствии признаков гнойной инфекции.
6. С целью снижения воспалительной реакции и обезболивания целесообразно назначение препаратов НПВС.
7. Снижению болевого синдрома способствуют аппликации 10%-ного раствора лидокаина в виде холодного компресса или орошения аэрозольным спреем.
8. При экстравазации мехлорэтамина рекомендовано подкожное обкалывание тиосульфатом по 2 мл на каждый мг мехлорэтамина. Предварительно тиосульфат разводят путем смешивания: 4 мл 10%-ный раствор натрия тиосульфата и 6 мл стерильной воды для инъекций.
9. Местно применяют 30-99%-ный раствор ДМСО 2 раза в день на протяжении 14 дней без втирания и укрытия стерильным перевязочным материалом. ДМСО должен быть нанесен как можно быстрее при экстравазации: антрациклинами, митомицином С, производными платины. Необходимо помнить, что ДМСО может вызывать локальное покраснение в месте нанесения, что говорит о правильности и своевременности применения.
10. Дексразоксан уменьшает формирование комплексов антрациклин-железо и снижает реактивное окисление, в результате чего токсическое действие антрациклинов на сердечную ткань уменьшается. Доза дексразоксана должна быть снижена на 50% при клиренсе креатинина  $< 40$  мл/мин. При этом за 15 минут до введения и через 15 минут после введения дексразоксана не рекомендуется наносить ни ДМСО, ни сухой холодный компресс на место экстравазации. Побочные эффекты дексразоксана: гематологическая токсичность, гипертрансаминаземия, тошнота, боль в месте введения. Режим введения:  $1000 \text{ мг/м}^2$  внутривенно как можно быстрее, но не позднее 6 часов от момента экстравазации, во второй день –  $1000 \text{ мг/м}^2$ , в третий день –  $500 \text{ мг/м}^2$ . Дексразоксан перед добавлением в раствор разводится стерильной водой для инъекций в количестве 25 мл. У пациентов с поверхностью тела более  $2,0 \text{ м}^2$  доза дексразоксана не должна превышать  $2000 \text{ мг}$  при введении в 1-й и 2-й дни,  $1000 \text{ мг}$  – в 3-й день (схема 2).
11. Гиалуронидаза – фермент, вызывающий деградацию гиалуроновой кислоты, улучшающий абсорбцию препаратов, попавших под кожу. Применяется при экстравазации винкалколоидов: 1-6 мл раствора гиалуронидазы (доза  $150 \text{ Ед/мл}$

раствора) вводят внутривенно через тот же катетер. Обычно вводится 1 мл раствора гиалуронидазы на 1 мл препарата, попавшего под кожу.

12. При не разрешившихся более 10 дней некрозах проводится хирургическое лечение. Только треть всех экстравазаций осложняется изъязвлением. В этих случаях применяются широкое иссечение некротизированных тканей и перевязки с препаратами, которые обеспечивают очищение и заживление раны с последующей пластикой раневого дефекта. Также существуют эффективные хирургические методики подкожного промывания места экстравазации, которые требуют определенной подготовки хирурга и сегодня не рекомендованы для повседневной практики.

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КОРРЕКЦИИ СИНДРОМА АНОРЕКСИИ-КАХЕКСИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

**Цитирование:** Снеговой А.В., Кононенко И.Б., Ларионова В.Б., Манзюк Л.В., Салтанов А.И., Сельчук В.Ю. Практические рекомендации по коррекции синдрома анорексии-кахексии у онкологических больных // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4, спецвыпуск. – С. 412–416.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2015-4s-412-416

**Ключевые слова:** поддерживающая терапия, боль, болевой синдром, анальгетики, морфин, прометал, трамадол, пластырь.

Синдром анорексии-кахексии у онкологических больных (САКОБ) – мультифакторный синдром с нарастающей потерей массы скелетной мускулатуры (с потерей или без потери жировой ткани) в результате снижения потребления пищи и дисбаланса метаболических процессов в организме, что сопровождается нарушениями белкового и энергетического обменов. Эти изменения полностью необратимы и приводят к прогрессивному ухудшению функционального статуса пациента.

САКОБ был трансформирован из синдрома кахексии (kakos – плохой и hexis – состояние) с 2000-х годов и на сегодняшний день является важным клиническим фактором и независимым маркером, определяющим выживаемость онкологических больных.

Наиболее часто САКОБ встречается при раке желудочно-кишечного тракта, раке легкого, раке молочной железы, НХЛ (рис. 1).

**Рисунок 1. Распространенность синдрома анорексии-кахексии у онкологических больных.**



Последствия синдрома анорексии-кахексии:

- нарушение физического, функционального и психологического статуса;
- ухудшение переносимости лечения;
- уменьшение ответа на лечение;
- ухудшение качества жизни;
- снижение выживаемости.

Каждый четвертый из 20 онкологических больных умирает непосредственно от синдрома анорексии-кахексии.

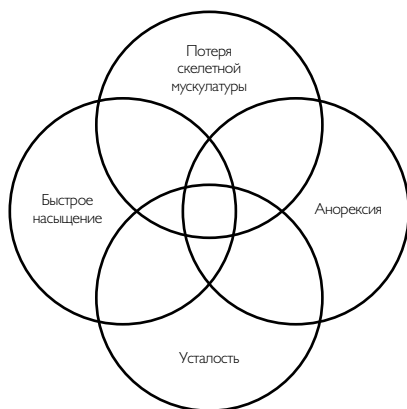
## СТАДИРОВАНИЕ

- I. Прекахексия:** потеря массы тела на 5% и менее за последние 6 месяцев, признаки системного воспалительного ответа, анорексия и метаболические изменения.
- II. Кахексия:** потеря массы тела более чем на 5% за последние 6 месяцев (при условии, что пациент не голодал специально), или продолжающаяся потеря массы тела более 2%, индекс массы тела менее  $20 \text{ кг/м}^2$ , или потеря скелетной мускулатуры и продолжающаяся потеря массы тела более 2%. Признаки системного воспалительного ответа, анорексия, снижение потребления объема пищи.
- III. Рефрактерная кахексия:** критерии кахексии на фоне выраженного катаболизма, отсутствие эффекта от проводимой противоопухолевой терапии, ECOG 3-4, ожидаемая продолжительность жизни менее 3 месяцев.

## ДИАГНОСТИКА

Клинические признаки синдрома-анорексии кахексии: ключевые факторы, которые необходимо оценить у онкологического больного для предотвращения развития кахексии и рефрактерной кахексии, представлены на рис. 2.

Рисунок 2. Ключевые клинические симптомы.



## ОЦЕНКА

**Анорексия:** необходимо оценить факторы, лежащие в основе уменьшения объема пищи, например нарушение вкуса и обоняния, снижение гастроинтестинальной моторики (тошнота, рвота, быстрое насыщение, запоры) и др. Дополнительно оценивают наличие стоматита, одышки, боли. Объем потребления пищи должен оцениваться постоянно, особенно количество употребленного в пищу белка и калорий.

**Катаболизм:** гиперкатаболизм очень часто вызывается опухолевым метаболизмом, системным воспалением или другими опухоль-опосредованными эффектами. Наиболее распространенным является оценка степени катаболизма по уровню С-реактивного белка. Однако кахексия может развиваться на фоне катаболизма без повышения С-реактивного протеина за счет прогрессирования заболевания или применения химиотерапии.

**Физический и психологический статус:** для оценки применяют статус по ECOG, индекс Карновского, опросник EORTC QLQ C-30. Необходимо понять, насколько физическое и психологическое состояние пациента влияют на способность принимать необходимый объем пищи и на темпы потери массы тела.

**Объективный осмотр:** необходимо обратить особое внимание на наличие отеков, тургор кожи – оценить признаки обезвоживания, провести осмотр полости рта (налет, стоматит), оценить массу тела (пациенты с ожирением – высокая группа риска), при возможности провести динамометрию.

**Лабораторные показатели:** оценить показатели уровня лейкоцитов, эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов, С-реактивного белка, глюкозы, мочевины и креатинина, АЛТ, АСТ, общего билирубина.

**На сегодняшний день четких рекомендаций по алгоритму диагностики САКОБ не существует.**

## ЛЕЧЕНИЕ

Лечение пациентов с САКОБ зависит от многих факторов, которые способствуют развитию этого синдрома, и направлено на коррекцию возможных осложнений противоопухолевой терапии, таких как анорексия, болевой синдром, стоматит, диарея, тошнота, рвота, потеря массы тела и скелетной мускулатуры и других. При этом основная цель лечения САКОБ – сокращение темпов или прекращение дальнейшей потери массы тела и скелетной мускулатуры.

**Подходы к лечению в стадии прекахексии.** Только в этот период возможно приостановить потерю массы тела и скелетной мускулатуры. При этом требуется мониторинг функциональных и лабораторных показателей, оценка статуса пациента, активная нутритивная поддержка (энтеральное питание препаратами с высоким содержанием белка в малом объеме, например нутридринк компакт протеин и др.,

парентеральное питание), терапия осложнений противоопухолевого лечения (химиотерапии, оперативного лечения, лучевой терапии).

**Подходы к лечению в стадии кахексии и рефрактерной кахексии.** В этой стадии добиться прекращения потери массы тела и скелетной мускулатуры невозможно, и задача врача и пациента добиться снижения темпов их потери, что достижимо. Для этого в первую очередь необходимо выявить и скорректировать причины, ускоряющие течение САКОБ. Обязательна нутритивная поддержка, которую можно применять в гипокалорийном режиме (например, энтеральное питание с высоким содержанием белка в малом объеме – 100-200 мл – несколько раз в день или др.).

### **Лекарственная терапия**

#### **Высокий уровень рекомендаций**

- Противоболевая терапия.
- Энтеральное питание с высоким содержанием белка в малом объеме (100-200 мл).
- Парентеральное питание (три-в-одном).
- Омега-3 жирные кислоты от 1,6 до 2,4 г в сутки.
- Глюкортикоиды (коротким курсом – не более 2 недель).
- Прокинетики.
- Спазмолитики.
- Ферменты.
- Слабительные.
- Антиэметики (антагонисты NK1- и 5-HT3-рецепторов).
- Гепатопротекторы, содержащие S-адemetионин.
- Парентеральные препараты железа на основе карбоксимальтозы.

#### **Средний уровень рекомендаций**

- Мегестрол ацетат по 400-800 мг в сутки.
- Витамины и минералы.
- Гидразина сульфат.

#### **Не рекомендованы или недостаточно данных**

- Талидомид.
- НПВС (или только у пациентов в стадии прекахексии).
- Инфузионная терапия с глюкортикоидами.
- Биодобавки.
- Пробиотики (только в комплексной терапии).

## Препараты в стадии клинических исследований

- Антагонисты лептина.
- Ингибиторы миостатина.
- Агонисты грелина.
- Антагонисты цитокинов.
- Анти-IL-6-антитела.
- Селективные модуляторы андрогеновых рецепторов.

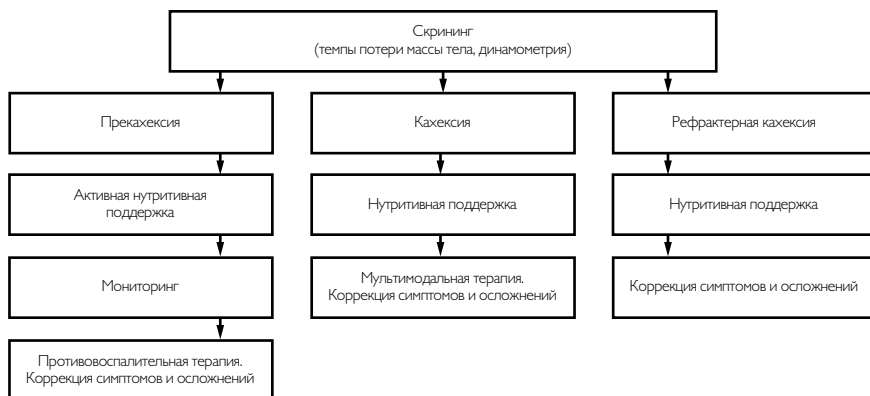
**Важно! Лечение проводится только комбинацией препаратов. Монотерапия недопустима.**

При составлении плана лечения целесообразно выделить ведущий фактор в развитии СОКАБ, а именно:

- анорексия и снижение объема питания;
- катаболизм;
- потеря скелетной мускулатуры;
- нарушение физического и психологического статуса.

Лечение синдрома анорексии-кахексии основано на мультимодальном подходе с привлечением врачей других специальностей (психолог или психиатр, специалист по противоболевой терапии, гастроэнтеролог и др.).

## Общий алгоритм для ведения больных с синдромом анорексии-кахексии:





# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

**Цитирование:** Абузарова Г. Р., Когония Л. М., Ларионова В. Б., Снеговой А. В. Практические рекомендации по лечению хронического болевого синдрома у онкологических больных // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4, спецвыпуск. – С. 417–428.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2015-4s-417-428

**Ключевые слова:** поддерживающая терапия, боль, болевой синдром, анальгетики, морфин, прометал, трамадол, пластырь.

Международная ассоциация по изучению боли (IASP) дает следующее определение боли: «Боль представляет собой неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с имеющимся или возможным повреждением тканей. Боль всегда субъективна. Каждый человек воспринимает ее через переживания, связанные с получением какого-либо повреждения в ранние годы его жизни. Боль – это телесное ощущение, но она также представляет собой всегда неприятное и поэтому эмоциональное переживание».

Согласно определению Международной ассоциации по изучению боли, к хронической относят боль, которая сохраняется более 3 месяцев без устранения вызвавшей ее причины. При этом ее выделяют как самостоятельное заболевание – хронический болевой синдром (ХБС). При прогрессировании опухолевого процесса ХБС отягощает жизнь больного и окружающих его людей, представляет серьезную медицинскую и социальную проблему.

## ПРИЧИНЫ ХБС У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Выделяют следующие основные причины болевых синдромов у онкологических больных:

- боль, вызванная самой опухолью (поражение костей, мягких тканей, кожи, внутренних органов, окклюзия сосудов и др.);
- боль при осложнениях опухолевого процесса (патологический перелом, некроз, изъязвление, воспаление, инфицирование тканей и органов, тромбозы);
- боль при паранеопластических синдромах (артро-, нейро-, миопатии);
- боль как следствие астенизации (пролежни, трофические язвы, запор);

- боль, обусловленная противоопухолевым лечением:
  - при осложнениях хирургического лечения рака (фантомная боль, боли при спайках, рубцах, отеках);
  - при осложнениях химиотерапии (мукозиты, полинейропатия, генерализованная миалгия, астенический некроз, артралгии);
  - при реакциях и осложнениях лучевой терапии (поражение кожи и слизистых оболочек, костей, фиброз, неврит, плексит, миелопатия и др).

Выяснение патогенеза, определение типа боли, ее динамики, построение четкого плана лечебных мероприятий и их активный контроль – обязательная часть современной клинической онкологии.

## ОЦЕНКА ИНТЕНСИВНОСТИ БОЛИ

- **По шкале вербальных оценок (ШВО) (измеряется в баллах при совместном решении врача и пациента):**

- 0 – боли нет;
- 1 – слабая боль;
- 2 – умеренная боль;
- 3 – сильная боль;
- 4 – нестерпимая боль.

- **По визуально-аналоговой шкале (ВАШ) (от 0 до 100%). Выполняет индивидуально пациент с помощью линейки (см. рис. 1).**

Рисунок 1. Шкалы для оценки интенсивности боли.



- **Оценка физической активности (ФА) больных по 5-балльной шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group):**

- 0 – нормальная физическая активность;
- 1 – ФА незначительно снижена;
- 2 – ФА умеренно снижена (постельный режим – менее 50% дневного времени);
- 3 – ФА значительно снижена (постельный режим – более 50% дневного времени);
- 4 – полный постельный режим.

- **Оценка качества ночного сна:**

- хороший (6-8 ч);
- удовлетворительный (4-6 ч);
- плохой (менее 4 ч).

- **Оценка эффективности обезболивающей терапии:**

- оценка времени начала анальгезии после разовой дозы препарата;
- продолжительность действия разовой дозы препарата;
- расчет разовых и суточных доз основного анальгетика в динамике на этапах терапии;
- расчет суточных доз дополнительных анальгетиков;
- оценка длительности терапии анальгетиком (сут).

- **Оценка переносимости противоболевой терапии:**

- учет побочных эффектов (ПЭ) предшествующей терапии;
- выявление (наличие) основных ПЭ, связанных с приемом анальгетика (седации, головокружения, тошноты, рвоты, повышенного потоотделения, сухости во рту, головной боли, снижения аппетита, нарушений функций пищеварительного тракта (запоров, диареи), задержки мочи, общей слабости, психических расстройств);
- степень выраженности ПЭ по 4-балльной шкале:
  - 0 – ПЭ отсутствуют (отличная переносимость);
  - 1 – легкая (хорошая переносимость);
  - 2 – умеренная (удовлетворительная переносимость);
  - 3 – сильная степень выраженности (плохая переносимость).

Для диагностики невропатического компонента боли применяют опросник DN4 (Neuropathic Pain Diagnostic Questionnaire, French Neuropathic Pain Group, D. Bouhassira, 2004).

## ЛЕЧЕНИЕ

Эффективная терапия хронической боли – сложная задача, которая требует много-стороннего подхода с использованием различных методов и лекарственных средств. Основным, наиболее удобным, в большинстве случаев эффективным и безопасным методом лечения ХБС является фармакотерапия. Основными ее принципами у онкологических больных, по данным экспертов ВОЗ (1986), являются следующие:

- ступенчатый подбор анальгетиков;
- индивидуальный подбор доз анальгетиков «по нарастающей»;
- прием «по часам», а не «по требованию больного»;
- активное применение адъювантов;
- широкое назначение неинвазивных форм лекарственных препаратов.

В настоящее время специалисты, занимающиеся лечением болевого синдрома, располагают различными методами, среди которых – фармакотерапия анальгетиками периферического и центрального действия, адъювантные лекарственные средства, использование контролируемой пациентом анальгезии, регионарные методы обезболивания (проводниковые блокады нервных стволов и сплетений; эпидуральная, субарахноидальная, сакральная анестезия, хроническая эпидуральная электростимуляция), консервативные методы денервации (алкоголизация, химическая денервация периферических и центральных нервных структур, радиочастотный нейролизис), хирургические методы (хордотомия, ризотомия, микрохирургические методы), лучевая терапия, чрескожная электростимуляция, иглотерапия.

На протяжении многих лет в России и странах СНГ сильнодействующие наркотические анальгетики были представлены в виде инъекционных форм (промедол, омнопон, морфина гидрохлорид), что значительно ограничивало возможность проведения противоболевой терапии в соответствии с принципами, рекомендованными экспертами ВОЗ: подбором индивидуальной эффективной анальгетической дозы, применением неинвазивных про-лонгированных лекарственных форм, назначением препаратов «по часам» и «по нарастающей» силе действия.

**Таблица 1. Анальгетики, рекомендованные ВОЗ для фармакотерапии боли у онкологических больных.**

| Группы препаратов                   | Перечень препаратов, рекомендуемых ВОЗ                                     |
|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Неопиоидные анальгетики (I ступень) | Парацетамол, индометацин, ибупрофен, диклофенак, кетопрофен                |
| Слабые опиоиды (II ступень)         | Кодеин, дигидрокодеин, декстропропоксифен, трамадол                        |
| Сильные опиоиды (III ступень)       | Морфин, гидроморфон, бупренорфин, петидин, леворфанол, метадон, пентазоцин |

**Таблица 2. Перечень зарегистрированных опиоидных анальгетиков в неинвазивных лекарственных формах.**

| № п/п | Международное непатентованное наименование | Торговое наименование | Лекарственная форма                                                              | Производитель (страна)                   | Рег. номер              |
|-------|--------------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------|
| 1     | Бупренорфин                                | Транстек*             | Трансдермальная терапевтическая система; пластырь 35 мкг/ч, 52,5 мкг/ч, 70 мкг/ч | Грюненталь ГмБХ (Германия)               | 015004/01<br>18.05.2012 |
| 2     | Дигидрокодеин                              | ДГК Континус*         | Таблетки пролонгированного действия 60, 90, 120 мг                               | Бард Фармасьютикалз Лтд (Великобритания) | 011980/01<br>14.03.2008 |

| № п/п | Международное непатентованное наименование | Торговое наименование | Лекарственная форма                                                                                       | Производитель (страна)                       | Рег. номер               |
|-------|--------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------|
| 3     | Морфина сульфат                            | Морфина сульфат*      | Капсулы пролонгированного действия 10, 30, 60, 100 мг                                                     | ФГУП «Московский эндокринный завод» (Россия) | 001833<br>13.09.2012     |
|       |                                            | МСТ континус          | Таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой 10, 30, 60, 100 мг                                | Мундифарма ГмбХ (Австрия)                    | 014264/01<br>03.08.2010  |
| 4     | Оксикодон + налоксон                       | Таргин                | Таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой 5 мг/2,5 мг; 10 мг/5 мг; 20 мг/10 мг; 40 мг/20 мг | Мундифарма ГмбХ (Австрия)                    | ЛП-002880<br>25.02.2015  |
| 5     | Пропионил-фенилэтокси-этилперидин          | Просидол              | Таблетки защищенные, 20 мг                                                                                | ФГУП «ГосЗМП» (Россия)                       | 001172/01<br>10.06.2013  |
| 6     | Тампентадол                                | Палексия*             | Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 50 мг, 75 мг, 100 мг                                               | Грюненталь ГмбХ (Германия)                   | ЛП-002637<br>22.09.2014  |
|       |                                            |                       | Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг   |                                              | ЛП-002631<br>22.09.2014  |
| 7     | Парацетамол + трамадол                     | Залдиар               | Таблетки, покрытые оболочкой                                                                              | Грюненталь ГмбХ (Германия)                   | 015588/01<br>25.03.2009  |
|       |                                            | Форсодол              |                                                                                                           | ООО «Озон» (Россия)                          | ЛС-002645<br>29.12.2006  |
|       |                                            | Трамацета             | Капсулы, 325 мг + 37,5 мг                                                                                 | К.О. Ромфарм Компани С.Р. Л., (Румыния)      | ЛП-0022344<br>14.01.2014 |

| № п/п | Международное непатентованное наименование | Торговое наименование | Лекарственная форма                                                            | Производитель (страна)            | Рег. номер                  |
|-------|--------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|
| 8     | Трамадол                                   | Трамадол, Трамал      | Капсулы 50 мг                                                                  | ООО «Озон» (Россия)               | ЛС-001884<br>20.12.2011     |
|       |                                            |                       |                                                                                | ШТАДА Арцнаймиттель АГ (Германия) | 014289/01<br>12.02.2014     |
|       |                                            |                       |                                                                                | КРКА, д.д., Ново-Место (Словения) | 0124289/01<br>12.02.2014    |
|       |                                            |                       | Таблетки 100, 150, 200 мг                                                      | ООО «Озон» (Россия)               | ЛС-0022073<br>16.12.2011    |
|       |                                            |                       | Суппозитории ректальные 100 мг                                                 | КРКА, д.д., Ново-Место (Словения) | 012155/04<br>13.12.2010     |
|       |                                            |                       | Капли для приема внутрь                                                        | КРКА, д.д., Ново-Место (Словения) | 012155/03<br>20.03.2012     |
| 9     | Тримеперидин                               | Промедол              | Таблетки                                                                       | ФГУП «ГосЗМП» (Россия)            | 003998/01<br>15.03.2010     |
| 10    | Фентанил                                   | Фентадол Матрикс**    | Трансдермальная терапевтическая система; пластырь 12,5; 25; 50; 75 и 100 мкг/ч | Сандоз д.д. (Словения)            | ЛП-000279<br>17.02.2011     |
|       |                                            | Фентадол Резервуар**  |                                                                                |                                   | ЛП-000213<br>16.02.2011     |
|       |                                            | Фендивия              |                                                                                | «Никомед АлС» (Дания)             | ЛСР-005232/09<br>30.06.2009 |
|       |                                            | Дюрогезик Матрикс     |                                                                                | ООО «Джонсон & Джонсон» (Россия)  | ЛСР-002288/07<br>17.08.2007 |
|       |                                            | Луналдин**            | Таблетки подъязычные                                                           | ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия)     | ЛП-000265<br>16.02.2011     |

\* Планируются к применению в 2015 г.

\*\* Препараты зарегистрированы, но в Россию не поставляются.

**Таблица 3. Перечень зарегистрированных опиоидных анальгетиков в инъекционных лекарственных формах.**

| № п/п | Международное непатентованное наименование | Торговое наименование | Лекарственная форма  | Производитель (страна)                       | Рег. номер              |
|-------|--------------------------------------------|-----------------------|----------------------|----------------------------------------------|-------------------------|
| 1     | Налоксон                                   | Налоксон              | Раствор для инъекций | ФГУП «Московский эндокринный завод» (Россия) | ЛП-000266<br>16.02.2011 |
|       |                                            |                       |                      | Керн Фарма С.Л. (Испания)                    | ЛП-000906<br>08.02.2013 |

| № п/п | Международное непатентованное наименование      | Торговое наименование | Лекарственная форма                                            | Производитель (страна)                       | Рег. номер              |
|-------|-------------------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------|
| 2     | Трамадол                                        | Трамадол              | Раствор для инъекций                                           | КРКА, д.д., Ново-Место (Словения)            | 012155/02<br>27.06.2011 |
|       |                                                 | Трамал                |                                                                | Грюненталь ГмбХ (Германия)                   | 014289/03<br>18.05.2012 |
| 3     | Тримеперидин                                    | Промедол              | Раствор для инъекций                                           | ФГУП «Московский эндокринный завод» (Россия) | 000368/01<br>29.12.2006 |
|       |                                                 |                       |                                                                | ФГУП «ГосЗМП» (Россия)                       | 001833/01<br>07.10.2008 |
| 4     | Фентанил                                        | Фентанил              | Раствор для внутривенного и внутримышечного введения 50 мкг/мл | ФГУП «Московский эндокринный завод» (Россия) | 000266/01<br>10.10.2011 |
|       |                                                 |                       |                                                                | ФГУП «ГосЗМП» (Россия)                       | 002020/01<br>10.12.2008 |
| 5     | Бупренорфин                                     | Бупранал              | Раствор для инъекций                                           | ФГУП «Московский эндокринный завод» (Россия) | 002817/01<br>14.08.2008 |
| 6     | Морфин                                          | Морфин                | Раствор для инъекций                                           | ФГУП «Московский эндокринный завод» (Россия) | 001645/01<br>08.08.2008 |
|       |                                                 |                       | Раствор для подкожного введения                                | ФГУП «Московский эндокринный завод» (Россия) | 001645/02<br>17.09.2009 |
| 7     | Кодеин + морфин + носкапин + папаверин + тебаин | Омнопон               | Раствор для подкожного введения                                | ФГУП «Московский эндокринный завод» (Россия) | ЛС-001052<br>23.12.2010 |
| 8     | Налбуфин                                        | Налбуфина гидрохлорид | Раствор для инъекций                                           | «Русан Фарма Лтд» (Индия)                    | ЛП-000437<br>28.02.2011 |
|       |                                                 | Налбуфин Серб         |                                                                | «Серб С.А.» (Франция)                        | ЛС-000018<br>26.02.2010 |
|       |                                                 | Налбуфин              | Раствор для инъекций 10 мг/мл, 20 мг/мл                        | ФГУП «Московский эндокринный завод» (Россия) | ЛС-000074<br>23.05.2007 |
| 9     | Буторфанол                                      | Буторфанол            | Раствор для внутривенного и внутримышечного введения           | ОАО «Синтез» (Россия)                        | ЛС-000703<br>07.07.2010 |
|       |                                                 |                       |                                                                | РУП «Белмед-препараты» (Беларусь)            | 016247/01<br>25.02.2010 |
|       |                                                 |                       |                                                                | ФГУП «Московский эндокринный завод» (Россия) | 001743/09<br>10.03.2009 |
|       |                                                 | Буторфанола тартат    |                                                                | ФГУП «ГосЗМП» (Россия)                       | 00217407<br>15.08.2007  |

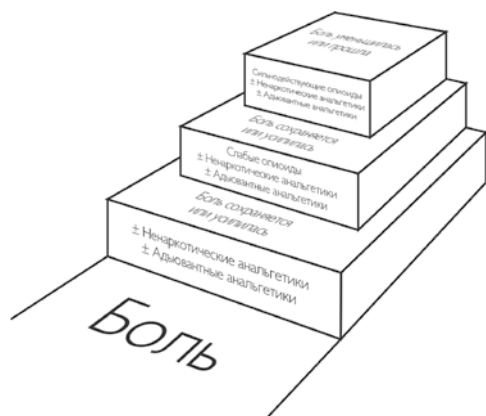
Сегодня боль в России купируют иначе. Препараты неопиоидного ряда 1-й ступени (парацетамол, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)) назначают при слабой степени болевого синдрома, поддающейся действию этих анальгетиков. При усилении боли и неэффективности препаратов 1-й ступени переходят на терапию опиоидами. Общая схема выглядит следующим образом:

- слабая боль – неопиоидные анальгетики + адъювантная терапия;
- умеренная боль – слабый опиоид + адъювантная терапия;
- сильная боль – сильный опиоид + адъювантная терапия.

Подобная тактика позволяет достичь удовлетворительного обезболивания у 77-90% онкологических больных. В России зарегистрированы основные лекарственные средства для лечения ХБС – от слабого до сильного, – рекомендованные ВОЗ.

На рис. 2 представлена трехступенчатая система обезболивания по версии ВОЗ 1996 г.

**Рисунок 2. Трехступенчатая схема лечения боли, предложенная ВОЗ.**



Опиоиды – препараты выбора для терапии ХБС в интервале от средней до сильной боли: «а» – 1-я ступень – слабая боль: неопиоидные анальгетики (НПВС); «б» – 2-я ступень – умеренная боль: опиоиды средней потенции; «в» – 3-я ступень – сильная боль: опиоиды высокой потенции.

В соответствии со степенью выраженности боли, с учетом сопутствующих заболеваний, предшествующей терапии, клинических и биохимических показателей крови пациенту назначают препарат одной из ступеней «лестницы обезболивания» ВОЗ, при необходимости их действие усиливают адъювантными средствами.

К 1-й ступени «лестницы обезболивания» ВОЗ относят препараты группы НПВС неселективного и селективного действия (ацетилсалициловая кислота, диклофенак, кетопрофен, лорноксикам, нимесулид, мелоксикам и т.д.), ингибирующие действие



простагландинов в периферических тканях, а также парацетамол, тормозящий синтез простагландинов на уровне спинальных структур.

**Рисунок 3. Алгоритм дифференцированной терапии слабого хронического болевого синдрома в онкологии.**

**Соматическая боль:**

кожа, мягкие ткани, кости, лимфатические узлы и др.

**Висцеральная боль:**

перерастяжение капсулы паренхиматозных органов, стенок полых органов, сдавление органов средостения и др.

- Парацетамол и комбинированные препараты на его основе
- Нестероидные противовоспалительные препараты
- Анальгин (метамизол натрия) и комбинированные препараты на его основе

**Адьювантные и симптоматические средства:**

- Спазмолитики
- Диуретики
- Анксиолитики (в том числе транквилизаторы)
- Антигистаминные средства
- Миорелаксанты центрального действия
- Местные анестетики
- Слабительные, противорвотные и др.

При 2-й ступени применяются «мягкие» опиоидные анальгетики: кодеин и трамадол. Их используют при умеренной боли. В России производят также оригинальный отечественный препарат «Просидол» в таблетках, по силе действия превосходящий эти обезболивающие средства и примерно равноэффективный тримеперидину (промедолу).

Применение промедола у онкологических больных для длительной терапии хронической боли недопустимо, поскольку его метаболит нормеперидин нейротоксичен (при недостаточной элиминации он способен вызывать тяжелые психозы и судороги). Промедол можно применять кратковременно для купирования прорывов боли и как средство терапии прорывов боли на 3-й ступени обезболивания сильнодействующими опиоидами.

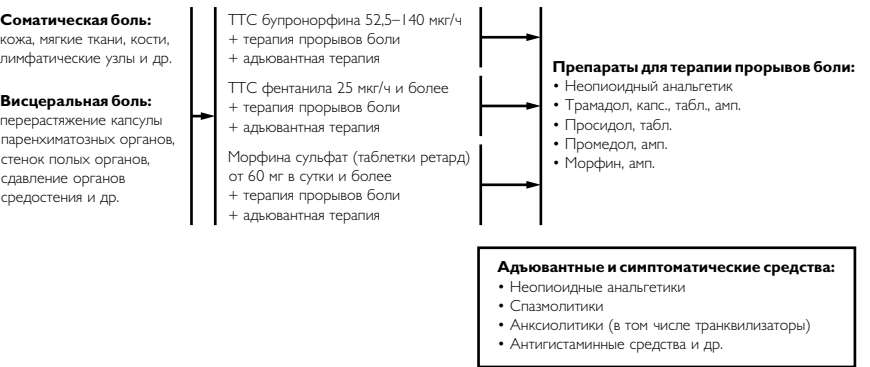
**Рисунок 4. Алгоритм дифференцированной терапии умеренного хронического болевого синдрома в онкологии.**



При 3-й ступени обезболивания применяются сильные опиоидные анальгетики: морфин, предпочтительно в виде таблеток продленного действия или раствора для инъекций либо в виде пластырей с фентанилом, бупренорфином или лидокаином. Их назначают при сильной боли, не купируемой препаратами 1-й и 2-й ступени.

Болеутоляющий эффект препаратов 2-й и 3-й ступеней лестницы обезболивания реализуется через воздействие на опиатные рецепторы. Они расположены в ЦНС и являются также точками приложения эндорфинов – собственных опиоидных пептидов, выработка которых в случае продолжительных интенсивных болей недостаточна.

**Рисунок 5. Алгоритм дифференцированной терапии сильного хронического болевого синдрома в онкологии.**



## ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

Применение анальгезии с использованием опиоидов имеет ряд побочных эффектов.

Таблетированные опиоиды требуют частого приема (каждые 3,5-4 часа) и обладают неблагоприятным профилем безопасности (тошнота, рвота, запоры). Кроме того, их невозможно применять при некоторых локализациях: ЖКТ, ЛОР.

Инъекционные опиоиды требуют такого же частого применения (причем инъекции сопровождаются болью), отличаются ограниченностью в длительности применения, быстрым развитием толерантности и риском вторичной инфекции, необходимостью частых визитов к врачу в связи с трудностями применения в домашних условиях, нарушениями сна больного и его дневной активности.

При лечении ноцицептивной (соматической и висцеральной) боли слабой интенсивности назначают ненаркотические анальгетики. Прежде всего, это парацетамол, НПВС различных групп, в том числе и избирательные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), а также метамизол натрия. При назначении ненаркотических анальгетиков следует помнить о противопоказаниях и ограничениях к их применению. Специфические побочные эффекты, дозы ненаркотических анальгетиков разных групп, их возможное взаимодействие между собой необходимо учитывать у онкологических больных, особенно у ослабленных и пожилых пациентов после проведения им курсов химио- и лучевой терапии.

Пациентам с множественным метастатическим поражением печени или явлениями печеночной недостаточности не следует назначать парацетамол, поскольку в этом случае нарушения функции печени могут усугубиться. При длительной терапии метамизолом натрия существует риск развития агранулоцитоза и почечной недостаточности.

Традиционные (неселективные ингибиторы ЦОГ) НПВС опасно назначать пациентам с бронхиальной астмой, язвенной болезнью желудка, заболеваниями почек, при тромбоцитопении или опасности кровотечения.

Селективные ингибиторы ЦОГ-2 имеют ограничение для длительной терапии ХБС у пациентов с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь, ИБС), так как могут ухудшать их лечение и способствовать развитию сердечно-сосудистой недостаточности.

Селективные препараты уступают в эффективности неселективным НПВС, но могут быть средством выбора при наличии противопоказаний к ним. НПВС назначают при появлении самых ранних симптомов, если они обусловлены повреждением или воспалением тканей. Выбирают анальгетики с наилучшим балансом эффективности и токсичности.

## Трансдермальные терапевтические системы

Для лечения пациентов с сильным болевым синдромом применяются сильные наркотические анальгетики: морфин, фентанил и бупренорфин.

В Российской Федерации зарегистрированы и разрешены к применению следующие ТТС:

- на основе фентанила – Дюрогезик; Фендивия;
- на основе бупренорфина – Транстек;
- на основе лидокаина – Версатис.

#### ТТС Дюрогезик

Оригинальная лекарственная форма для трансдермального использования, содержащая фентанил в различной дозировке (25, 50, 75, 100 мкг/час) и представленная в виде пластыря. Доза препарата зависит от размера пластыря, который наклеивается на сухую, интактную кожу в верхней половине туловища. Длительность действия препарата составляет 72 часа. Его чрескожное использование особенно удобно, так как исключаются энтеральный путь введения и инъекции.

#### Транстек

Препарат выпускается в трех дозировках: 35; 52,5 и 70 мкг/ч, что соответствует количествам бупренорфина 0,8; 1,2 и 1,6 мг за 24 часа. Срок анальгетического действия прикрепленного на кожу пластыря – 72 часа.

#### Версатис

Необходимым является применение ТТС для терминальной (поверхностной) анальгезии в течение длительного отрезка времени, но без его системного воздействия на сердечно-сосудистую систему. Именно эти два необходимых и отчасти взаимоисключающих качества сочетает в себе ТТС Версатис. Она выпускается в виде пластин размером 10 x 14 см, которые содержат 700 мг лидокаина.

#### Фендивия

Пластырь фентанила с матрикс-контролирующей мембраной, которая поддерживает постоянную скорость введения препарата в течение 3 дней. Выпускается в 5 разных дозировках: 12,5; 25; 50; 75 и 100 мкг/ч.

### Хранение

Опиоидные препараты необходимо хранить в местах, недоступных для детей. Недопустима передача лекарственных препаратов другим людям.

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ЛАДОННО-ПОДОШВЕННОГО СИНДРОМА И ЛАДОННО-ПОДОШВЕННОЙ КОЖНОЙ РЕАКЦИИ

**Цитирование:** Снеговой А.В., Гладков О.А., Кононенко И.Б., Королева И.А., Ларионова В.Б., Львов А.Н. Практические рекомендации по лекарственному лечению ладонно-подошвенного синдрома и ладонно-подошвенной кожной реакции // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4, спецвыпуск. – С. 429–434.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2015-4s-429-434

**Ключевые слова:** поддерживающая терапия, ладонно-подошвенный синдром, лпс, ладонно-подошвенная кожная реакция, ЛПКР.

Значимость нежелательных реакций со стороны кожного покрова на фоне химиотерапии увеличивается по мере появления новых противоопухолевых препаратов. С развитием таргетной терапии эти побочные эффекты стали отмечаться существенно чаще.

Клиническая практика показывает, что выбор тактики лечения при кожных токсических реакциях сопряжен со значительными сложностями. Вопросы профилактики и эффективного лечения ЛПС и ЛПКР являются предметом активных исследований последних нескольких лет.

Токсическая реакция, проявляющаяся высыпаниями на коже ладоней и подошв, не является жизнеугрожающей, но значительно ухудшает качество жизни пациентов, снижает работоспособность и может приводить к редукции дозы и/или прекращению терапии, что ухудшает отдаленные результаты противоопухолевого лечения.

**Ладонно-подошвенный синдром** (ладонно-подошвенная эритродизестезия) – токсическая реакция с проявлением на коже ладоней и подошв, возникающая в результате применения цитостатиков.

**Ладонно-подошвенная кожная реакция** – токсическая реакция с проявлением на коже ладоней и подошв, возникающая в результате применения мультикиназных ингибиторов.

Таблица 1. Препараты, вызывающие токсические реакции.

| ПРЕПАРАТЫ, ЧАСТОТА ТОКСИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Наиболее часто                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                    |
| Капецитабин – 60%<br>5-фторурацил, длительные инфузии – 35%<br>Липосомальный доксорубин – 75%<br>Цитарабин – 14-33%<br>Доцетаксел – 37%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Регорафиниб – 60%<br>Сорафениб – 34-48%<br>Акситиниб – 29%<br>Сунитиниб – 36%<br>Пазопаниб – 5%<br>Вемурафениб 19-28%<br>Цетуксимаб + FOLFIRI – 18%<br>Афлиберцепт + FOLFIRI – 11% |
| Менее часто                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                    |
| Паклитаксел<br>Метотрексат<br>Циклофосфан<br>Цисплатин<br>Этопозид<br>Винорельбин<br>Иринотекан<br>Эпирубицин                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                    |
| ФАКТОРЫ РИСКА                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                    |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Противоопухолевый препарат, доза, длительность инфузии, комбинация 2 и более препаратов</li><li>• Возраст &lt; 65 лет</li><li>• Женский пол</li><li>• Нарушения почечной функции</li><li>• Нарушение печеночной функции</li><li>• Сопутствующие кожные заболевания (себорея, гипергидроз, дерматиты)</li><li>• Алкоголизм</li><li>• Перегревание тела (горячие водные процедуры, активная физическая нагрузка, климат)</li><li>• Повышенная кровоточивость</li><li>• Ожирение (повышенное давление на подошвы, трение в местах физиологических складок, сгибов)</li></ul> |                                                                                                                                                                                    |

Таблица 2. Клиническая картина проявления ТПС и ЛПР.

| ПРЕПАРАТЫ                                                                                                                                         | Таксаны                                      | Антрациклины и антиметаболиты                   | Мультикиназные ингибиторы                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Клинические проявления<br><br>Предвестники: дизестезия или парестезия (покалывание, онемение), гиперчувствительность к горячему (воде, предметам) | Отек, пятнисто-папулезные высыпания, эритема | Эритема, отек, шелушение (десквамация), трещины | Гиперкератоз, эритема, пузыри, окруженные ободком эритемы |

| ПРЕПАРАТЫ                         | Таксаны                | Антрациклины и антиметаболиты                | Мультикиназные ингибиторы                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------|------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Локализация на подошвах и ладонях | Дорсальная поверхность | Вентральная поверхность; диффузное поражение | Вентральная поверхность; локальное поражение; преимущественно в местах наибольшего трения, давления, травматизации – феномен Кебнера*: <ul style="list-style-type: none"><li>• дистальные фаланги пальцев;</li><li>• выпуклые части стопы;</li><li>• область межфаланговых сочленений;</li><li>• боковые поверхности пальцев</li></ul> |
| Изменения ногтей                  | Онихолизис**           | Гиперкератоз                                 | Подногтевые гематомы                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

\* Нарушение микроциркуляции в коже приводит к замедлению процессов репарации в местах, подверженных наибольшей травматизации (трение, давление).

\*\* Отслоение ногтя от мягких тканей пальца.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Наиболее удобной для клиницистов является классификация, разработанная Национальным институтом рака, STCAE v4.03, которая подразделяет «дерматологическую токсичность» с локализацией на ладонях и подошвах на 3 степени.

Критерием различий между степенями является выраженность симптомов и ограничение физической активности. В клинической практике границы между степенями нередко стираются.

Таблица 3. Классификация «дерматологической токсичности» с локализацией на ладонях и подошвах (nci-ctc v4.03).

| I СТЕПЕНЬ                                                                                                                         | II СТЕПЕНЬ                                                                                                                                                                                                                  | III СТЕПЕНЬ                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Минимальные клинические проявления:</b> эритема, отек или гиперкератоз.<br>Нет боли.<br>Нет нарушения повседневной активности. | <b>Умеренные клинические проявления:</b> шелушение, пузыри, кровоподтеки, отек, гиперкератоз. Контактная болезненность.<br>Ограничение повседневной активности (приготовление еды, обращение с предметами, работа по дому). | <b>Выраженные клинические проявления:</b> шелушение, пузыри, кровоподтеки, отек, гиперкератоз. Болезненность.<br>Ограничение самообслуживания (умывание, туалет, надевание и снятие одежды, прием лекарств). |

Избежать развития токсичности или уменьшить проявления ЛПС/ЛПКР возможно при проведении следующих мероприятий:

- адекватная профилактика;
- раннее выявление симптомов;
- активная симптоматическая терапия.

## ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

В исследованиях доказано, что своевременное проведение профилактики (до начала и во время противоопухолевой терапии) позволяет уменьшить выраженность симптомов или избежать развития токсичности и сохранить дозоинтенсивность режимов.

### Меры профилактики

- Проинформировать пациента о мерах профилактики и необходимости незамедлительно обратиться к врачу при появлении первых признаков ЛПС или ЛПКР.
- Проводить осмотр кожи ладоней и подошв во время каждого визита пациента.
- При выявлении факторов риска (гиперкератоз, экзема, грибковые заболевания и др.) пациент должен быть осмотрен совместно с дерматологом для определения сопутствующей терапии.

### Рекомендации пациенту

- Систематически самостоятельно осматривать кожу ладоней и подошв.
- Ежедневно мыть ноги теплой водой (утром и вечером).
- Регулярно, как минимум 2 раза в день, наносить на кожу ладоней и подошв увлажняющие, смягчающие кремы (за 3-5 дней до начала и во время противоопухолевой терапии, особенно после ванны, перед сном):
  - антиоксидантный гель-пленку Элима®\*;
  - кератолитические кремы с 10%-м раствором мочевины (Лекарь®, Compeed®, Neutrogena® Avon® и др.);
  - возможно использование лечебно-косметических средств с более низкой концентрацией мочевины – 2-5% (Топикрем®, Дардиа® липо-бальзам и др.).
- Удалить загрубевшие участки кожи, мозоли (желательно аппаратным методом в подологическом кабинете).
- Самостоятельно использовать только мягкие пилинги для обработки кожи стоп, ванночки с морской солью, натуральную неабразивную мочалку (не чаще одного раза в неделю).
- Носить только хлопчатобумажное белье (толстые носки, перчатки) и комфортную обувь, исключающую чрезмерное сжатие стопы. Обувь должна быть из натуральных материалов, хорошо вентилироваться (исключить кроссовки), с мягкими (ортопедическими) стельками.
- При принятии водных процедур использовать теплую воду, мягкое (жидкое) мыло (Avon®), промокать (не растирать!) кожу мягким полотенцем.
- Ограничить или по возможности исключить занятия спортом, длительные пешие прогулки, но при этом стараться часто менять позицию стопы.
- По возможности ограничить активные виды деятельности с использованием пальцев рук (работа с клавиатурой компьютера, клавишными инструментами,



оборудованием, требующим плотного захвата: музыкальными инструментами, теннисной ракеткой и т.д.). Выполнять работу лучше сидя.

- Полноценное питание, богатое нутриентами, витаминами и минералами. Особенно важно потреблять продукты, богатые кальцием, железом, цинком, витамином А, Е и омега-3 жирными кислотами.
- Поддерживать адекватную гидратацию для предотвращения сухости кожи: 8-12 стаканов воды в день (если нет противопоказаний).

\* Препарат с зарегистрированным показанием для профилактики и лечения ЛПС. Эффективность обусловлена антиоксидантным комплексом АОС5 с высоким фактором защиты от свободных радикалов и доказана в клинических международных и российском многоцентровом исследовании\*.

Применение геля-пленки Элима® достоверно уменьшает выраженность симптомов и улучшает качество жизни ЛПС и ЛПКР.

### Профилактика на фоне противоопухолевого лечения

- Кратковременное погружение рук/ног в холодную воду во время инфузий химиотерапии.
- При терапии Келиксом рекомендуют премедикацию дексаметазоном: 8 мг 2 раза в день в 1-й – 4-й дни; 4 мг 2 раза в 5-й день; 4 мг 1 раз на 6-й день.

## ЛЕЧЕНИЕ

Стандартного лечения ЛПС и ЛПКР не существует. Терапия кожных токсических реакций носит симптоматический характер. Раннее начало лечения приводит к уменьшению выраженности симптомов.

| Симптомы                                                                       | Лечение                                                                                                                                                                  | Симптоматический эффект                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Минимальные клинические проявления:</b> сухость кожи, эритема, гиперкератоз | Кремы с мочевиной, 10%; средства с мочевиной (2–5%), молочной и гликолевой кислотой; ежедневно наносить на участки повреждения и гиперкератоза как минимум 3 раза в день | Смягчающий, увлажняющий, отшелушивающий, противовоспалительный эффект                                                                                                                                                                       |
|                                                                                | Антиоксидантный гель-пленка Элима®; следует обильно наносить гель-пленку на кожу ладоней и подошвы стоп как минимум 3 раза в день (ежедневно)                            | Смягчающий, увлажняющий, противовоспалительный, обезболивающий эффект. Уменьшает токсическое повреждение клеток эпидермиса и сосудов дермы (нейтрализует свободные радикалы); повышает естественные антиоксидантные, защитные свойства кожи |
|                                                                                | Ванночки с салициловой кислотой, 2–6%, салициловая мазь, 2% (на пораженные участки) в виде компрессов; наносить утром и вечером                                          | Смягчающий, отшелушивающий, противовоспалительный, антисептический эффект                                                                                                                                                                   |

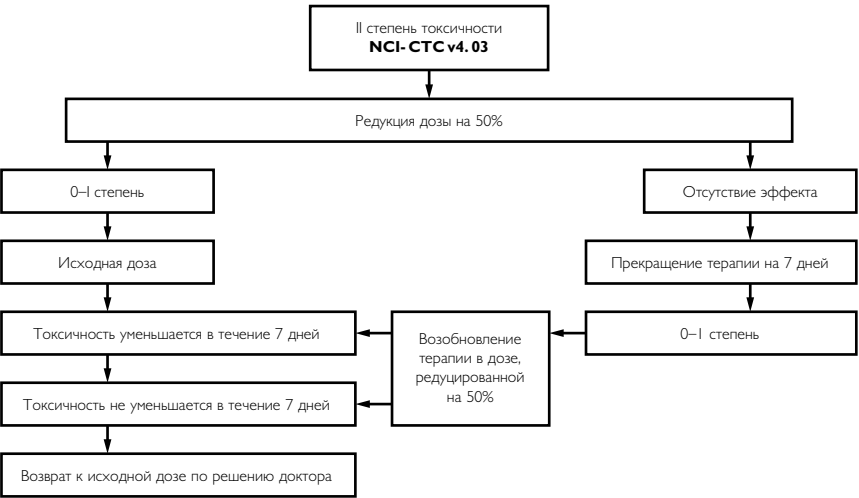
|                                                                   |                                                                                                                                                         |                                                  |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| <b>Умеренные клинические проявления:</b> воспаление, отек, пузыри | Клобетазона бутират 0,05% или флуометазона пивалат (в комбинации с кератолитиками); применять 1–2 раза в день на воспаленные участки (не более 14 дней) | Противовоспалительный эффект                     |
| <b>Выраженные клинические проявления:</b> инфекции, язвы, трещины | Антибактериальные мази; комбинированные составы (кортикостероиды + антибактериальный и/или антимикотический компонент)                                  | Антибактериальный и противовоспалительный эффект |
| Боли                                                              | Анестетики – 2–4%-ный лидокаиновый крем/гель; анальгетики внутрь                                                                                        | Обезболивающий эффект                            |

В клинических исследованиях доказана эффективность назначения целекоксиба по 200 мг внутрь 1 раз в день при кожной токсичности на фоне капецитабина.

При развитии ЛПКР или ЛПС ≥ 2 степени:

- лечение проявлений кожной токсической реакции должно быть согласовано с дерматологом;
- необходимо уменьшить дозу или прекратить терапию, что приводит к редукции симптомов.

**Общий принцип модификации доз таргетных препаратов**



Коррекцию доз противоопухолевой терапии необходимо проводить, руководствуясь инструкцией по применению противоопухолевого препарата.

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НАЗНАЧЕНИЮ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ФЕРМЕНТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Цитирование:** Андреев Д. Н., Бордин Д. С., Кучерявый Ю. А., Маев И. В. Практические рекомендации по назначению заместительной ферментной терапии у пациентов с раком поджелудочной железы // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4, спецвыпуск. – С. 435–438.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2015-4s-435-438

**Ключевые слова:** поддерживающая терапия, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, ВНПЖ, ферментная терапия.

Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы (ВНПЖ) является частым осложнением как доброкачественных, так и злокачественных заболеваний поджелудочной железы, а также следствием радикальных хирургических операций.

## ДИАГНОСТИКА

Основными клиническими маркерами ВНПЖ являются:

- «жирный стул» (стеаторея);
- потеря веса;
- кусочки непереваренной пищи в стуле (лиенторея);
- увеличение суточного объема фекалий (полифекалия) при отсутствии сокращения объема рациона;
- стойкая диарея в отсутствие других видимых причин;
- стойкий метеоризм, особенно через 1-2 часа после приема пищи;
- сахарный диабет, вероятно, связанный с текущим процессом.

Развитие ВНПЖ при РПЖ может детерминироваться различными механизмами, включая блок главного панкреатического протока и деструкцию экзокринной части органа (вследствие опухолевой инвазии), а также опосредоваться хирургическими вмешательствами (табл. I).

## Заместительная ферментная терапия препаратами панкреатина при РПЖ

Заместительная ферментная терапия (ЗФТ) панкреатическими ферментами в большинстве случаев может уменьшить выраженность симптомов ВНПЖ, позволить пациентам расширить рацион питания, улучшить их нутритивный статус и качество жизни. Эффективность

ЗФТ у пациентов с РПЖ была продемонстрирована в нескольких рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях. Так, в работе Vgino и соавт. было отмечено, что у пациентов, получавших ЗФТ, отмечалась динамика восстановления массы тела (на 1,2%), в то время как у пациентов в группе плацебо, наоборот, отмечалась обратная тенденция (потеря массы тела на 3,7%). В другом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании на когорте из 58 пациентов с выраженной ВНПЖ, перенесших оперативное вмешательство, было показано достоверное повышение показателей коэффициента абсорбции жира с 54,8 до 69,4% у пациентов, получавших ЗФТ (при отдельном анализе когорты больных, перенесших оперативное вмешательство по поводу РПЖ), тогда как в группе плацебо данный показатель снизился с 62,7% до 46,3%.

## ЛЕЧЕНИЕ

Панкреатические ферменты для ЗФТ доступны в различных формах, дозах и ценовых диапазонах. Микротаблетки и минимикросферы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, эффективнее таблетированных препаратов при лечении стеатореи, поскольку под действием кислоты в желудке предотвращается инактивация липазы и имеется улучшенная фармакокинетика, обеспечивающая более вероятный контакт ферментов с химусом и большую площадь контакта. Минимикросферы в диаметре от 1,0 до 1,2 мм эвакуируются одновременно с пищей. Их эффективность на 25% выше по сравнению с микротаблетками размером 1,8-2,0 мм.

Важно отметить, что активность ферментных препаратов определяется содержанием в них липазы. Это обусловлено тем, что при патологии ПЖ секреция липазы нарушается раньше, чем амилазы и протеолитических ферментов. Липаза по сравнению с амилазой и протеазами в большей степени подвергается протеолитическому гидролизу. Таким образом, дозы препаратов панкреатина подбираются по количеству липазы (табл. 2).

Пациентам с клинически выраженной стеатореей (неоформленный, с жирным блеском, зловонный стул, полифекалия) рекомендуется назначение ЗФТ на основании клинических данных. При РПЖ с признаками нутритивной недостаточности (потеря в весе, гипотрофия мышц, остеопороз, признаки гиповитаминоза) назначение заместительной ферментной терапии может быть показано даже без диагностирования стеатореи с использованием метода количественной оценки экскретируемого жира и нормальном виде кала.

Абсолютными клиническими показаниями для ЗФТ являются:

- стеаторея при потере с калом более 15 г жира в сутки;
- прогрессирующая трофологическая недостаточность;
- стойкий диарейный синдром и диспепсические жалобы;
- сочетание признаков экзокринной недостаточности с наличием болевого абдоминального синдрома, типичного для поражения поджелудочной железы.

Общие принципы ЗФТ приведены в рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита (рис. 1):

- рекомендуемая минимальная доза для начального лечения составляет 25 000-40 000 единиц липазы на основной прием пищи и 10 000-25 000 единиц липазы на промежуточный прием пищи;
- эффективность лечения может определяться по прибавке массы тела и снижению выраженности симптомов; любые сомнения в эффективности проводимого лечения следует расценивать как показания к лабораторному и инструментальному контролю заместительной ферментной терапии;
- при недостаточной эффективности заместительной терапии в начальных дозах следует удвоить дозу минимикросфер или микротаблеток панкреатина;
- пациентам с сохраняющимися симптомами, несмотря на прием в максимальных дозах ферментных препаратов, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, следует назначать терапию, подавляющую желудочную секрецию (ингибиторы протонной помпы – ИПП).

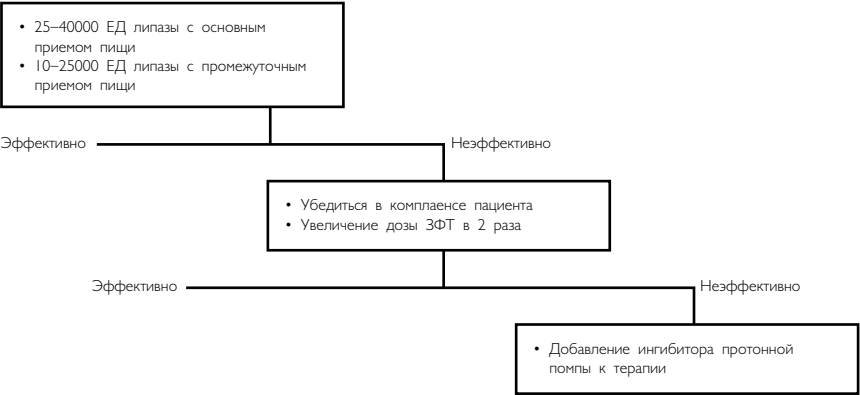
**Таблица 1. Патогенетические механизмы развития ВНПЖ у пациентов с РПЖ.**

| Состояние                                     | Механизм                                                                      | Комментарии                                                                                                 |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| РПЖ                                           | Блок главного панкреатического протока                                        | Дефицит ферментов в ДПК; обструктивный панкреатит вплоть до панкреонекроза                                  |
|                                               | Замещение паренхимы железы опухолевой тканью                                  | Дефицит ферментов в двенадцатиперстной кишке                                                                |
|                                               | Анорексия, гиповолемия                                                        | Сгущение секрета, белковые пробки в протоках                                                                |
|                                               | Белковая недостаточность                                                      | Прогрессия экзокринной недостаточности за счет снижения синтеза зимогенов                                   |
| Резекция поджелудочной железы/панкреатэктомия | Отсутствие достаточного для синтеза зимогенов объема экзокринной паренхимы    | Дефицит ферментов в двенадцатиперстной кишке                                                                |
|                                               | Панкреатикоеюноанастомоз                                                      | Отсутствие прямого контакта с желчью, «поздний» контакт с химусом, инактивация ферментов                    |
|                                               | Отсутствие компенсаторных возможностей ферментов слюны, желудка, тонкой кишки | Прогрессирующая трофологическая недостаточность, хроническая диарея, гиповолемия, тромботические осложнения |

**Таблица 2. Дозы препаратов панкреатина для ЗФТ.**

| Прием пищи                    | ЕД липазы     |
|-------------------------------|---------------|
| Завтрак (основной прием пищи) | 25,000-40,000 |
| 1-й промежуточный прием пищи  | 10,000-20,000 |
| Обед (основной прием пищи)    | 25,000-40,000 |
| 2-й промежуточный прием пищи  | 10,000-25,000 |
| Ужин (основной прием пищи)    | 25,000-40,000 |
| 3-й промежуточный прием пищи  | 10,000-20,000 |

**Рисунок 1. Алгоритм ЗФТ препаратами панкреатина у пациентов с РПЖ.**



# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОЦЕНКЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

**Цитирование:** Ионова Т.И., Никитина Т.П., Новик А.А. Практические рекомендации по оценке качества жизни у онкологических больных // Злокачественные опухоли. – 2015. – №. 4, спецвыпуск. – С. 439–443.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2015-4s-439-443

**Ключевые слова:** поддерживающая терапия, качество жизни онкологических больных.

Поддерживающая терапия у онкологических больных направлена на эффективный контроль симптомов, который, в свою очередь, предусматривает их адекватную оценку. Адекватная и корректная оценка симптомов возможна только при соблюдении основных принципов их оценки. Важное положение, на котором базируются принципы оценки субъективного симптома/симптомов, состоит в том, что качественная и количественная информация о симптоме/симптомах может быть получена только с помощью больного. В практических руководствах по поддерживающей терапии у онкологических больных подчеркивается, что источником информации о выраженности субъективных симптомов и их влиянии на функционирование следует считать оценку, данную пациентом (patient-reported outcome, PRO). Это связано с тем, что одной из причин неэффективной поддерживающей терапии онкологических больных является расхождение в оценках выраженности симптомов, сделанной больным и выполненной врачом. Другой важный аспект, который необходимо учитывать, – выбор инструмента для оценки симптома.

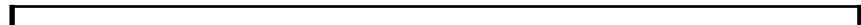
От выбора инструмента исследования зависит точность и достоверность полученной информации, что в конечном итоге предопределяет дальнейшие действия врача по купированию выявленных симптомов. В настоящее время для оценки симптомов используют специальные инструменты – шкалы и опросники.

К инструментам оценки симптомов относят единичные шкалы и опросники. С помощью шкал можно оценить степень выраженности любого параметра. В основе оценки симптома – измерение его интенсивности (выраженности).

Для измерения интенсивности симптома используют единичные шкалы – цифровые оценочные (numeric rating scale), визуально-аналоговые (visual analogue scale), вербально-аналоговые, или шкалы вербальных оценок (verbal analogue scale).

## ВИЗУАЛЬНО-АНАЛОГОВАЯ ШКАЛА

Нет симптома

Симптом настолько выражен,  
насколько можно себе представить

## ЦИФРОВАЯ ОЦЕНОЧНАЯ ШКАЛА

Нет симптома

Симптом настолько выражен,  
насколько можно себе представить

## ВЕРБАЛЬНО-АНАЛОГОВАЯ ШКАЛА

Нет  
симптома

Слабый

Умеренный

Сильный

Очень  
сильный

Невыносимый



Цифровая оценочная шкала (ЦОШ, в отечественной литературе носит название цифровая визуально-аналоговая шкала) представляет собой ряд выстроенных в возрастающей последовательности цифр от 0 до 10, где 0 соответствует понятию «нет симптома», 10 – «симптом настолько выражен, насколько можно себе представить». Пациенту необходимо отметить одну из цифр, наилучшим образом описывающую силу выраженности симптома. Цифровое выражение интенсивности симптома обеспечивает одинаковое понимание тяжести симптома всеми участниками лечебного процесса.

Визуально-аналоговую шкалу (ВАШ) рекомендуют использовать в виде горизонтальной линии длиной 10 см, отражающей спектр интенсивности симптома, противоположные концы которой соответствуют тем же понятиям об уровне симптома, что и в случае цифровой шкалы. Пациенту необходимо отметить точку на данной линии, соответствующую выраженности симптома. Соотнесение в дальнейшем данной точки с сантиметровой или миллиметровой разметкой дает цифровое выражение интенсивности симптома.

Вербально-аналоговые шкалы (шкалы вербальных оценок, ШВО) представляют собой слова, характеризующие силу ощущений. Вербальные аналоги выраженности симптома – «нет симптома», «слабый», «умеренный», «сильный», «нестерпимый» – могут быть расположены в ряд по возрастающей или свободно в случайной последовательности, формируя тем самым различные характеристики симптома.

В известном смысле единичные шкалы считаются незаменимыми в силу своей простоты; они являются своеобразным ключом к взаимопониманию между врачом и пациентом. Многочисленные исследования посвящены сравнительной оценке практической ценности разных видов шкал. Несмотря на продолжающиеся дискуссии о преимуществах и недостатках каждой из них, все шкалы широко используются в клинической практике и их выбор может определяться индивидуально в зависимости от предпочтений больного.



В последнее время для оценки симптомов чаще используют опросники оценки симптомов.

Опросники оценки симптомов классифицируют следующим образом:

- опросники для оценки отдельных симптомов (боль, тошнота/рвота, слабость, депрессия и другие);
- опросники для оценки спектра основных симптомов.

Опросник, как правило, представляет собой инструмент, состоящий из нескольких единичных шкал, каждая из которых оценивает ту или иную характеристику симптома. При этом вербально-аналоговые и цифровые оценочные шкалы используются несколько чаще, чем визуально-аналоговые шкалы. Кроме того, опросник может содержать вопросы о локализации симптома (например, боли), его длительности и частоте возникновения, степени облегчения от получаемого лечения, а также о степени дистресса и влиянии симптома на каждодневную деятельность.

В настоящее время создано более 30 инструментов, позволяющих оценивать симптомы у онкологических больных. Процедура заполнения опросников может быть различной. Большинство опросников предполагают следующий вариант использования: ответы могут заноситься больным в опросник самостоятельно (self-assessment) или с помощью другого лица (assisted self-assessment). В некоторых случаях (при наличии у пациента когнитивных нарушений или общем тяжелом состоянии пациента) опросники заполняются родственниками больного или медперсоналом (proxy assessment). Однако последний вариант проведения оценки симптомов обладает низкой надежностью.

В связи с тем, что большинство пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями, испытывают несколько симптомов одновременно, при проведении поддерживающей терапии целесообразно использовать опросники, которые позволяют измерить выраженность спектра симптомов. Они представляют собой инструменты для выявления симптомов, измерения их интенсивности и оценки эффективности их лечения. При выборе опросника для оценки симптомов следует учитывать его психометрические свойства, то есть его надежность, валидность и чувствительность. Опросники с проверенными психометрическими свойствами являются стандартизированными.

Для оценки спектра симптомов существуют следующие стандартизированные опросники:

- Опросник оценки основных симптомов (M. D. Anderson Symptom Inventory, MDASI);
- Роттердамский инструмент оценки симптомов (The Rotterdam Symptom Checklist);
- Эдмонтонская система оценки симптомов (The Edmonton Symptom Assessment System);
- Шкала оценки симптомов (Memorial Symptom Assessment Scale).

Наиболее простым и удобным для применения на фоне поддерживающей терапии опросником является Эдмонтонская система оценки симптомов ESAS (The Edmonton Symptom Assessment System). Опросник позволяет оценить выраженность 9 симптомов, наиболее часто встречающихся у онкологических больных: слабость, боль, тошнота, подавленность, чувство тревоги, потеря аппетита, сонливость, одышка, общее плохое самочувствие. Больному предлагают оценить выраженность каждого из указанных симптомов в баллах с помощью цифровой оценочной шкалы от 0 до 10 баллов (0 – отсутствие симптома, 10 – симптом настолько выражен, насколько можно себе представить). Также предусмотрена дополнительная цифровая оценочная шкала. На данной шкале пациент может указать симптом, который не представлен в опроснике и который беспокоит пациента. Результатом оценки является цифровое значение выраженности каждого симптома, а также суммарный индекс дистресса. При анализе выраженности симптома применяют следующую градацию степеней тяжести: 1-3 балла – незначительно выраженный симптом, 4-6 баллов – умеренно выраженный симптом, 7-10 баллов – значительно выраженный симптом. При превышении пороговых значений (4 балла) симптом начинает оказывать существенное влияние на жизнедеятельность больного, и в этом случае следует рассмотреть мероприятия по его контролю. При оценке симптома в 7 баллов и выше требуется усиленное внимание к контролю данного симптома и подразумевается более активная лечебная тактика.

Опросник ESAS может заполняться больным самостоятельно или при помощи медперсонала. В последнем случае вопросы, содержащиеся в опроснике, зачитываются больному; ответы больного вносят в соответствующие разделы опросника. Опросник может заполняться пациентом ежедневно или при плановом посещении врача. Предпочтительно заполнение опросника ESAS в одно и то же время дня.

Другой важный принцип оценки симптома – оценка симптома в динамике. Этот принцип основан на том, что качественные и количественные характеристики симптома изменяются во времени. Частота, с которой следует оценивать симптомы, зависит от конкретных условий и задач. Как правило, оцениваемый период составляет 24 часа или 7 дней. Также характеристики симптома могут оцениваться «в настоящий момент».

Еще один из принципов оценки симптомов заключается в документировании всех этапов оценки симптомов, которое проводится с целью наглядного отражения динамики их интенсивности, мониторинга эффективности терапии и преемственности информации о симптомах на всех этапах оказания медицинской помощи. Данные о симптомах, оцененных в 4 балла и выше, и их динамике следует документировать в виде карт наблюдения. Структура и содержание этих карт должны отвечать следующим требованиям:

- информативность;
- простота в заполнении и использовании;
- доступность для всех участников лечебного процесса.

Формат карты может разрабатываться на основании правил ведения документации в учреждении, в котором проводится лечение больного.

В заключение следует отметить, что данные о симптоме/симптомах и его/их динамике следует анализировать в сочетании с клиническими параметрами и использовать данные о симптоме, полученные непосредственно от пациента, как ценный и полезный дополнительный источник информации об эффекте поддерживающей терапии и противоопухолевого лечения в целом.

Таким образом, основные принципы оценки субъективных симптомов заключаются в следующем:

- оценка симптома/симптомов, полученная с помощью больного;
- использование специальных инструментов оценки симптомов – шкал и опросников;
- оценка симптома в динамике;
- документирование всех этапов оценки симптомов.

Соблюдение основных принципов оценки симптомов позволяет осуществлять эффективную поддерживающую терапию у онкологических больных.

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОЦЕНКЕ СИНДРОМА СЛАБОСТИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

**Цитирование:** Снеговой А.В., Ионова Т.И., Никитина Т.П., [Новик А.А.] Практические рекомендации по оценке синдрома слабости у онкологических больных // Злокачественные опухоли. – 2015. – №. 4, спецвыпуск. – С. 444–447.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2015-4s-444-447

**Ключевые слова:** поддерживающая терапия, слабость, утомляемость.

Важно различать физиологическую слабость (вследствие физической или психической нагрузки, полностью исчезающую после кратковременного отдыха) и патологическую слабость (вследствие заболевания или побочных эффектов лечения и не исчезающую после отдыха).

Современные стандарты контроля слабости у онкологических больных основаны на следующих практических рекомендациях:

- слабость является субъективным ощущением пациента; ее выраженность и степень влияния на качество жизни могут быть оценены только самим пациентом;
- выявление слабости должно начинаться с момента первичного обращения больного;
- слабость необходимо оценивать, документировать результаты оценки и контролировать регулярно в ходе лечения пациента и после его завершения независимо от возраста больного и стадии онкологического заболевания;
- лечение слабости должно проводиться мультидисциплинарным коллективом с участием различных специалистов: онкологов, психологов, психотерапевтов, врачей общей практики, медицинских сестер, нутрициологов, врачей ЛФК, социальных работников;
- пациенты и их родственники должны быть информированы о возможности развития слабости, а также о том, что ее лечение будет входить в программу общей медицинской помощи;
- персонал, занимающийся оказанием помощи онкологическим пациентам, должен участвовать в образовательных программах, направленных на совершенствование знаний по оценке и лечению слабости.

Алгоритм контроля слабости включает четыре основных этапа: скрининг слабости, изучение причин слабости, лечение слабости и мониторинг выраженности слабости (рис.).

**Рисунок. Алгоритм контроля слабости у онкологического больного.**



Скрининг слабости с одновременной оценкой выраженности симптома осуществляется в рамках скрининга основных симптомов с помощью единичной цифровой шкалы или опросника, содержащего шкалу слабости (например, MDASI, EORTC QOL-C30, FACT-G, FACT-An). Цель данного этапа – установить наличие слабости. При отсутствии симптома или наличии незначительно выраженной слабости больной должен быть проинформирован о возможности развития синдрома слабости или усиления его выраженности; больному дают общие рекомендации по соблюдению режима активности и отдыха. У данной категории больных система контроля слабости предполагает повторный скрининг слабости с целью ее выявления или оценки динамики выраженности симптома.

При слабости, оцененной в 4–10 баллов (клинически значимый уровень слабости), требуется обследование, направленное на выявление механизмов формирования слабости (см. табл.).

**Таблица. Объем обследования при слабости, оцененной в 4–10 баллов**

| Вид обследования                             | Основные параметры                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Оценка слабости                              | <ul style="list-style-type: none"><li>• Выраженность</li><li>• Вид слабости:<ul style="list-style-type: none"><li>– биологический вариант (патологический, физиологический);</li><li>– топографический вариант (генерализованная, локальная, смешанная)</li></ul></li><li>• Тип течения (прогрессирующая, персистирующая, ундулирующая)</li><li>• Факторы, усиливающие и уменьшающие выраженность слабости</li><li>• Влияние на качество жизни</li></ul> |
| Клиническое обследование                     | <ul style="list-style-type: none"><li>• Анамнез заболевания</li><li>• Статус основного заболевания (ремиссия, рецидив, прогрессирование)</li><li>• Физикальный осмотр</li><li>• Лабораторные и инструментальные исследования</li><li>• Характер лекарственной терапии</li></ul>                                                                                                                                                                          |
| Скрининг основных факторов развития слабости | <ul style="list-style-type: none"><li>• Боль</li><li>• Психологический дистресс</li><li>• Анемия</li><li>• Нарушения сна</li><li>• Нутриционная недостаточность</li><li>• Гиподинамия</li><li>• Сопутствующие заболевания</li></ul>                                                                                                                                                                                                                      |

Цель данного этапа – установить причину слабости. Изучение патогенеза слабости включает детальную оценку симптома, состоящую из определения основных параметров слабости, клиническое обследование и выявление факторов, ведущих к развитию слабости.

Детальная оценка слабости может быть проведена с помощью Краткого опросника слабости (BFI), который позволяет получить информацию о динамике интенсивности слабости за последние 24 часа и степени влияния симптома на основные стороны жизнедеятельности больного: общую активность, настроение, отношения с другими людьми, работу, способность двигаться и способности радоваться жизни.

Клиническое обследование включает изучение анамнеза заболевания, физикальный осмотр, определение состояния органов и систем, анализ проводимой лекарственной терапии. Важный компонент клинического обследования – определение текущего статуса заболевания, так как слабость в ряде случаев может быть связана с прогрессированием опухоли или ее рецидивом. Если слабость не связана с прогрессированием заболевания или рецидивом, необходимо проинформировать об этом больного и его близких для того, чтобы снять психологические проблемы.

В связи с тем, что причиной слабости может быть действие лекарств или результат взаимодействия нескольких из них, необходимо проанализировать лекарственные назначения, режимы введения и дозы препаратов с целью определения роли данного фактора в развитии слабости.

На этапе исследования патогенеза слабости существенное значение имеет определение основных факторов ее развития. К ним относятся боль, анемия, психологический дистресс, нарушения сна, нарушения нутриционного статуса, низкий

уровень физической активности и наличие сопутствующих заболеваний. Своевременная диагностика этих состояний, включающая оценку больным выраженности субъективных симптомов и степени их влияния на качество жизни, позволяет разработать адекватную стратегию симптоматической терапии.

После завершения обследования и выявления причин слабости разрабатывают программу ее коррекции. Лечение слабости можно условно разделить на медикаментозное и немедикаментозное. Если среди установленных причин слабости есть симптомы-синергисты, например, боль или нарушение сна, проводится лечение, направленное на их устранение. Стратегия лечения слабости и методы симптоматической терапии зависят от конкретной клинической ситуации. Программа лечения слабости будет зависеть от того, проводится ли противоопухолевая терапия или она уже завершена, какова стадия развития опухоли (начальная или диссеминированная) и многих других факторов. Контроль слабости сопровождается мониторингом ее выраженности и регулярной оценкой изменений на фоне лечения.

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ МЕТАСТАЗАХ В КОСТИ

**Цитирование:** Белозерова М. С., Кочетова Т. Ю., Крылов В. В. Практические рекомендации по радионуклидной терапии при метастазах в кости // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4, спецвыпуск. – С. 448–454.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2015-4s-448-454

**Ключевые слова:** поддерживающая терапия, радионуклидная терапия, остеотропные радиофармацевтические препараты.

Радионуклидная терапия (РНТ) остеотропными радиофармацевтическими препаратами (РФП) заключается во введении в организм больного радиоактивных препаратов, обладающих способностью к избирательному накоплению в костных очагах с патологически усиленным минеральным обменом (метастазы, зоны переломов и др.). Механизм действия заключается в облучении патологических очагов  $\beta$ -частицами, испускаемыми радионуклидами, которые адресно доставляются в очаги патологического ремоделирования костной ткани. В настоящее время в нашей стране зарегистрированы<sup>1</sup> и применяются два отечественных радиофармпрепарата: самарий оксабифор –  $^{153}\text{Sm}$  и стронция хлорид –  $^{89}\text{Sr}$ .

## ЦЕЛИ

РНТ остеотропными РФП позволяет повысить эффективность паллиативного лечения больных с метастазами в кости. Она позволяет достичь стойкого подавления болевого синдрома, снизить потребность в анальгетиках и повысить качество жизни пациентов. Повторно проводимые курсы РНТ, комбинированные и сочетанные схемы применения РФП позволяют тормозить прогрессирование костных метастазов и увеличивать выживаемость пациентов. Наиболее высокая эффективность (до 80%) отмечена в группах больных раком молочной и предстательной желез.

---

<sup>1</sup> Два новых отечественных РФП на основе  $^{188}\text{Re}$  ( $^{188}\text{Re}$ -КОЭДФ и  $^{188}\text{Re}$ -золедроновая кислота) находятся на этапе клинических исследований и к настоящему моменту еще не получили регистрации.



## ПОКАЗАНИЯ

1. Множественные метастазы в кости.
2. Болевой синдром, вызванный костными метастазами.
3. Прогрессирование костных метастазов на фоне лечения.

Необходимое условие: позитивные результаты остеосцинтиграфии, т.е. повышенное накопление в метастазах диагностических остеотропных препаратов на основе  $^{99m}\text{Tc}$ ).

## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Снижение гематологических показателей:
  - уровень тромбоцитов ниже  $100 \times 10^9/\text{л}$ ;
  - уровень лейкоцитов ниже  $2,5 \times 10^9/\text{л}$ ;
  - уровень гемоглобина ниже  $90 \text{ г/л}$ .
- Нарушение функции печени и почек;
  - уровень креатинина более двукратного превышения верхней границы нормы;
  - уровень трансаминаз более двукратного превышения верхней границы нормы.
- Тяжелое общее состояние (статус по шкале Карновского 50% и ниже).
- Прогноз продолжительности жизни менее 2 мес.
- Патологический перелом позвоночника с синдромом компрессии спинного мозга.
- Быстрое прогрессирование внекостных метастазов (метастазы в печень, легкие, головной мозг и т.п.).
- Одновременно проводимая или планируемая (в течение 4 недель до или после РНТ) миелосупрессивная терапия.
- Беременность, лактация.

## РАДИАЦИОННО-ГИГИЕНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ

Методы РНТ при метастазах в кости могут применяться в клиниках, имеющих лицензированные радиоизотопные лаборатории. Работа с терапевтическими РФП должна проводиться в соответствии с «Основными санитарными правилами обеспечения радиационной безопасности» (ОСПОРБ-99/2010), «Нормами радиационной безопасности НРБ-99/2009», «Санитарными правилами и нормативами СанПиН 2.6.1.2523-09». На основании этих же документов предусмотрено обеспечение радиационной безопасности отдельных лиц из населения, которые эпизодически или постоянно контактируют с пациентом с введенным в его организм РФП. Все

помещения для работы с РФП должны быть оборудованы необходимыми средствами радиационной защиты персонала и пациентов, дозиметрическим и радиометрическим оборудованием и дезактивационными материалами.

### Подготовка пациента

Специальной подготовки не требуется. Специальной диеты или ограничений в приеме пищи не требуется. В день введения рекомендуется употреблять больше жидкости (на 1,0–1,5 литра в сутки больше, чем обычно).

## РАДИОФАРМПРЕПАРАТЫ

### Самарий оксабифор, $^{153}\text{Sm}$

Радиоактивный медицинский препарат: самарий оксабифор,  $^{153}\text{Sm}$  – бесцветный прозрачный раствор, предназначенный для внутривенных введений. В 1 мл водного раствора содержится 240–740 МБк  $^{153}\text{Sm}$ ; 25,0–100,0 мкг самария в виде комплекса с самарий-оксабифором; 15,0–25,0 мг натрия оксабифора; 4,0–6,0 мг натрия хлорида. Изотоп самария-153 испускает  $\beta$ -излучение со средней энергией 233 кэВ (макс. 800 кэВ) и гамма-кванты с энергией 103 кэВ (выход 29%). Период полураспада  $^{153}\text{Sm}$  – 46,3 часа. Средний пробег  $\beta$ -частиц в костной ткани – 1,7 мм, в мягких тканях – 3,1 мм. Механизм действия: оксабифор (окса-бис (этиленнитрило) тетраметилефосфоновая кислота) служит транспортным соединением, доставляющим радионуклид  $^{153}\text{Sm}$  в патологические очаги, а лучевое воздействие осуществляется за счет испускаемых  $\beta$ -частиц.

Стандартная форма выпуска: флаконы активностью по 2 ГБк (на дату калибровки). Срок годности – до 6 сут.

### Стронция хлорид, $^{89}\text{Sr}$

Радиоактивный медицинский препарат: стронция хлорид,  $^{89}\text{Sr}$  – бесцветный прозрачный раствор, предназначенный для внутривенных введений. В 1 мл водного раствора содержится 33,3–40,7 МБк стронций-89, стронция хлорид 0,2 мг, натрия хлорид 9 мг, вода д/и до 1 мл. Изотоп стронций-89 испускает  $\beta$ -излучение со средней энергией 583 кэВ (макс. 1460 кэВ), период полураспада  $^{89}\text{Sr}$  – 50,5 сут. Гамма-излучения практически не имеет. Средний пробег  $\beta$ -частиц в костной ткани – 2,4 мм (макс. до 8 мм).

Механизм действия основан на том, что ионы стронция более активно, чем ионы кальция, накапливаются в костной ткани в очагах с патологически усиленной минерализацией, где реализуется локальное облучение  $\beta$ -частицами.

Стандартная форма выпуска: флаконы активностью по 150 МБк (на дату калибровки). Срок годности – до 30 сут.

## МЕТОДИКИ

### Методика проведения процедуры лечения самарием оксабифором, $^{153}\text{Sm}$

Метод радионуклидной терапии самарием оксабифором –  $^{153}\text{Sm}$  заключается во внутривенном введении раствора препарата. Расчет вводимой активности производится индивидуально. При однократном введении пациенту с удовлетворительными гематологическими показателями препарат применяют из расчета 1,0 мКи/кг массы тела (37 МБк/кг). В редких случаях вводимая активность может быть повышена до 1,5 мКи/кг массы тела (55,5 МБк/кг). При сниженных гематологических показателях, в случаях комбинации с химиотерапией, при сочетании с дистанционной лучевой терапией, при плановых курсах повторных введений в адьювантном режиме величина вводимой активности может быть редуцирована до 0,5 мКи/кг массы тела (18,5 МБк/кг). Процедура проводится в специально оборудованном процедурном кабинете или палате. Препарат вводится внутривенно капельно. Для введения используют периферические вены или катетер, установленный в подключичную или иную вену.

Последовательность действий:

1. Подготовка препарата к введению:
  - измерение активности во флаконе при помощи радиометра;
  - расчет необходимого для введения пациенту объема РФП исходя из объемной активности;
  - отбор рассчитанного количества РФП в шприц для введения пациенту.
2. Установка иглы в вену, подключение системы для капельного вливания с флаконом, содержащим физиологический раствор. Объем раствора определяется необходимостью в гидратации и может составлять 100 мл и более. По мере проведения инфузии физиологического раствора следует контролировать правильности установки системы и отсутствия экстравазации.
3. После того как во флаконе подключенной системы остается менее 50 мл физиологического раствора, следует пережать зажимом трубку системы. Затем ввести во флакон с физиологическим раствором необходимое количество самария оксабифора,  $^{153}\text{Sm}$ . После снятия зажима – продолжение внутривенного вливания.
4. После введения радиоактивного раствора при необходимости можно продолжить вливание нерадиоактивного физиологического раствора. Эта мера, помимо дополнительной гидратации, позволит промыть инфузионную систему, что обеспечит более полное расходование РФП.
5. После завершения введения и удаления из вены иглы ее вместе с системой для капельного вливания и другими использованными материалами следует поместить в контейнер для радиоактивных отходов для последующей утилизации.

## Методика проведения процедуры лечения стронция хлоридом, $^{89}\text{Sr}$

Метод радионуклидной терапии самарием стронция хлоридом,  $^{89}\text{Sr}$  заключается во внутривенном введении раствора препарата. Рекомендована стандартная активность для однократного введения 150 МБк или подбираемая индивидуально из расчета 2 МБк/кг массы тела. Процедура проводится в специально оборудованном процедурном кабинете или палате. Препарат вводится внутривенно болюсно или капельно. Для введения используют периферические вены или катетер, установленный в подключичную или иную вену.

Последовательность действий:

1. Подготовка препарата к введению:
  - измерение активности во флаконе при помощи радиометра;
  - расчет необходимого для введения пациенту объема РФП исходя из объемной активности (при индивидуальном расчете активности);
  - отбор рассчитанного количества РФП в шприц для введения пациенту (при индивидуальном расчете активности).
2. Введение препарата шприцем в периферическую вену или катетер, установленный в подключичную или иную вену.  
Возможно капельное введение по схеме, аналогичной таковой для самария оксабифора,  $^{153}\text{Sm}$ .
4. После завершения введения и удаления иглы из вены шприц (или систему для капельного вливания) и другие использованные материалы следует поместить в контейнер для радиоактивных отходов для последующей утилизации.

## ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ

Пациентов следует инструктировать о необходимости соблюдения особых гигиенических требований, связанных с тем, что препарат выводится с мочой, которая является радиоактивной в течение нескольких первых суток после введения. Более 90% от выделяемой из организма радиоактивности выводится в течение 24 часов после инъекции. При пользовании туалетом следует стараться не допускать попадания мочи на белье или пол вокруг унитаза. Как женщинам, так и мужчинам рекомендуется мочиться в сидячем положении, поскольку это снижает вероятность загрязнения окружающих предметов. После мочеиспускания необходимо как минимум дважды смыть за собой воду. Помочившись, следует тщательно вымыть руки. Белье, испачканное мочой, надо стирать отдельно от другого белья. Если пациент находится в больнице, то обслуживающие больного должны носить специальные защитные перчатки и халаты. Мочу из судна следует сразу выливать в туалет, отнеся судно в резиновых перчатках. Дома при обращении с одеждой, смоченной мочой, тоже необходимо использовать резиновые перчатки. У пациентов, страдающих

недержанием мочи, матрацы рекомендуется покрывать пленкой, а также применять специальные прокладки для взрослых.

## ВОЗМОЖНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ И СПОСОБЫ ИХ УСТРАНЕНИЯ

В процессе проведения радионуклидной терапии самарием оксабифором,  $^{153}\text{Sm}$  или хлоридом стронция,  $^{89}\text{Sr}$ , а также при последующем наблюдении у пациентов не наблюдалось симптомов интоксикации. Биохимические исследования показали отсутствие клинически значимого влияния данного метода на работу печени и почек. Влияния метода на работу дыхательной, сердечно-сосудистой и центральной нервной системы не выявлено. После введения самария оксабифора,  $^{153}\text{Sm}$  или хлорида стронция,  $^{89}\text{Sr}$  в течение нескольких дней (от 2 до 5 суток, в редких случаях до 2 недель) может наблюдаться временное усиление болей, которое проходит самостоятельно. В случае проявления данного синдрома на этот период следует повысить дозировку обезболивающих препаратов. Основным нежелательным действием является миелотоксичность, которая проявляется, главным образом, в снижении уровня лейкоцитов и тромбоцитов. Минимальные значения показателей крови обычно отмечаются через 4-5 недель после введения самария оксабифора,  $^{153}\text{Sm}$  и через 4-8 недель после введения хлорида стронция. Показатели изменяются обратимо, в большинстве случаев они самостоятельно восстанавливаются до исходного уровня в течение последующих 2-4 недель. После введения самария оксабифора,  $^{153}\text{Sm}$  восстановление происходит быстрее, чем после введения хлорида стронция. Выраженность миелотоксических проявлений зависит как от исходного состояния кроветворения, так и от вводимой активности. Контроль анализов крови следует выполнять 1 раз в неделю в течение 2 мес. после терапии. При необходимости должна проводиться коррекция гематологических нарушений согласно имеющимся рекомендациям. Выполнение других видов лечения и процедур, сопровождающихся побочным миелотоксическим действием, следует начинать после восстановления гематологических показателей.

### Особенности использования хлорида стронция, $^{89}\text{Sr}$ и самария оксабифора, $^{153}\text{Sm}$

Особенности РФП, применяемых для РНТ при метастазах в кости, обусловлены различиями в их ядерно-физических и химических свойствах. Длительный период полураспада  $^{89}\text{Sr}$  в сочетании с высокой энергией  $\beta$ -излучения требует использования значительно более низких вводимых активностей. При использовании хлорида стронция,  $^{89}\text{Sr}$  клинический эффект реализуется медленнее, а длительность и выраженность нежелательных явлений (миелотоксичность) у него более выражена, чем у самария оксабифора,  $^{153}\text{Sm}$ . Отсутствие гамма-излучения у  $^{89}\text{Sr}$  не позволяет

выполнять гамма-сцинтиграфию после его введения. Вместе с тем, эти же свойства (длительный период полураспада, отсутствие гамма-излучения) делают его более удобным для транспортировки и хранения. Наиболее значимые различия между двумя РФП представлены в табл. I.

**Таблица I. Особенности использования хлорида стронция, <sup>89</sup>Sr и самария оксабифора, <sup>153</sup>Sm (по рекомендациям МАГАТЭ для РФП на основе <sup>89</sup>Sr и <sup>153</sup>Sm, 2007 г.).**

| Критерии                           | Хлорид стронция, <sup>89</sup> Sr      | Самарий оксабифор, <sup>153</sup> Sm |
|------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------|
| Количество метастатических очагов  | Менее 10                               | Любое, в т.ч. более 10               |
| Поражение трубчатых костей         | Не рекомендуется                       | Допускается                          |
| Болевой синдром                    | Умеренный                              | Любой, в т.ч. сильно выраженный      |
| Функция костного мозга             | Не рекомендовано при нарушении функции | Допустимо при ослаблении функции     |
| Минимальный интервал между курсами | 3 месяца                               | 2 месяца                             |
| Время до наступления эффекта       | 2-4 недели                             | 2-7 дней                             |
| Продолжительность эффекта          | До 6 месяцев                           | До 6 месяцев                         |

Информационное издание

**ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ  
ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ  
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ  
(RUSSCO)**

**Под редакцией В.М. Моисеенко**

Подписано в печать \_\_\_\_\_. Бум. мелованная.

Формат 148 × 210 мм. Печать офсетная.

Усл. печ. л. 26,21 Уч.-изд. л. 22,25

Тираж 4800 экз. Заказ \_\_\_\_\_

УДК 616-006-6-085.277.3 (083.13)

ББК 55.621

П 69

ISBN 978-5-9903154-5-7



© Российское общество клинической онкологии, 2015

127051, Москва, ул. Трубная, д. 25, к. 1

7 этаж, офис RUSSCO

Тел. +7 499 686 02 37

[www.rosoncweb.ru](http://www.rosoncweb.ru)

