

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОБЩИМ ПРИНЦИПАМ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

Коллектив авторов: Трякин А.А., Бесова Н.С., Волков Н.М., Гладков О.А., Карасева В.В., Сакаева Д.Д., Страдаева И.Ю., Фадеева Н.В.

DOI: 10.18027 / 2224-5057-2020-10-3s2-01

1. ВВЕДЕНИЕ

Противоопухолевая лекарственная терапия является самостоятельным разделом онкологии, объединяющим химиотерапию, гормонотерапию, антиангиогенную, таргетную, иммуно- и поддерживающую терапию, и играет важную роль в лечении пациентов со злокачественными новообразованиями. Противоопухолевые препараты назначаются в соответствии с показаниями, указанными в инструкции к препарату. Допустимо назначение препарата по незарегистрированным показаниям или в незарегистрированных в инструкции дозировках при наличии информированного согласия пациента и соблюдении следующих условий:

- а) данная опция указана в клинических рекомендациях;
- б) данная опция не указана в клинических рекомендациях:
 - по жизненным показаниям по решению врачебной комиссии или онкологического консилиума;
 - наличие научных обоснований эффективности данной терапии (научные публикации или регистрационные показания в других странах);
 - отсутствие более эффективных и (или) менее токсичных методов лечения.

1.1. Цели лекарственного лечения злокачественных опухолей

- 1) Излечение пациента
- 2) Контроль заболевания и увеличение продолжительности жизни
- 3) Устранение симптомов болезни и улучшение качества жизни

1.2. Виды противоопухолевой лекарственной терапии

Адьювантная. Назначается после радикального хирургического лечения или радикальной ЛТ с целью профилактики рецидива заболевания.

Цитирование: Трякин А.А., Бесова Н.С., Волков Н.М., Гладков О.А., Карасева В.В., Сакаева Д.Д. Практические рекомендации по общим принципам проведения противоопухолевой лекарственной терапии. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020 (том 10).01.

Неoadъювантная. Назначается при исходно операбельных опухолях до радикального хирургического лечения или радикальной ЛТ с целью уменьшения объема опухоли и достижения патоморфологического ответа.

Лечебная / индукционная. Лекарственная терапия при метастатическом или местно-распространенном опухолевом процессе, направлена на увеличение продолжительности жизни пациента, в определенных случаях может быть достигнуто выздоровление.

Паллиативная. Преследует цель устранения симптомов заболевания за счет уменьшения опухолевой массы, не преследует цель увеличения продолжительности жизни.

Поддерживающая лекарственная терапия направлена на поддержание эффекта, достигнутого при лечебной / индукционной лекарственной терапии.

Противоопухолевые лекарственные препараты могут быть использованы отдельно в виде монотерапии или в составе режимов комбинированной лекарственной терапии, а также могут сочетаться с другими видами терапии (лучевая, операция и др.).

Химиолучевая терапия — одновременное или последовательное комбинированное применение лекарственной (возможна ХТ, таргетная терапия, иммунотерапия) и ЛТ.

Химиоиммунотерапия — одновременное комбинированное применение химиопрепаратов и иммунопрепаратов — моноклональных антител, интерферонов.

Химиогормонотерапия — одновременное комбинированное применение химиопрепаратов и гормональных препаратов.

1.3. Способы применения противоопухолевых лекарственных препаратов

1. **Системный:** рассчитан на резорбтивный противоопухолевый эффект, когда препараты принимаются внутрь, вводятся подкожно, внутривенно, внутримышечно, ректально.
2. **Регионарный:** лекарственный препарат вводится в сосуды, питающие новообразование, при этом системное воздействие, т. е. поступление цитостатика в другие органы, ограничено.
3. **Локальный метод:** препараты наносятся на поверхностные очаги в виде мазей или растворов, вводятся непосредственно в опухолевый очаг, в серозные полости (брюшную — с целью купирования асцита, грудную — с целью купирования плеврита), спинномозговой канал (интратекально), применяются внутривенно.

2. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Выбор терапии основывается на локализации и морфологической форме опухоли, ее молекулярном профиле, распространенности опухолевого процесса, эффективности ранее проводимой терапии, состоянии пациента, цели лечения в конкретной клинической ситуации, соотношении потенциальной пользы и токсичности лечения.

Если целью является излечение, то даже значительные побочные эффекты являются приемлемыми. Когда целью лечения является продление жизни, то следует тщательно рассмотреть соотношение ожидаемой пользы и выраженности побочных эффектов терапии. При паллиативной терапии лечение следует выбирать так, чтобы вероятность выраженной токсичности была небольшой. В этом случае побочные эффекты не должны быть тяжелее, чем симптомы заболевания.

При лечении метастатических форм опухолей может быть использовано несколько линий терапии. Переход от одной линии к другой производится при прогрессировании заболевания или при развитии непереносимости терапии из-за выраженных нежелательных явлений.

При большинстве опухолей в случае непрерывного прогрессирования заболевания на фоне трех последовательных линий терапии (при раке молочной железы — до 5) дальнейшее лекарственное лечение не имеет смысла.

2.1. Характеристики опухоли, учитываемые при планировании лекарственной терапии

При постановке первичного диагноза предпочтительна его гистологическая верификация.

При тяжелом общем состоянии пациента, технических трудностях или невозможности проведения биопсии опухоли, можно основываться на результатах цитологического исследования. В ряде ситуаций, например, при герминогенных опухолях, хорионкарциноме матки, гепатоцеллюлярном раке допускается начало терапии при наличии характерной клинической картины, данных инструментальных методов обследования и повышенного уровня специфических маркеров.

При развитии рецидива заболевания (местный рецидив опухоли или появление метастазов) необходимо стремиться к его гистологической или цитологической верификации, если она технически выполнима без существенного риска серьезного вреда для пациента, с целью исключения метакронных, в том числе, индуцированных злокачественных новообразований, изменения морфологической формы (трансформации) и / или молекулярного профиля опухоли, особенно в следующих ситуациях:

- при поздних рецидивах;
- в ситуациях, когда возможное изменение молекулярного профиля опухоли влечет за собой коррекцию терапевтических подходов;
- в случае нетипичного варианта метастазирования опухоли;
- при наличии солитарного метастаза как единственного проявления заболевания.

При невозможности верификации рецидива заболевания тактика лечения определяется исходя из данных анамнеза, клинической картины, данных дополнительных инструментальных методов исследований, определения опухолевых маркеров.

2.2. Характеристики пациента, учитываемые при планировании лекарственной терапии

- 1) Возраст
- 2) Общее состояние (оценивается в баллах по шкале ECOG). При статусе ECOG ≥ 3 баллов ХТ, как правило, не показана (за исключением больных, не получавших ранее терапии, с высокочувствительными к данному виду лечения опухолями, при которых высока вероятность достижения выраженного противоопухолевого эффекта); решение о назначении таргетной терапии, гормональной и иммунотерапии принимается индивидуально.
- 3) Сопутствующие заболевания. Необходима оценка спектра сопутствующей патологии, тяжести и прогноза для каждого заболевания. Выраженные сопутствующие заболевания и их лечение могут являться противопоказанием для проведения противоопухолевой лекарственной терапии. В случаях, когда продолжительность жизни пациента определяется не опухолевым, а сопутствующим заболеванием, проведение противоопухолевой лекарственной терапии нецелесообразно.
- 4) Предшествующее противоопухолевое лечение (количество курсов лечения, использованные лекарственные препараты, достигнутый ранее ответ опухоли на терапию, переносимость терапии) и остаточные проявления токсичности.
- 5) Психосоциальный статус пациента. Важной составляющей успешной терапии является комплаентность пациента — способность и готовность пациента соблюдать все предписания лечащего врача, график лечения и обследования.

2.3. Противопоказания к проведению лекарственной терапии

Противопоказания к проведению лекарственной терапии могут носить абсолютный и относительный характер.

2.3.1. Абсолютные противопоказания

Абсолютным противопоказанием является крайне тяжелое (статус по шкале ECOG 4 балла) общее состояние пациента.

В каждой конкретной ситуации должно оцениваться соотношение потенциальной пользы и вреда от проведения противоопухолевой лекарственной терапии. Например, при излечимых опухолях (герминогенные опухоли, хорионкарцинома матки, лимфомы) или при использовании малотоксичных высокоэффективных препаратов (ингибиторы EGFR при раке легкого, ГТ) терапия первой линии может проводиться пациентам и в крайне тяжелом состоянии. Однако при этих же опухолях проведение поздних линий терапии, когда шанс на излечение или значимое продление жизни минимален, задачей терапии становится контроль симптомов заболевания при минимизации токсичности и риска тяжелых осложнений.

2.3.2. Относительные противопоказания

Относительными противопоказаниями к проведению терапии является активная инфекция, ранее перенесенный инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения давностью менее 6 мес., острый (в срок до 5–7 дней) тромбоз глубоких вен.

Для многих препаратов существуют специфические противопоказания. Например, для цисплатина — состояние по шкале ECOG > 2 балла; клиренс креатинина < 50–60 мл / мин.; потеря слуха и периферическая нейропатия > 2 ст.; сердечная недостаточность III класса по NYHA. Для антиангиогенных препаратов — перфорации полых органов ЖКТ или артериальные тромбоэмболические события в анамнезе.

Острые инфузионные реакции 1–2 степени тяжести, купирующиеся введением антигистаминных препаратов и глюкокортикоидов, не являются абсолютным противопоказанием к повторному применению вызвавшего их препарата, но требуют усиления премедикации: 20 мг дексаметазона (или его эквивалент) внутрь приблизительно за 12 и 6 часов до введения препарата и / или 20 мг дексаметазона внутривенно примерно за 30–60 мин до введения препарата, 50 мг дифенгидрамина (или его эквивалент) внутривенно и 50 мг ранитидина (или 20 мг фамотидина) внутривенно за 30–60 минут до введения препарата), удлинения времени инфузии или применения того же препарата другой фирмы-производителя, проведения протокола десенсибилизации (например, при лечении карбоплатином, оксалиплатином) (см. возможный вариант десенсибилизации: Chyh-Woei Lee с соавт. Carboplatin hypersensitivity: a 6-h 12-step protocol effective in 35 desensitizations in patients with gynecological malignancies and mast cell / IgE-mediated reactions. *Gynecol Oncol.* 2004 Nov;95 (2):370-6).

В случае развития клинически значимых аллергических реакций, а также при отсутствии в медицинской организации необходимого противоопухолевого лекарственного препарата может быть произведена замена его на другой, схожий по эффективности препарат, в рамках одной группы: например,

пембролизумаб может быть заменен на ниволумаб при меланоме в монотерапии; паклитаксел на доцетаксел и, наоборот,— при большинстве опухолей; цисплатин на карбоплатин — при раке яичников, раке молочной железы, раке легкого; цисплатин на оксалиплатин — при раке желудка, капецитабин на инфузионный фторурацил — при большинстве опухолей.

2.4. Поддержание дозовой интенсивности противоопухолевой терапии

Интенсивность цитотоксической ХТ определяется как доза, вводимая в единицу времени. Она может быть повышена за счет увеличения разовой дозы (высокодозные режимы) или уменьшения интервалов между введениями (уплотненные режимы). При производственной необходимости или при клинических показаниях допускается раздельное применение цитостатических препаратов и противоопухолевых моноклональных антител, интервал между которыми может достигать 7 дней. Например, комбинация доцетаксел + трастузумаб + пертузумаб (все препараты в день 1, курсы каждые 3 недели) может быть применена как доцетаксел (день 1), пертузумаб + трастузумаб (день 4, курсы каждые 3 недели). С целью поддержания дозовой интенсивности терапии, а также профилактики развития фебрильной нейтропении после завершения цитотоксической терапии возможно применение гранулоцитарного колоние-стимулирующего фактора (ГКСФ), наиболее распространенным представителем которого является филграстим. Доза и продолжительность терапии филграстимом индивидуальны и определяются его клинической эффективностью, оцениваемой по динамике уровня нейтрофилов. Вместо дозы 5 мкг/кг допустимо применение филграстима в фиксированных суточных дозах 300 мкг или 480 мкг. Возможно досрочное прекращение терапии филграстимом в ситуациях, когда после первоначального падения уровня нейтрофилов отмечается их рост до $\geq 10 \times 10^9/\text{л}$ либо, если их снижение после химиотерапии не наблюдалось, при достижении уровня нейтрофилов $\geq 40\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$.

Режимы лечения в зависимости от дозы цитотоксического препарата

В зависимости от интенсивности дозы цитотоксического препарата выделяют:

- 1) низкодозная (низкоинтенсивная) ХТ: часто рекомендуется больным пожилого и старческого возраста, пациентам с серьезной сопутствующей патологией, при тяжелом и среднетяжелом общем состоянии, при проведении терапии с паллиативной целью;
- 2) химиотерапия стандартной дозовой интенсивности;
- 3) высокодозная (высокоинтенсивная) ХТ, как правило, характеризуется высокой миело- и иммуносупрессивностью, вплоть до полной миелоаблативности;
- 4) сверхвысокодозная ХТ или ХТ сверхвысокой интенсивности, как правило, представляет собой модификации уже существующих режимов высокодозной ХТ с добавлением дополнительных химиотерапевтических агентов

или с дополнительной эскалацией доз одного или нескольких химиотерапевтических агентов;

- 5) метрономная ХТ — регулярное назначение цитостатических препаратов в дозах, значительно меньших максимально переносимых (в низких дозах), с небольшими (значительно меньшими, чем в стандартных режимах) интервалами времени.

Многие виды противоопухолевой лекарственной терапии (прежде всего, цитотоксической) обладают узким терапевтическим окном, в связи с чем важно придерживаться рекомендованных доз препаратов, а также интервалов между их введениями.

Расчет дозы цитотоксического средства для большинства препаратов выполняется на площадь поверхности тела, определить которую можно по формуле Мостеллера, Дюбуа и Дюбуа в модификации, а также при помощи номограмм и калькуляторов. Рекомендуется округление расчетной площади поверхности тела до первого знака после запятой. Рекомендуется округление расчетной площади поверхности тела до первого знака после запятой.

Формула Мостеллера (Mosteller, 1987):

$$\text{ППТ}(\text{м}^2) = \sqrt{\text{вес}(\text{кг}) \times \text{рост}(\text{см})} \div 3600$$

Формула Дюбуа и Дюбуа (модификация):

$$\text{ППТ}(\text{м}^2) = \text{вес}(\text{кг})^{0,425} \times \text{рост}(\text{см})^{0,725} \div 139,2$$

У больных с ожирением при отсутствии сопутствующей патологии расчет площади поверхности тела (и вводимой дозы препарата) производится исходя из фактической массы тела, особенно если целью терапии является излечение. При наличии сопутствующей патологии, а также в случае паллиативных целей терапии при площади поверхности тела свыше 2 м² возможен расчет дозы на площадь 2 м² на первом курсе терапии. При хорошей переносимости лечения на последующих курсах рекомендуется одномоментная или последовательная (в течение двух-трех курсов терапии) эскалация доз препаратов с расчетом на актуальные вес и рост.

Для некоторых химиотерапевтических препаратов установлены предельно допустимые разовые дозы (например, для винкристина — 2 мг, для блеомицина — 30 мг, для карбоплатина — 1000 мг в комбинациях и 1200 мг — в монотерапии). Для препаратов, обладающих дозолимитирующей кумулятивной токсичностью, установлены предельно допустимые кумулятивные дозы: например, с учетом кумулятивной кардиотоксичности антрациклинов, кумулятивная доза для доксорубицина составляет 550 мг / м², для эпирубицина — 1000 мг / м²; для блеомицина с учетом потенциальной возможности развития фиброза легких кумулятивная доза составляет 360 мг. В отдельных ситуациях, когда отсутствуют другие более эффективные опции лечения и при условии тщательного

мониторинга кардиотоксичности на фоне профилактической кардиотропной терапии возможно превышение кумулятивных доз антрациклинов.

Допустимо округление реально вводимой дозы противоопухолевого лекарственного препарата в диапазоне до 10% от расчетной. Перерасчет разовой дозы на последующих курсах производится по актуальным росто-весовым показателям в том случае, если изменение массы тела пациента превысило 10%.

Допускается исходная редукция разовой дозы препарата в случаях, когда применение рекомендуемых доз представляет для пациента повышенный риск развития осложнений. К подобным ситуациям относятся общий статус по шкале ECOG 2–3, старческий биологический возраст, большой объем облучения плоских костей в анамнезе, неудовлетворительные показатели функции костного мозга, почек, печени. При хорошей переносимости редуцированных доз допускается их эскалация, вплоть до полных доз, на последующих курсах. Клинически значимая токсичность ранее проведенного курса терапии также является основанием для редукции разовых доз препаратов, реэскалация дозы на последующих курсах, как правило, не производится.

Химиотерапия часто носит цикловой характер. Цикл химиотерапии — период времени, исчисляемый с первого дня первого введения цитостатиков до планируемого первого дня следующего курса, включает в себя дни введения препаратов и плановый перерыв между курсами. Примером 21-дневного цикла является режим XELOX: продолжительность курса 14 дней, перерыв между курсами 7 дней; примером 14-дневного цикла являются режимы типа FOLFOX или FLOT, повторное введение препаратов в которых запланировано на 15 день, считая с 1-го дня введения препаратов предыдущего курса. Примером 6-недельного цикла являются режимы, содержащие некоторые производные нитрозометилмочевины или митомицина С.

Допускается смещение даты начала следующего лечебного цикла на 3 дня в меньшую и большую стороны от запланированной даты без причин медицинского характера (производственная необходимость, государственные праздники, семейные обстоятельства и т. п.). Начало очередного цикла может быть отложено по медицинским показаниям в следующих ситуациях:

- побочные эффекты лечения, не разрешившиеся до степени 0–1 к началу следующего цикла (за исключением алопеции);
- обострение сопутствующих заболеваний;
- любое заболевание в острой фазе.

Для большинства режимов ХТ стандартными требованиями к показателям гемограммы, позволяющим начать очередной курс ХТ, являются АЧН $\geq 1,5 \times 10^9 / \text{л}$ и количество тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9 / \text{л}$. Для отдельных комбинаций и клинических ситуаций (лечение онкогематологических заболеваний, еженедельное введение паклитаксела, гемцитабина, комбинация гемцитабина с наб-паклитакселом, режим ВЕР или ЕР при герминогенных опухолях) применяются особые критерии гемограммы, достаточные для начала курса

/ введения химиопрепарата и учитываемые при редукции доз препаратов на 8-й и 15-й дни.

Уровень гемоглобина не должен служить поводом к отсрочке цикла терапии; в случаях выраженной анемии требуется проведение гемотрансфузии с последующим продолжением лечения.

2.4.1. Обеспечение венозного доступа

Так как большинство противоопухолевых лекарственных препаратов вводится внутривенно, необходимо обеспечение максимального удобства и комфорта пациентам. При хорошем состоянии периферических вен и коротких (менее 12 часов) внутривенных инфузиях возможно проведение лечения через периферические венозные катетеры. Для проведения режимов при затрудненном периферическом венозном доступе, а также при длительных (> 12 часов) инфузиях препарата, необходимо обеспечение центрального венозного доступа, что может быть достигнуто различными путями:

- установка периферически имплантируемого центрального венозного катетера (ПИК-катетер), который подходит для краткосрочного и среднего по длительности (от 6 дней до 6 мес.) использования;
- установка полностью имплантируемой венозной порт системы, для последующей работы с которой используется специальная игла Губера; является оптимальным вариантом при длительных (от 3 мес.) курсах лечения;
- катетеризация центральной вены на каждом курсе лечения (менее предпочтительный подход).

Проведение суточных и многосуточных инфузий требует специального оборудования, наиболее популярным является эластомерное инфузионное устройство одноразового применения, специально разработанное для планового введения лекарственных препаратов с заданной скоростью и в определенный промежуток времени.

2.5. Оценка эффективности лечения

Плановая оценка эффективности ХТ выполняется каждые 6–12 недель (в зависимости от вида опухоли и задач терапии), эндокринной и иммунотерапии — каждые 8–16 недель, внеплановая оценка проводится по показаниям, в частности при подозрении на прогрессирование болезни. Интервал в оценке эффективности лечения при проведении адъювантной терапии раннего рака молочной железы может достигать 6 месяцев в связи с низким риском развития рецидива.

Ориентиром для оценки эффекта лечения могут служить международные критерии оценки ответа солидных опухолей на терапию (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) последняя версия 1.1. 2016), разработанные исходно для клинических исследований и основанные на определении размера опухоли методами лучевой диагностики (КТ, МРТ). На практике для оценки эффективности

лечения допустимо применение методов ультразвуковой диагностики, планарной рентгенографии, эндоскопии и объективного физикального обследования. Для получения достоверных данных о динамике процесса необходимо использовать один и тот же диагностический метод, выбранный до начала терапии и позволяющий качественно визуализировать опухолевые очаги, с подробным описанием выявленных изменений в процессе лечения.

2.5.1. Критерии RECIST 1.1

Современными критериями ответа опухоли на терапию являются критерии RECIST 1.1 от 2009 г. Основу оценки составляет определение размера опухоли с помощью методов лучевой диагностики (рентгенографии, КТ, МРТ) (см. «Методические рекомендации по применению критериев ответа солидных опухолей на химиотерапевтическое лечение (RECIST 1.1). Правительство Москвы, Департамент здравоохранения г. Москвы, ГБУЗ «Научно-практический центр медицинской радиологии Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва 2018 г.).

Опухолевые очаги

В соответствии с критериями RECIST опухолевые очаги подразделяются на два типа:

- 1) **Измеряемые очаги** — очаги, выявляемые и составляющие по наибольшему диаметру:
 - ≥ 10 мм при спиральной КТ при реконструкции срезов толщиной в 5 мм;
 - ≥ 20 мм при шаговой КТ с толщиной среза 10 мм;
 - ≥ 20 мм при рентгенографии грудной клетки;
 - лимфатические узлы > 15 мм в измерении, перпендикулярном максимальному диаметру (т. е. по короткой оси).
- 2) **Неизмеряемые очаги** — очаги, выявляемые и составляющие по наибольшему диаметру при шаговом КТ < 20 мм, а при спиральной КТ < 10 мм.

К неизмеряемым очагам относятся: мелкие очаги (< 10 мм), лептоменингеальные метастазы, плеврит, асцит, перикардит, кисты, лимфогенный канцероматоз кожи или легких, метастазы в костях, воспалительные изменения молочных желез, очаги с кистозной и некротической трансформацией, увеличение размеров органов (гепатоспленомегалия), перитонеальные импланты.

Алгоритм оценки

- 1) В первую очередь измеряемые очаги оцениваются количественно;
- 2) далее нужно выбрать целевые очаги, которые в процессе терапии будут использоваться для контроля; целевой очаг сохраняется на протяжении всех повторных исследований целевым, даже если размеры очага уменьшатся до предела погрешности метода исследования.

В качестве таргетного рекомендуется выбирать не наибольший очаг, а наиболее четко визуализируемый и оптимальный для измерения.

Таргетные и нетаргетные очаги

Таргетные очаги

- Измеряемые очаги, максимально до 2 очагов на орган, в сумме — до 5 очагов; очаги, отражающие пораженный орган, должны соответствовать критериям таргетного очага;
- выбираются, исходя из их размеров (с наибольшим диаметром) и пригодности для точного повторного измерения;
- очаги в подвижных органах (напр. ЖКТ, яичниках) могут быть неподходящими для оценки;
- указываются только аксиальные размеры.

Нетаргетные очаги

- Могут включать как измеряемые, так и неизмеряемые очаги;
- к измеряемым нетаргетным очагам относят все измеряемые очаги в данном органе, которые не вошли в число таргетных в связи с превышением максимально допустимого количества (до 2 очагов на орган, всего — не более 5);
- нетаргетные очаги могут не соответствовать критериям измеряемых, т. е. быть не измеряемыми;
- в идеале должны включать все очаги, не отнесенные к категории таргетных.

Критерии оценки

- Частичный ответ — уменьшение суммы диаметров таргетных очагов не менее чем на 30 %;
- полный ответ — исчезновение всех (таргетных и нетаргетных) очагов; любой из ранее увеличенных лимфатических узлов должен иметь размер < 10 мм по короткой оси;
- прогрессирование заболевания — увеличение на $\geq 20\%$ суммы диаметров таргетных очагов; появление одного или нескольких новых очагов; безусловная прогрессия нетаргетных очагов;
- стабилизация заболевания — признаки, не соответствующие критериям полного или частичного ответа, а также прогрессирования заболевания.

Общий ответ	Таргетные очаги	Нетаргетные очаги	Новые очаги
Полный ответ	Полный ответ	Полный ответ	Нет
Частичный ответ	Полный ответ	Частичный ответ/ стабилизация заболевания	Нет
Частичный ответ	Частичный ответ	Отсутствие прогрессирования заболевания	Нет
Стабилизация заболевания	Стабилизация заболевания	Отсутствие прогрессирования заболевания	Нет
Прогрессирование заболевания	Прогрессирование заболевания	Любой ответ	Есть или нет
Прогрессирование заболевания	Любой ответ	Прогрессирование заболевания	Есть или нет
Прогрессирование заболевания	Любой ответ	Любой ответ	Есть

2.6. Обеспечение безопасности лекарственной противоопухолевой терапии

2.6.1. Минимальные лабораторные и инструментальные обследования при проведении противоопухолевой лекарственной терапии

До начала первого курса лекарственной терапии рекомендуется выполнение процедур минимального уровня обследования, перечень которых может быть расширен по клиническим показаниям:

- клинический анализ крови (с определением уровня гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов с подсчетом лейкоцитарной формулы, нейтрофилов, тромбоцитов); выполняется не более чем за 14 дней до начала лечения;
- биохимический анализ крови (с определением уровня глюкозы, общего билирубина, АЛТ, АСТ, общего белка, креатинина); выполняется не более чем за 14 дней до начала лечения;
- коагулограмма (фибриноген, АЧТВ, протромбиновое время); выполняется не более чем за 30 дней до начала лечения;
- общеклинический анализ мочи (выполняется не более чем за 14 дней до начала лечения);
- ЭКГ (выполняется не более чем за 30 дней до начала лечения);
- по показаниям:
 - ЭхоКГ с определением ФВлж (при планировании кардиотоксичной терапии трастузумабом, пертузумабом, трастузумабом эмтанзином, антрациклинами);
 - аудиометрия (при наличии / усугублении клинических симптомов снижения слуха при планировании / проведении терапии цисплатином, но не карбоплатином или оксалиплатином);

- консультации специалистов — по показаниям, определяемым лечащим врачом (например, консультация невролога — при наличии / усугублении исходных признаков периферической нейропатии и применении препаратов, обладающих нейротоксичностью; консультация кардиолога — при необходимости назначения / коррекции кардиотропной терапии в случае ее недостаточной эффективности).

В дальнейшем в процессе химио- или таргетной терапии перед началом каждого курса должен быть выполнен общеклинический (выполняется не более чем за 5 дней до проведения очередного курса) и биохимический анализы крови в вышеуказанном объеме (выполняется не более чем за 7 дней до проведения очередного курса), при еженедельных режимах биохимический анализ крови может выполняться каждые 3–4 недели, остальные анализы — по клиническим показаниям. При проведении ГТ, обладающей минимальной токсичностью (антиэстрогены, ингибиторы ароматазы, агонисты гонадотропин релизинг гормона) вышеуказанный лабораторный мониторинг допускается проводить реже (до 1 раза в два месяца). Не рекомендуется рутинно выполнять контрольный общеклинический анализ крови ранее, чем через 7 дней после начала курса цитостатической терапии в отсутствии клинических показаний. Рекомендуемая периодичность выполнения ЭКГ в процессе химио- и / или таргетной терапии составляет 3–4 мес.

2.6.2. Мониторинг безопасности противоопухолевой лекарственной терапии

Оценка побочных эффектов терапии выполняется на каждом цикле. Общепринятой шкалой являются «Общие терминологические критерии нежелательных явлений» (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), версия 5, 2017 г.). При развитии клинически значимых побочных явлений (3–4 степени, за исключением гематологической токсичности) выполняется редукция дозы на 20–40%, если другое не предусмотрено в инструкции по применению препарата. При купировании клинически значимых побочных явлений в отдельных ситуациях возможно возобновление лечения в полных дозах, если другой подход не предлагается в инструкции по применению препарата. Для некоторых видов кумулятивной токсичности, например, легочной, нейротоксичности клинически значимой могут являться ≥ 2 степени.

Следует иметь в виду, что для дозолимитирующих кумулятивных видов токсичности, таких как нейротоксичность, ототоксичность, легочная токсичность, кардиотоксичность отсутствуют профилактические меры с доказанной клинической активностью. Поскольку кумулятивная токсичность развивается в процессе цикловой ХТ по мере увеличения числа курсов, необходим целенаправленный и подробный сбор жалоб пациента перед началом каждого цикла лечения. При выявлении клинических симптомов, позволяющих заподозрить развитие кумулятивной токсичности, возможно привлечение (при наличии необходимости) профильных специалистов и назначение необходимых методов обследования и лечения с последующим мониторингом выраженности

клинических симптомов побочного эффекта и повторными обследованиями при нарастании их тяжести.

2.6.3. Длительность лекарственной терапии

Длительность неоадьювантной и адьювантной терапии устанавливается клиническими рекомендациями.

При проведении паллиативной и лечебной ХТ в некоторых случаях также существует четко определенное рекомендациями число циклов, превышение которого не улучшает отдаленные результаты лечения (например, 4–6 циклов ХТ при немелкоклеточном раке легкого, 4 цикла химиотерапии по схеме ВЕР при герминогенных опухолях). В других случаях лечение может быть продолжено до прогрессирования заболевания, непереносимой токсичности или достижения максимально допустимой кумулятивной дозы используемых препаратов, обладающих кумулятивной токсичностью. При проведении паллиативной ХТ важно оценивать соотношение пользы (эффекта) и вреда (токсичности) от продолжения терапии. При достижении стабилизации заболевания или максимального эффекта без дальнейшего уменьшения опухолевых очагов рекомендуется провести еще 2–3 цикла ХТ с последующим наблюдением или поддерживающей терапией. Таргетная терапия, ГТ и иммунотерапия проводятся до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности.