

Том 11 №3s2 • 2021

malignanttumors.org

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

спецвыпуск

№ 2

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Российского общества
клинической онкологии

Часть 1

✦ Лекарственное лечение
злокачественных опухолей



Международный ежеквартальный
научно-практический журнал по онкологии

Официальный журнал Российского общества
клинической онкологии (RUSSCO)

печатное издание ISSN 2224–5057
электронное издание ISSN 2587–6813

Общероссийская общественная организация
«Российское общество клинической онкологии» (RUSSCO)

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Международный ежеквартальный научно-практический
рецензируемый журнал по онкологии
Официальный печатный орган RUSSCO
Включён в перечень изданий, рекомендованных
Высшей аттестационной комиссией (2015 г.)

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций.
Свидетельство ПИ № ФС77–77419 от 10.12.2019 г.

Учредитель и издатель: Общероссийская общественная организация
«Российское общество клинической онкологии»
Адрес: 127051, г. Москва, Трубная улица, д. 25, корп. 1, этаж 2
Телефон: +7 (499) 686-02-37 e-mail: office@russco.org
web-сайт: <http://www.malignanttumors.org>

При перепечатке материалов цитирование журнала обязательно.
Редакция не несёт ответственности за достоверность информации,
содержащейся в рекламных материалах.
© RUSSCO. 2021

Общероссийская общественная организация
«Российское общество клинической онкологии» (RUSSCO)

Злокачественные опухоли

Международный ежеквартальный научно-практический рецензируемый
журнал по онкологии

Официальный печатный орган RUSSCO

Том 11, #3, 2021, спецвыпуск 2

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

Лекарственное лечение злокачественных опухолей

Главный редактор спецвыпуска

Моисеенко Владимир Михайлович,

директор ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический
центр специализированных видов медицинской помощи», Заслуженный врач
Российской Федерации, член Правления RUSSCO, доктор медицинских наук,
профессор, Санкт-Петербург

Научный редактор спецвыпуска (раздел поддерживающей терапии)

Гладков Олег Александрович,

директор медицинского центра «ЭВИМЕД», Заслуженный врач Российской
Федерации, член Правления RUSSCO, доктор медицинских наук, Челябинск

Редактор спецвыпуска

Стенина Марина Борисовна,

ведущий научный сотрудник отделения клинической фармакологии
и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,
доктор медицинских наук, Москва

Редактор спецвыпуска

Деньгина Наталья Владимировна,

заведующая радиологическим отделением ГУЗ «Областной клинический
онкологический диспансер», директор Центра лучевой терапии «R-Spei»,
кандидат медицинских наук, Ульяновск

Технический редактор-координатор спецвыпуска

Плыкина Анна Андреевна,

менеджер журнала «Злокачественные опухоли»,
Москва

Спецвыпуск выходит 1 раз в год

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Том 11 №3s2 • 2021

Спецвыпуск №2

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

**Российского общества
клинической онкологии**

Часть 1

✦ **Лекарственное лечение
злокачественных
опухолей**

Злокачественные опухоли [спецвыпуск журнала]: Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии. Лекарственное лечение злокачественных опухолей / под редакцией: В. М. Моисеенко. — М. Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», 2021. — 640 с.

ISSN 2224-5057 (печатное издание)

ISSN 2587-6813 (электронное издание)

В сборнике представлены современные практические 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.

Глубокоуважаемые коллеги!

Ведущие онкологи России уже в десятый раз выпускают Практические рекомендации RUSSCO. Это огромный коллективный труд большого числа специалистов профессионального сообщества.

Помощь практикующему врачу при выборе объема обследования и тактики лечения пациентов со злокачественными образованиями — вот то, ради чего мы каждый год дополняем и перерабатываем эти рекомендации.

Мы понимаем, что онкология сегодня является самым динамично развивающимся разделом медицины и науки. А потому мы стараемся сделать рекомендации удобными для практического использования, своего рода настольным пособием в удобной для практикующих врачей форме. Да, эти рекомендации полностью соответствуют клиническим рекомендациям Министерства Здравоохранения РФ, готовятся они одним и тем же коллективом авторов. Удобство — в отсутствии обязательных для официальных документов ссылок на источник информации, это делает их менее громоздкими.

Жизнь не стоит на месте, и мы тоже. Не ошибусь, если скажу, что почти каждые полгода в онкологии появляются новые эффективные диагностические и лечебные методы. В рекомендации 2021 года мы включили ряд новых методик, поскольку они показали свою высокую эффективность в клинических исследованиях.

В последние 3 года благодаря Национальному проекту «Здравоохранение» на борьбу с онкологическими заболеваниями выделяются колоссальные средства. С увеличением финансирования мы получили возможность назначать, а наши пациенты — получать самые современные, в том числе дорогостоящие препараты. Уже сегодня это дает плоды в виде снижения одногодичной летальности, а в дальнейшем мы, без сомнения, вправе рассчитывать на увеличение выживаемости.

Для нас очень важна обратная связь от вас! Ваши конструктивные предложения и критические замечания помогут нам в будущем проработать рекомендации более детально.

Проф. **В. М. Моисеенко**,
главный редактор

СОДЕРЖАНИЕ

Коллектив авторов	8
Список сокращений	16
Общие принципы терапии	23
Немелкоклеточный рак легкого	36
Мелкоклеточный рак легкого	55
Мезотелиома	62
НЭО лёгких и тимуса	75
Опухоли головы и шеи	91
Метастатические опухоли головного мозга	107
Рак молочной железы	119
Рак яичников	158
Неэпителиальные опухоли яичников	172
Пограничные опухоли яичников	187
Рак шейки матки	197
Рак тела матки и саркомы матки	218
Трофобластические опухоли	233
Меланома	244
Остеосаркомы, саркомы Юинга	264
Саркомы мягких тканей	277
Опухоли невыявленной первичной локализации	287
Рак пищевода	299
Рак желудка	314
Рак ободочной кишки	330
Рак прямой кишки	373
Рак анального канала	422
Гепатоцеллюлярный рак	431
Билиарный рак	452
Рак поджелудочной железы	468
Рак коры надпочечника	483
Гастроинтестинальные стромальные опухоли	490
Нейроэндокринные опухоли ЖКТ	499
Почечноклеточный рак	513

Рак мочевого пузыря.....	523
Рак предстательной железы	540
Герминогенные опухоли	556
Опухоли вилочковой железы	586
ЖНВЛП 2021	598
МКБ-10	609

КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ

Главный редактор: **Моисеенко В.М.**, директор Санкт-Петербургского клинического научно-практического центра специализированных видов медицинской помощи (онкологического) (ГБУЗ «СПб КНПЦСВМП(о)»), руководитель отделения химиотерапии Лечебно-диагностического центра Международного института биологических систем им. С. М. Березина, доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург

Общие принципы противоопухолевой лекарственной терапии	Председатель: Трякин А.А., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва Экспертная группа: • Бесова Н.С., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Волков Н.М., ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург • Гладков О.А., Онкологический центр «ЭВИМЕД», Челябинск • Карасева В.В., Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», Москва • Сакаева Д.Д., ФГБОУ «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа • Страдаева И.Ю., ООО «ПЭТ-Технолджи», Балашиха • Фадеева Н.В., ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск
Немелкоклеточный рак легкого	Председатель: Лактионов К.К., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва Экспертная группа: • Артамонова Е.В., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Бредер В.В., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Горбунова В.А., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Моисеенко Ф.В., ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург • Реутова Е.В., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Сакаева Д.Д., ФГБОУ «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа • Смолин А.В., ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, Москва • Тер-Ованесов М.Д., ГБУЗ «ГКБ № 40», Москва
Мелкоклеточный рак легкого	Председатель: Чубенко В.А., ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург Экспертная группа: • Бычков М.Б., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Деньгина Н.В., ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Ульяновск • Кузьминов А.Е., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Сакаева Д.Д., ФГБОУ «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа • Семенова А.И., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург
Мезотелиома плевры	Председатель: Бычков М.Б., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва Экспертная группа: • Абдуллаев А.Г., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Багрова С.Г., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Барболина Т.Д., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Борисова Т.Н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Владимирова Л.Ю., ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону • Деньгина Н.В., ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Ульяновск • Левченко Е.В., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург • Сакаева Д.Д., ФГБОУ «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа

Нейроэндокринные опухоли легкого и тимуса	Председатель: Орел Н.Ф., ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, Москва Экспертная группа: • Артамонова Е.В., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Горбунова В.А., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Делекторская В.В., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Емельянова Г.С., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва • Кузьминов А.Е., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Любимова Н.В., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Маркович А.А., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Орлов С.В., НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург
Опухоли головы и шеи	Председатель: Болотина Л.В., МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва Экспертная группа: • Владимирова Л.Ю., ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону • Деньгина Н.В., ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Ульяновск • Кузьмин А.Б., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург • Романов И.С., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
Метастатические опухоли головного мозга	Председатель: Насхлеташвили Д.Р., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва Экспертная группа: • Банов С.М., Онкологический Центр «Гамма-нож», Москва • Бекяшев А.Х., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Борисова Т.Н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Ветлова Е.Р., ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва • Голанов А.В., ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва • Зайцев А.М., МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва • Кобяков Г.Л., ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва • Смолин А.В., ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, Москва
Инвазивный рак молочной железы	Председатель: Тюляндин С.А., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва Экспертная группа: • Жукова Л.Г., ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ», Москва • Королева И.А., Медицинский университет «Реавиз», Самара • Пароконная А.А., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва • Семиглазова Т.Ю., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург • Стенина М.Б., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Фролова М.А., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
Рак яичников/первичный рак брюшины/рак маточных труб	Председатель: Тюляндина А.С., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва Экспертная группа: • Коломиец Л.А., ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск • Морхов К.Ю., ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва • Нечушкина В.М., ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва • Покатаев И.А., ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1» ДЗ Москвы, Москва • Румянцев А.А., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Тюляндин С.А., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Урманчеева А.Ф., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург • Хохлова С.В., ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

Неэпителиальные опухоли яичников	Председатель: Хохлова С.В., ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва Экспертная группа: • Давыдова И.Ю., ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ», Москва • Коломиец Л.А., ФГБУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск • Кузнецов В.В., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Новикова Е.Г., МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва • Трякин А.А., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Тюляндина А.С., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Урманчева А.Ф., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург
Пограничные опухоли яичников	Председатель: Давыдова И.Ю., ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ», Москва Экспертная группа: • Ашрафян Л.А., ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва • Валиев Р.К., ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ», Москва • Карселадзе А.И., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Кузнецов В.В., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Максимов С.Я., ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи» (онкологический), Санкт-Петербург • Новикова Е.Г., МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва • Урманчева А.Ф., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург • Чекалова М.А., Клинический госпиталь Лапино «Мать и дитя», Москва
Рак шейки матки	Председатель: Хохлова С.В., ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва Экспертная группа: • Коломиец Л.А., ФГБУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск • Кравец О.А., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ России, Москва • Морхов К.Ю., ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва • Нечушкина В.М., ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва • Тюляндина А.С., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Урманчева А.Ф., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург
Рак тела матки, саркомы матки	Председатель: Нечушкина В.М., ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва Экспертная группа: • Коломиец Л.А., ФГБУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск • Кравец О.А., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Морхов К.Ю., ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва • Новикова Е.Г., МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва • Новикова О.В., МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва • Тюляндина А.С., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Ульрих Е.А., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург • Феденко А.А., МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва • Хохлова С.В., ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

Злокачественные трофобластические опухоли	Председатель: Мещерякова Л.А., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва Экспертная группа: • Карселадзе А.И., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Кузнецов В.В., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Мещеряков А.А., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Чекалова М.А., Клинический госпиталь Лапино «Мать и дитя», Москва
Меланома кожи	Председатель: Строяковский Д.Л., ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62» ДЗМ, Москва Экспертная группа: • Абрамов М.Е., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Демидов Л.В., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Жукова Н.В., СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург • Новик А.В., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург • Орлова К.В., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Проценко С.А., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург • Самойленко И.В., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Трофимова О.П., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Харкевич Г.Ю., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Юрченков А.Н., ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62» ДЗМ, Москва
Первичные злокачественные опухоли костей (Остеосаркома, саркома Юинга)	Председатель: Феденко А.А., МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва Экспертная группа: • Бохан А.Ю., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Горбунова В.А., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Махсон А.Н., «Боткинская» ГК «Медси», Москва • Тепляков В.В., ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, Москва
Саркомы мягких тканей	Председатель: Феденко А.А., МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва Экспертная группа: • Бохан А.Ю., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Горбунова В.А., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Махсон А.Н., «Боткинская» ГК «Медси», Москва • Тепляков В.В., ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, Москва
Опухоли невыявленной первичной локализации	Председатель: Новик А.В., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург Экспертная группа: • Гладков О.А., Онкологический центр «ЭВИМЕД», Челябинск • Имянитов Е.Н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург • Копп М.В., Медицинский университет «Реавиз», Самара • Новиков С.Н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург • Проценко С.А., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург • Семенова А.И., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Рак пищевода и пищеводно-желудочного перехода	Председатель: Трякин А.А., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва Экспертная группа: • Бесова Н.С., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Волков Н.М., ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург • Гаманюнов С.В., ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород • Гладков О.А., Онкологический центр «ЭВИМЕД», Челябинск • Давыдов М.М., Клинический госпиталь Лапино «Мать и дитя», Москва • Кононец П.В., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Левченко Е.В., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург • Тер-Ованесов М.Д., ГБУЗ «ГКБ № 40», Москва • Ткачев С.И., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Черных М.В., ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
Рак желудка	Председатель: Бесова Н.С., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва Экспертная группа: • Артамонова Е.В., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Болотина Л.В., МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва • Калинин А.Е., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Кононец П.В., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Лядов В.К., ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1» ДЗ Москвы, Москва • Малихова О.А., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Неред С.Н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Проценко С.А., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург • Рябов А.Б., МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва • Стилиди И.С., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Трякин А.А., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Тер-Ованесов М.Д., ГБУЗ «ГКБ № 40», Москва • Хомяков В.М., МНИОИ имени П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
Рак ободочной кишки	Председатель: Федянин М.Ю., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва Экспертная группа: • Ачкасов С.И., ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, Москва • Болотина Л.В., МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва • Гладков О.А., Онкологический центр «ЭВИМЕД», Челябинск • Глебовская В.В., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Гордеев С.С., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
Рак прямой кишки	Председатель: Федянин М.Ю., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва Экспертная группа: • Артамонова Е.В., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Барсуков Ю.А., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Болотина Л.В., МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва • Гладков О.А., Онкологический центр «ЭВИМЕД», Челябинск • Глебовская В.В., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Рак анального канала и кожи перианальной области	Председатель: Гордеев С.С., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва Экспертная группа: • Бесова Н.С., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Глебовская В.В., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Горбунова В.А., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Мамедли З.З., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Ткачев С.И., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Федянин М.Ю., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Черных М.В., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
Первичный рак печени	Председатель: Бредер В.В., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва Экспертная группа: • Балахнин П.В., ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург • Вирике Э.Р., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Косырев В.Ю., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Ледин Е.С., Клиническая больница Медси, Москва • Петкау В.В., ООО «Европейский медицинский центр «УГМК-Здоровье», Екатеринбург
Билиарный рак	Председатель: Бредер В.В., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва Экспертная группа: • Базин И.С., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Косырев В.Ю., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Ледин Е.С., Клиническая больница Медси, Москва
Рак поджелудочной железы	Председатель: Покатаев И.А., ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1» ДЗ Москвы, Москва Экспертная группа: • Гладков О.А., Онкологический центр «ЭВИМЕД», Челябинск • Загайнов В.Е., ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород • Кудашкин Н.Е., ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Кучин Д.М., ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России • Лядов В.К., ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1» ДЗ Москвы, Москва • Патютко Ю.И., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Подлужный Д.В., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Тракин А.А., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Федянин М.Ю., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Черных М.В., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
Рак коры надпочечников	Председатель: Горбунова В.А., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва Экспертная группа: • Бельцевич Д.Г., ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва • Бохан В.Ю., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Коломейцева А.А., МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва • Мельниченко Г.А., ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва • Переводчикова Н.И., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Феденко А.А., МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

Гастро-интестинальные стромальные опухоли (ГИСО, GIST)	Председатель: Никулин М.П., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва Экспертная группа: • Архири П.П., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Владимирова Л.Ю., ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону • Мещеряков А.А., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Носов Д.А., ФГБУ «ЦКБ Управления делами Президента РФ», Москва • Стилиди И.С., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Филоненко Д.А., ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ», Москва
Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы	Председатель: Орел Н.Ф., ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, Москва Экспертная группа: • Артамонова Е.В., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Горбунова В.А., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Делекторская В.В., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Емельянова Г.С., ГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва • Любимова Н.В., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Маркович А.А., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Орлова К.В., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Орлова Р.В., ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург • Трифанов В.С., ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону
Почечноклеточный рак	Председатель: Носов Д.А., ФГБУ «ЦКБ Управления делами Президента РФ», Москва Экспертная группа: • Алексеев Б. Я, ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва • Волкова М.И., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Гладков О.А., Онкологический центр «ЭВИМЕД», Челябинск • Попов А.М., ФГБУ «ЦКБ Управления делами Президента РФ», Москва • Харкевич Г.Ю., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
Рак мочевого пузыря	Председатель: Гладков О.А., Онкологический центр «ЭВИМЕД», Челябинск Экспертная группа: • Зуков Р.А., КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер имени А.И. Крыжановского», Красноярск • Матвеев В.Б., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Митин Тимур, Орегонский университет здоровья и науки, США • Носов Д.А., ФГБУ «ЦКБ Управления делами Президента РФ», Москва • Попов А.М., ФГБУ «ЦКБ Управления делами Президента РФ», Москва
Рак предстательной железы	Председатель: Носов Д.А., ФГБУ «ЦКБ Управления делами Президента РФ», Москва Экспертная группа: • Волкова М.И., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Гладков О.А., Онкологический центр «ЭВИМЕД», Челябинск • Карабина Е.В., ГУЗ «Тульский областной онкологический диспансер», Тула • Крылов В.В., МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва • Матвеев В.Б., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Митин Тимур, Орегонский университет здоровья и науки, США • Попов А.М., ФГБУ «ЦКБ Управления делами Президента РФ», Москва
Герминогенные опухоли у мужчин	Председатель: Трякин А.А., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва Экспертная группа: • Гладков О.А., Онкологический центр «ЭВИМЕД», Челябинск • Матвеев В.Б., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Проценко С.А., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург • Тюлядин С.А., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Федянин М.Ю., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Опухоли вилочковой
железы

Председатель: **Барболина Т.Д.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
Экспертная группа:

- **Бычков М.Б.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
- **Аллахвердиев А.К.**, ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» ДЗМ, Москва
- **Борисова Т.Н.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
- **Владимирова Л.Ю.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону
- **Герасимов С.С.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
- **Деньгина Н.В.**, ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Ульяновск
- **Козлов Н.А.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
- **Лактионов К.К.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
- **Левченко Е.В.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург
- **Малютин Д.В.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
- **Пикин О.В.**, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, Москва

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АБ — антибактериальные (средства)
АГ — артериальная гипертония
АД — артериальное давление
АКТГ — адренокортикотропный гормон
АЛТ — аланинаминотрансфераза
АСТ — аспаратаминотрансфераза
АТФ — аденозинтрифосфат
АФП — альфа-фетопротеин
АЧН — абсолютное число нейтрофилов
АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время
Бк — беккерель (единица измерения активности радиоактивного источника в Международной системе единиц (СИ))
β-ХГЧ — бета-хорионический гонадотропин человека
БСЛУ — биопсия сторожевого лимфатического узла
в/а — внутриартериально
ВАШ — визуальная аналоговая шкала
в/в — внутривенно
в/м — внутримышечно
ВГН — верхняя граница нормы
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
ВПЧ — вирус папилломы человека
г — грамм
ГКС — глюкокортикостероиды
Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
Гр — Грей (единица поглощённой дозы ионизирующего излучения в Международной системе единиц (СИ))
ГРГ — гонадотропин-рилизинг-гормон
ГТ — гормонотерапия
ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свёртывание
Д-димер — показатель внутрисосудистого тромбообразования
дл — децилитр
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
Ед. — единицы
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ЗГОЯ — злокачественные герминогенные опухоли яичников
ЗЛАЭ — забрюшинная лимфаденэктомия
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИВЛ — искусственная вентиляция лёгких
ИГХ — иммуногистохимическое (исследование)
ИЛ — интерлейкин

ИМ — инфаркт миокарда
ИМТ — индекс массы тела
ИПК — ингибиторы протеинкиназ
ИФН — интерферон
ИЦХ — иммуноцитохимическое (исследование)
Ки — кюри (внесистемная единица измерения активности)
КТ — компьютерная томография
КЩС — кислотно-щелочное состояние
ЛАГ — лёгочная артериальная гипертензия
ЛГ — лютеинизирующий гормон
ЛДГ — лактатдегидрогеназа
ЛЖ — левый желудочек
ЛПС — ладонно-подошвенный синдром
ЛТ — лучевая терапия
МАБ — максимальная андрогенная блокада
мг — миллиграмм
МЕ — международные единицы
МКА — моноклональное (ые) антитело (а)
МКБ — международная классификация болезней
МНН — международное непатентованное название
МНО — международное нормализованное отношение
мпМРТ — мультипараметрическая магнитно-резонансная томография
МРТ — магнитно-резонансная томография
МРХПГ — магнитно-резонансная холангиопанкреатография
МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография
МэВ — мегаэлектронвольт
МЭН — множественная эндокринная неоплазия (синдром)
НГН — нижняя граница нормы
НОШ — нумерологическая оценочная шкала
НПВ — нижняя полая вена
НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты
НПВС — нестероидные противовоспалительные средства
НСЕ — нейронспецифическая енолаза
ОЖСС — общая железосвязывающая способность сыворотки
ОМА — остеомодифицирующие агенты
ОФЭ — орхифуникулэктомия
п/к — подкожно
Пг — пикограмм
ПНЭО — примитивная нейроэктодермальная опухоль
ПСА — простатспецифический антиген
ПЦР — полимеразная цепная реакция
ПЭ — побочный эффект
ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография

- 5-ГИУК — 5-гидроксииндолуксусная кислота
ПЭТ/КТ — совмещённая позитронно-эмиссионная и компьютерная томография
РОД — разовая очаговая доза
РП — рецепторы прогестерона
РПЭ — радикальная простатэктомия
РФП — радиофармпрепарат
РЧА — радиочастотная абляция
РЭ — рецепторы эстрогенов
РЭА — раковый эмбриональный антиген
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
см — сантиметр
СН — сердечная недостаточность
СОД — суммарная очаговая доза
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
СТБ — стереотаксическая биопсия
сут. — сутки
ТЗ — трийодтиронин
Т4 — тироксин
ТГВ — тромбоз глубоких вен
ТНФ — опухоленекротический фактор
ТРУЗИ — трансректальное ультразвуковое исследование
ТТГ — тиреотропный гормон
ТТС — трансдермальная терапевтическая система
ТУР — трансуретральная резекция
ТЭЛА — тромбоз лёгочной артерии
УЗДГ — ультразвуковая доплерография
УЗИ — ультразвуковое исследование
УФ — ультрафиолетовые (лучи)
ФБС — фибробронхоскопия
ФВД — функция внешнего дыхания
ФВлж — фракция выброса левого желудочка
ФДГ — фтордезоксиглюкоза
ФДТ — фотодинамическая терапия
ФСГ — фолликулостимулирующий гормон
ХБС — хронический болевой синдром
ХЛТ — химиолучевая терапия
ХТ — химиотерапия
ХЦР — холангиоцеллюлярный рак
ЦНС — центральная нервная система
ЧД — частота дыхания
ЧСС — частота сердечных сокращений
ЧЧХГ — чрескожная чреспеченочная холангиография
ШВО — шкала вербальных оценок

- ЩФ — щелочная фосфатаза
ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия
ЭКГ — электрокардиография
Эндо-УЗИ — эндоскопическое ультразвуковое исследование
ЭРХПГ — эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография
ЭхоКГ — эхокардиография
ЭЭГ — электроэнцефалография
AJCC — Американский объединённый комитет по раку (American Joint Committee on Cancer)
ALK — киназа (тирозинкиназный рецептор) анапластической лимфомы (anaplastic lymphoma kinase, ALK tyrosine kinase receptor)
APC — аденоматозный полипоз кишки (ген) (adenomatous poliposis coli (gene))
AUC — площадь под фармакокинетической кривой (area under the curve)
BCG — бацилла Кальметта–Герена (bacillus Calmette–Guérin)
BRAF — ген, кодирующий белок B-Raf (B-Raf proto-oncogene serine/threonine-protein kinase)
BRCA — гены рака молочной железы (breast cancer gene)
CA125 — онкомаркер рака яичников (cancer antigen 125)
CA199 — онкомаркер рака желудочно-кишечного тракта (поджелудочной железы) (cancer antigen 19.9)
CD117, KIT, c-kit — рецепторная тирозинкиназа, продукт гена KIT
Child–Pugh — оценочная методика определения тяжести циррозов печени и предполагаемой выживаемости пациента
CIN — цервикальная интраэпителиальная дисплазия/неоплазия (cervical intraepithelial neoplasia)
CIS — карцинома in situ (carcinoma in situ)
CISH — хромогенная in situ гибридизация (chromogenic in situ hybridization)
CMV — цитомегаловирус (cytomegalovirus)
CTC AE — универсальная шкала оценки симптомов токсичности (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
CTLA — белок, ассоциированный с цитотоксическими лимфоцитами (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein)
CYP — общее название ферментов семейства P450 (cytochrome P450)
DEB — лекарственные элюирующие шарики (drug eluting beads)
dMMR — дефицит репарации неспаренных оснований (mismatch repair deficiency)
DOG1 — антитело, используемое для диагностики гастроинтестинальных стромальных опухолей (discovered on GIST)
DPD — дигидропиримидин дегидрогеназа (dihydropyrimidine dehydrogenase)
EAPC — Европейская ассоциация паллиативной помощи (European Association for Palliative Care)

- ECOG — Восточная Кооперативная Онкологическая Группа (Eastern Cooperative Oncology Group)
- EGFR — рецептор эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor)
- ENETS — Европейское общество по изучению нейроэндокринных опухолей (European Neuroendocrine Tumor Society)
- ENSAT — Европейская сеть по изучению опухолей надпочечника (European Network for the Study of Adrenal Tumors)
- EONS — Европейское общество онкологических медсестёр (European Oncology Nursing Society)
- EORTC — Европейская организация по исследованию и лечению рака (European Organization for Research and Treatment of Cancer)
- ESGO — Европейское общество онкогинекологов (European Society of Gynaecological Oncology)
- ESMO — Европейское общество медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology)
- ESTRO — Европейское общество по лучевой терапии и онкологии (European Society for Radiotherapy & Oncology)
- FGFR — рецепторы фактора роста фибробластов (fibroblast growth factor receptors)
- FIGO — Международная федерация акушеров и гинекологов (International Federation of Gynecology and Obstetrics)
- FIP — фармакопейные единицы Франции (Federation Internationale Pharmaceutique)
- FISH — флюоресценция in situ гибридизации (fluorescence in situ hybridization)
- 5-HT₃ — мембранный рецептор 5-гидрокситриптамина
- FLT-3 — FMS-подобная тирозинкиназа 3 (FMS-like tyrosine kinase 3)
- G — степень злокачественности (Grade)
- GLS — общая продольная деформация (миокарда) (global longitudinal strain)
- Hb — гемоглобин
- HBV — вирус гепатита В (hepatitis B virus)
- HBsAg — австралийский антиген (hepatitis B surface antigen)
- HCV — вирус гепатита С (hepatitis C virus)
- HE4 — человеческий эпидимальный секреторный белок 4 (human epididymus protein 4)
- HER2 — 2-й рецептор эпидермального фактора роста человека (human epidermal growth factor receptor 2)
- IASP — Международная ассоциация по изучению боли (International Association for the Study of Pain)
- IDH — изоцитратдегидрогеназа (isocitrate dehydrogenase)

- IGCCCC — Международная коллаборативная группа по изучению герминогенных опухолей (International Germ Cell Cancer Collaborative Group)
- IGRT — радиотерапия, корректируемая по изображению (Image-guided radiation therapy)
- IMRT — радиотерапия с модуляцией интенсивности (Intensity Modulated Radiation Therapy)
- Ki67 — антиген, определяющийся в делящихся клетках
- KRAS — гомолог вирусного онкогена крысиной саркомы Кирстена (Kirsten rat sarcoma)
- MASCC — Многонациональная ассоциация по поддерживающей терапии при раке (Multinational Association of Supportive Care in Cancer)
- MEK — внеклеточная митоген-регулируемая киназа (mitogen extracellular signal regulated kinase)
- MGMT — ген 0(6)-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы (0(6)-methylguanine-DNA methyltransferase gene)
- MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 — гены, дисфункция которых ассоциируется с микросателлитной нестабильностью; в норме осуществляют репарацию неспаренных нуклеотидов ДНК
- MSI — микросателлитная нестабильность (microsatellite instability)
- MSI-H — высокая микросателлитная нестабильность (microsatellite instability high)
- m-TOR — мишень рапамицина млекопитающих (Mammalian target of rapamycin)
- mut — мутированный (ген) (mutated)
- MYH — ген MYH гликозилазы, мутация ассоциируется с семейным аденоматозным полипозом
- NCCN — Национальная всеобщая онкологическая сеть (National Comprehensive Cancer Network)
- NK1 — нейрокинин 1 (neurokinin 1)
- NRAS — один из генов RAS, первоначально идентифицированный в клетках нейробластомы человека (neuroblastoma RAS viral oncogene homolog)
- NTproBNP — N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрий-уретического пептида (N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide)
- NYHA — Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация (New York Heart Association)
- paCO₂ — парциальное давление углекислого газа в артериальной крови
- paO₂ — парциальное давление кислорода в артериальной крови
- pH — водородный показатель, кислотность (pondus hydrogenii)
- PARP — поли (АДФ-рибоза) — полимеразы (poly (ADP-ribose) polymerase)
- PD — программируемая клеточная гибель (programmed death)
- PDGF — фактор роста тромбоцитов (platelet-derived growth factor)

- PDGFRA — рецептор α фактора роста тромбоцитов (platelet-derived growth factor receptor A)
- PDL — лиганд белка программируемой клеточной гибели (programmed death ligand)
- R — резекция (resection)
- RAF — серин-треониновая киназа
- RANK — рецепторный активатор ядерного фактора каппа-B (receptor activator of nuclear factor каппа-B)
- RANO — критерии оценки эффекта в нейро-онкологии (Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria)
- RECIST — критерии оценки эффекта при солидных опухолях (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)
- RET — протоонкоген, кодирующий рецепторную тирозинкиназу (rearranged during transfection)
- ROS1 — протоонкоген
- SCC — маркёр плоскоклеточных карцином (squamous-cell carcinoma)
- SISH — гибридизация in situ с серебром (silver in situ hybridization)
- SpO₂ — сатурация периферической крови кислородом
- TNM — международная классификация стадий злокачественных опухолей (Tumor, Nodus, Metastasis)
- TP — тимидин фосфорилаза (thymidine phosphorylase)
- TS — тимидилат синтетаза (thymidilate synthetase)
- UICC — Международный противораковый союз (Union for International Cancer Control)
- VEGF — фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor)
- VEGFR — рецептор фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor receptor)
- wt — дикий (не мутированный) вариант гена (wild type)
- WT1 — ген-супрессор опухоли Вилмса (Wilms' tumor suppressor gene 1)

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-01

Цитирование: Трякин А.А., Бесова Н.С., Волков Н.М., Гладков О.А., Карасева В.В., Сакаева Д.Д. и соавт. Практические рекомендации по общим принципам проведения противоопухолевой лекарственной терапии. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11).01

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.

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

- Излечение пациента
- Контроль заболевания и увеличение продолжительности жизни
- 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.

Неоадьювантная: 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 местнораспространенном опухолевом процессе, направлена на увеличение продолжительности жизни пациента, в отдельных 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

- **Системный:** рассчитан на резорбтивный противоопухолевый эффект при приеме противоопухолевого препарата внутрь, введении п/к, в/в, в/м, ректально.
- **Регионарный:** лекарственный препарат вводится в сосуды, питающие новообразование, при этом системное воздействие, т. е. поступление цитостатика в другие органы минимально.
- **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 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, хориокарциноме 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 метатхронных, 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, в случае применения антрациклинов — их суммарные дозы, достигнутый ранее ответ опухоли на терапию, переносимость терапии), 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 потенциальных пользы и вреда противоопухолевой лекарственной терапии. Например, при излечимых опухолях (герминогенные опухоли, хориокарцинома 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 терапии поздних линий, когда шанс на изле-

чение 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 тромбозэмболические события в анамнезе.

Острые инфузионные реакции 1–2 степени тяжести, купирующиеся введением антигистаминных препаратов и ГКС, не являются абсолютным противопоказанием к повторному применению вызвавшего их препарата, но требуют усиления премедикации: 20 мг дексаметазона (или его эквивалента) 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 эквивалента) 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, при меланоме пембролизумаб может быть заменен на ниволумаб 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-й, курсы каждые 3 недели) может быть применена как доцетаксел (день 1-й), пертузумаб + трастузумаб (день 4-й, курсы каждые 3 недели). С целью поддержания дозовой интенсивности терапии, а также профилактики развития фебрильной нейтропении после завершения цитостатической терапии возможно применение Г-КСФ, 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 ХТ 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) низкодозную (низкоинтенсивную) 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) ХТ стандартной дозовой интенсивности;
- 3) высокодозную (высокоинтенсивную) ХТ, как правило, характеризующуюся высокой миело- и иммуносупрессивностью, вплоть до полной миелоаблативности;
- 4) сверхвысокодозную ХТ или ХТ сверхвысокой интенсивности, которая, 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) метрономную 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.

Формула Мостеллера (Mosteller, 1987):

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

Формула Дюбуа и Дюбуа (модификация):

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

У больных с ожирением при отсутствии сопутствующей патологии расчет 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 м^2 возможен расчет дозы на площадь 2 м^2 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/м^2 , для эпирубицина — 1000 мг/м^2 ; 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 показателям роста и веса 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.

ХТ часто носит цикловой характер. Цикл ХТ — 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 обстоятель-

ства 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 в/в, необходимо обеспечение максимального удобства и комфорта пациентам. При хорошем состоянии периферических вен и коротких (менее 12 часов) в/в 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:

- установкой периферически имплантируемого центрального венозного катетера (ПИК-катетер), который подходит для краткосрочного и среднего по длительности (от 6 дней до 6 мес.) использования;
- установкой полностью имплантируемой венозной порт системы, для последующей работы с которой используется специальная игла Губера; является оптимальным вариантом при длительных (от 3 мес.) курсах лечения;
- катетеризацией 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 таргетные очаги, которые в процессе терапии будут использоваться для контроля; таргетный очаг сохраняется на протяжении всех повторных исследований таргетным, даже если размеры очага уменьшатся до предела погрешности метода исследования.

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

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 (например, в органах 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 неизмеряемыми;
- в идеале должны включать все очаги, не отнесенные к категории таргетных.

Критерии оценки

- Частичный ответ — уменьшение суммы диаметров таргетных очагов на $\geq 30\%$;
- 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	Нет

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 эндокринолога или кардиолога — при необходимости назначения или коррекции проводимой 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 ГРГ) 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 может являться ≥ 2 степень выраженности.

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 неoadъювантной и адъювантной терапии устанавливается клиническими рекомендациями.

При 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 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.

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-02

Цитирование: Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Бредер В.В., Горбунова В.А., Моисеенко Ф.В., Реутова Е.В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11). 02

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Коллектив авторов: Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Бредер В.В., Горбунова В.А., Моисеенко Ф.В., Реутова Е.В., Сакаева Д.Д., Смолин А.В., Тер-Ованесов М.Д.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, аденокарцинома, неплоскоклеточный рак легкого, плоскоклеточный рак легкого, мутация EGFR, транслокация ALK, ROS1

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Классификация немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) по системе TNM (8-е издание, 2017 г.) представлена в табл. 1.

Таблица 1. Стадирование рака легкого

Стадия	T	N	M
Окультная	Tx	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IA1	T1mi T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a-c, 2a, b T3	N1 N0	M0 M0
IIIA	T1a-c, 2a, b T3 T4	N2 N1 N0-1	M0 M0 M0
IIIB	T1a-c, 2a, b T3, T4	N3 N2	M0 M0
IIIC	T3, T4	N3	M0

Стадия	T	N	M
IV	Любое T	Любое N	M1
IVA	Любое T	Любое N	M1a M1b
IVB	Любое T	Любое N	M1c

2. ДИАГНОСТИКА

Диагноз НМРЛ основывается на данных анамнеза, осмотра, результатах инструментальных методов обследования и патоморфологическом заключении, установленном на основании морфологического исследования, материал для которого может быть получен при биопсии или аспирате из первичной опухоли или метастатического очага (или экссудата). Предпочтительна гистологическая (допускается цитологическая) верификация диагноза. Следует стремиться к уточнению морфологической формы рака легкого: аденокарцинома / плоскоклеточный / крупноклеточный, при возможности с использованием ИГХ исследования.

При выявлении неплюскоклеточного (в том числе, диморфного) НМРЛ рекомендовано проведение молекулярно-генетических и ИГХ исследований (гистологический или цитологический материал) на наличие активирующих мутаций вне зависимости от стадии: «обязательный объем тестирования» (мутации гена EGFR (18–21 экзоны), транслокации ALK, транслокации ROS1 и мутации BRAF V600E) и «возможный объем тестирования» (RET, c-MET, HER2, KRAS и NTRK) могут быть полезны не только для определения тактики лечения в рамках стандартов, но и для включения пациента в клинические исследования по изучению новых противоопухолевых препаратов, что может обеспечить значимую выгоду для пациента в сравнении со стандартным лечением. Молекулярно-генетическое и ИГХ исследование может быть оправдано и при затруднении (мало материала) в определении гистологического подтипа или в случаях плоскоклеточного рака у некурящих молодых больных (< 50 лет). С учетом гетерогенности опухолей и появления новых мутаций целесообразны повторные биопсии с целью изменения лечебной тактики.

При необходимости возможно использовать NGS как метод молекулярного профилирования рака легкого для тестирования биомаркеров с учетом текущей доступности лекарственных препаратов «направленного действия». С целью оптимизации использования высокопроизводительного секвенирования (NGS) кандидатами для данного вида исследования следует считать никогда не куривших или мало куривших пациентов с распространенным неплюскоклеточным НМРЛ при наличии показаний к проведению лекарственного лечения.

В редких ситуациях отсутствия гистологического материала и невозможности его получения при наличии веских подтверждений опухолевой природы (например, хирургическое лечение в анамнезе с гистологическим подтверждением и последующей утерей гистологических препаратов), имеющегося неоперабельного заболевания возможно выполнение молекулярно-генетического исследования циркулирующей опухолевой ДНК.

Негативный результат циркулирующей опухолевой ДНК при молекулярно-генетическом исследовании не позволяет исключить наличие активирующих мутаций у 22% пациентов.

Выбор объема обследования зависит от объективного состояния больного, распространенности процесса, наличия и выраженности сопутствующей патологии, предполагаемого лечения и включает:

- сбор анамнеза и осмотр;
- клинический анализ крови;
- биохимический анализ крови;
- коагулограмму;
- общий анализ мочи;
- ЭКГ;
- в случае планирования хирургического этапа лечения — оценка функции лёгких: форсированная жизненная емкость лёгких (ФЖЕЛ); ОФВ1 (объем форсированного выдоха за 1 секунду); диффузионный тест (DLCO);
- R-графию органов грудной клетки, оптимально — КТ органов грудной клетки с в / в контрастированием;
- ФБС;
- УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, шейно-надключичных зон (КТ выполняется для уточнения характера изменений, выявленных при УЗИ);
- радионуклидную диагностику костей скелета с R-логическим контролем выявленных изменений;
- КТ / МРТ головного мозга с контрастным усилением;
- биопсию опухоли с определением морфологического типа НМРЛ;
- в отдельных случаях показана ПЭТ / КТ;
- при подозрении на N2 необходима морфологическая верификация (трансбронхиальная / трансэзофагеальная пункция, медиастиноскопия, торакоскопия); при невозможности получения биопсийного материала показана ПЭТ / КТ для оценки распространенности опухолевого процесса; морфологическая верификация увеличенных, но ПЭТ-негативных лимфатических узлов не требуется;
- молекулярно-генетическое исследование и определение биомаркеров в опухоли: «обязательный объем» (активирующие мутации EGFR, транслокации ALK, транслокации ROS1) и «возможный объем» (мутации BRAF V600E, RET, c-MET, KRAS, HER2, экспрессии PD-L1);
- для EGFR-позитивных больных при прогрессировании на фоне таргетной терапии тирозинкиназными ингибиторами 1 и 2 поколений показано выполнение повторных биопсий с определением мутации вторичной резистентности T790M с помощью молекулярно-генетического исследования.

3. ЛЕЧЕНИЕ

3.1. Лечение больных немелкоклеточным раком легкого

Один из основных методов лечения локализованного НМРЛ — хирургический. Возможность выполнения и объем операции определяются распространенностью опухолевого процесса (критерии T и N), гистологической формой опухоли и функциональным состоянием пациента. Радикальную операцию удастся выполнить только у 10–20% всех заболевших. 5-летняя выживаемость при всех формах рака легкого составляет 20–25%.

При карциноидных опухолях хирургический метод является основным. Карциноидные опухоли, особенно типичные формы, обладают менее агрессивным местным инфильтративным ростом и низким потенциалом отдаленного метастазирования в сравнении с другими, чаще встречающимися формами НМРЛ, такими как плоскоклеточный и железистый. Карциноиды развиваются чаще в крупных бронхах первого, второго и третьего порядка и характеризуются преимущественным экзофитным, внутрипросветным ростом, без распространения опухоли по стенке бронха, что позволяет чаще выполнять органосохраняющие радикальные операции в объеме лоб- и билобэктомии с использованием резекции и реконструкции бронхов и трахеи или изолированные радикальные резекции бронхов, трахеи и её бифуркации с сохранением функции всего легкого. Эндоскопическое, эндобронхиальное удаление карциноидных опухолей может быть применимо у больных без прорастания всей стенки бронха, у которых по тем или иным причинам невозможно провести радикальную резекцию легкого и бронха открытым или торакоскопическим доступами. При обследовании до операции всегда сложно установить истинную глубину поражения опухолью стенки бронха.

3.1.1. Принципы лечения пациентов с 0–IIIA стадиями НМРЛ

Пациенты с НМРЛ 0–IIIA клинической стадии считаются операбельными с учетом функциональных показателей, некоторые пациенты со стадией IIIB (T3N2) являются операбельными. При полноценном предоперационном обследовании доля пациентов, у которых интраоперационно процесс признается как нерезектабельный, не превышает 5–10%.

Мультидисциплинарное обсуждение каждого пациента позволяет выбрать наиболее эффективную и доступную стратегию с учетом современных возможностей лечения, включая комбинированные методы терапии.

Пациентам с НМРЛ 0–IIIA стадии рекомендуется хирургический метод лечения при условии соблюдения требований к радикальной операции и функциональной операбельности. Стандартный объем операции включает анатомическую резекцию легкого (лобэктомия, билобэктомия) с ипсилатеральной медиастинальной лимфодиссекцией. Торакоскопические операции при клинической I стадии рака легкого могут быть рекомендованы как стандартный вариант хирургического лечения наряду с обычными открытыми вмешательствами. При планировании операции в объеме пневмонэктомии следует детально обсудить возможные варианты терапии на мультидисциплинарном консилиуме с участием торакального хирурга, радиотерапевта и химиотерапевта.

Больным с I стадией адъювантная ХТ и ЛТ не рекомендованы.

Пациентам с I стадией НМРЛ при функциональной неоперабельности, высоком риске хирургических осложнений или отказе пациента от хирургического лечения рекомендуется радикальная ЛТ.

При T1–2N0 в случае невозможности проведения хирургического лечения возможно проведение стереотаксической гипофракционной ЛТ с использованием крупных доз за фракцию (РОД 10–18 Гр, СОД 50–54 Гр). Лечение проводится с использованием методик контроля над дыханием.

Больным со IIa стадией и факторами высокого риска (опухоли > 4 см, вовлечение висцеральной плевры, сосудистая инвазия, низкая степень дифференцировки, хирургическое лечение в объеме атипичной резекции, Nx, возраст моложе 75 лет) рекомендована адъювантная терапия.

Пациентам с НМРЛ II (N1) стадии рекомендована адъювантная лекарственная противоопухолевая терапия. Предоперационное противоопухолевое лечение у данной группы пациентов не рекомендовано.

При II стадии заболевания в случае невозможности проведения хирургического лечения рекомендуется ХЛТ или ЛТ или ХТ с целью увеличения выживаемости.

Проведение адъювантной ЛТ при I, II стадиях НМРЛ (T1–2N0) рекомендуется только при нерадикальной операции (R+) и невозможности повторного радикального хирургического вмешательства, так как уменьшает риск рецидива.

При исходно не резектабельной опухоли у пациентов в удовлетворительном общем состоянии (по шкале ECOG 0–1 балл) при IIIa стадии заболевания на первом этапе рекомендуется одновременная ХЛТ; при состоянии по шкале ECOG 2 балла предпочтительнее последовательное использование двух методов.

Пациентам с IIIa стадией заболевания, завершившим радикальный курс ХЛТ и не имеющим признаков прогрессирования заболевания (контрольное КТ целесообразно проводить непосредственно после окончания ХЛТ) рекомендуется поддерживающая иммунотерапия дурвалумабом с целью улучшения выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости.

Пациенты с клинической IIIa стадией считаются условно операбельными, им рекомендовано комбинированное лечение с применением ХТ (хирургическое + адъювантная ХТ).

Резектабельными при IIIa стадии считаются:

- опухоли T4N0 с N0, доказанным с помощью инвазивных методов диагностики, и технической возможностью резекции R0;
- случаи поражения одной зоны лимфатических узлов N2, если поражение остальных лимфатических узлов исключено при биопсии; при многоуровневом поражении N2 лимфоузлов хирургическое лечение в объеме пневмонэктомии не дает преимуществ для пациента и в этом случае целесообразно воздержаться от операции и рассмотреть опцию ХЛТ;
- случаи после индукционной ХТ с «понижением стадии» со стороны лимфоузлов при возможности выполнить органосохраняющую операцию и избежать пневмонэктомии.

Неoadъювантная ХТ (2–4 цикла) рекомендуется пациентам с IIIA стадией с N2 (доказанная морфологически или при ПЭТ/КТ) в качестве этапа комбинированного лечения. Операцию рекомендуется выполнять в сроки от 3 до 8 нед. от последнего введения химиопрепаратов.

Следует учитывать ослабленное состояние пациентов после операции. В случае высокого риска и невозможности выполнения радикальной операции рекомендовано проведение ХЛТ.

Адъювантная ХТ рекомендуются во всех случаях N2 при отсутствии противопоказаний с учетом функционального состояния пациента НМРЛ при нерадикальной операции (R+). Относительными показаниями к послеоперационной ЛТ могут являться:

- многоуровневое поражение лимфатических узлов, выявленное интраоперационно (выявление многоуровневого поражения медиастинальных лимфоузлов до операции в большинстве случаев является показанием для ХЛТ);
- поражение бифуркационных лимфоузлов при раке верхней доли;
- экстракапсулярное распространение при поражении N2 лимфатических узлов;
- поражение самого высокого из резецированных лимфатических узлов (потенциально не радикальная резекция);
- неадекватная лимфаденэктомия на операции и / или N2 статус лимфатических узлов с выходом опухоли за пределы капсулы: рекомендуется ХЛТ (последовательный вариант) до СОД 54 Гр в режиме стандартного фракционирования.

Рекомендуемые режимы лекарственной терапии НМРЛ представлены в табл. 2 и 3.

Таблица 2. Рекомендуемые режимы адъювантной и неoadъювантной химиотерапии немелкоклеточного рака легкого

Цисплатин 50 мг / м ² в / в в 1-й и 8-й дни, винорелбин 25 мг / м ² в / в в 1-й, 8-й, 15-й, 22-й дни, каждые 4 нед., 4 цикла
Цисплатин 100 мг / м ² в / в в 1-й день, винорелбин 25–30 мг / м ² в / в в 1-й, 8-й, 15-й, 22-й дни, каждые 4 нед., 4 цикла
Цисплатин 80 мг / м ² в / в в 1-й день, винорелбин 25 мг / м ² в / в в 1-й день, 60 мг / м ² внутрь в 8-й день каждый 21 день, 4 цикла
Цисплатин 100 мг / м ² в / в в 1-й день, эполизид 100 мг / м ² в 1–3-й дни, каждые 4 нед., 4 цикла
Цисплатин 75 мг / м ² в / в в 1-й день, гемцитабин 1000–1250 мг / м ² в / в в 1-й и 8-й дни, каждые 3 нед., 4 цикла
Цисплатин 75 мг / м ² в / в в 1-й день, доцетаксел 75 мг / м ² в / в в 1-й день, каждые 3 нед., 4 цикла
Цисплатин 75 мг / м ² в / в в 1-й день, пеметрексед 500 мг / м ² в / в в 1-й день, каждые 3 нед., 4 цикла (для неплоскоклеточного НМРЛ) на фоне премедикации фолиевой кислотой и вит. B12
Карбоплатин AUC 5–6 в / в в 1-й день, паклитаксел 175–200 мг / м ² в 1 день, каждые 3 нед., 4 цикла
Карбоплатин AUC 5 в / в в 1-й день, гемцитабин 1000 мг / м ² в / в в 1-й и 8-й дни, каждые 3 нед., 4 цикла
Карбоплатин AUC 5 в / в в 1-й день, винорелбин 25 мг / м ² в / в в 1-й день, винорелбин 60 мг / м ² внутрь в 8-й день каждые 3 нед., 4 цикла

Карбоплатин AUC 5 в/в в 1-й день, пеметрексед 500 мг/м ² в/в в 1-й день, каждые 3 нед., 4 цикла (для неплоскоклеточного НМРЛ) на фоне премедикации фолиевой кислотой и вит. B12
Осимертиниб 80 мг внутрь ежедневно при наличии активирующих мутаций в гене EGFR до 3 лет или развития непереносимой токсичности
#Атезолизумаб 1200 мг в/в в 1-й день каждые 3 нед. или 840 мг в/в каждые 2 нед. или 1680 мг в/в каждые 4 нед. при наличии положительной экспрессии PD-L1 в ≥1% опухолевых клеток до 1 года или развития непереносимой токсичности ¹

¹ Препарат, применяющийся не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата

Пациентам с Ib–IIIA стадией при выявлении активирующих мутаций гена EGFR (19-й и 21-й экзоны) рекомендуется адъювантная таргетная терапия ингибитором тирозинкиназы EGFR 3-го поколения осимертинибом с целью улучшения безрецидивной выживаемости. При выявлении активирующих мутаций гена EGFR (19 и 21 экзоны) адъювантная терапия осимертинибом позволяет увеличить безрецидивную выживаемость независимо от того, была ли проведена адъювантная ХТ до назначения осимертиниба, и может быть назначена как после операции, так и после проведения адъювантной ХТ.

При выявлении положительной экспрессии PD-L1 в ≥1% опухолевых клеток у пациентов с II–IIIB стадией, ранее получавших адъювантную платиносодержащую ХТ, адъювантная терапия атезолизумабом позволяет увеличить безрецидивную выживаемость.

3.1.2. Принципы лечения пациентов с IIIB–IIIC стадией НМРЛ

Стадии IIIB и IIIC являются неоперабельными, для данной категории пациентов рекомендуется проведение одновременной ХЛТ в качестве основного метода лечения. Планируемая СОД ЛТ в рамках ХЛТ должна составлять 60 Гр (±10%) в течение 6 недель (перерывы в лечении снижают эффективность); рекомендуемые режимы ХТ при одновременной ХЛТ представлены в табл. 3. Одновременная ХЛТ дает более высокие результаты по сравнению с последовательной у пациентов с нерезектабельным НМРЛ III стадии, однако, она более токсична и рекомендуется только пациентам в удовлетворительном общем состоянии (по шкале ECOG 0–1 балл). При состоянии по шкале ECOG 2 рекомендуется последовательное применение ХТ и ЛТ. Важнейшими целями современной ЛТ являются максимизация контроля опухоли и минимизация токсичности лечения. Минимальным технологическим стандартом является 3D-ХЛТ.

Более «продвинутые» технологии уместны, когда это необходимо для безопасного подведения дозы ЛТ. Эти технологии включают (но не ограничиваются ими) 4D-КТ и /или ПЭТ-КТ, IMRT, VMAT, IGRT, синхронизацию дыхания.

Рандомизированные исследования демонстрируют снижение токсичности и улучшение выживаемости по сравнению с более старыми методами. В проспективном исследовании «радикальных программ» ХЛТ для пациентов с НМРЛ III стадии (RTOG 0617) IMRT ассоциировалась с почти 60%-ым снижением (с 7,9% до 3,5%) частоты лучевых пневмонитов, а также аналогичными улучшениями выживаемости и контроля опухоли по сравнению с 3D-ХЛТ.

Дистанционная ЛТ первичной опухоли, пораженных лимфатических узлов:

- ЛТ с IMRT, VMAT, IGRT, синхронизацией дыхания (минимально необходимые требования: 3D конформная ЛТ) РОД 2 Гр, СОД 60–66 Гр (КТ, ПЭТ)
- конформная ЛТ РОД 2 Гр, СОД 40–45 Гр (КТ, ПЭТ).

Не рекомендуется проведение индукционной ХТ, так как этот подход не позволяет достичь преимуществ в эффективности над стандартной ХЛТ. Индукционную ХТ следует рассматривать при значительных размерах опухоли и невозможности достижения запланированных объемов облучения. Не рекомендуется проведение консолидирующей ХТ после ХЛТ в связи с отсутствием преимуществ в выживаемости без прогрессирования.

Пациентам с локорегиональными рецидивами после радикального хирургического лечения возможно проведение ХЛТ.

Таблица 3. Режимы химиотерапии, часто применяемые в лечении IIIA, IIIB стадий НМРЛ в комбинации с лучевой терапией

Паклитаксел 175 мг / м ² в / в в 1-й день+ карбоплатин АUC 5 в / в в 1-й день, интервал 3 нед., 3–4 цикла
Этопозид 120 мг / м ² в / в в 1–3-й дни+ цисплатин 75–80 мг / м ² (или карбоплатин АUC 5) в / в в 1-й день каждые 3 нед. 3–4 цикла
Пеметрексед 500 мг / м ² в / в в 1-й день+ цисплатин 75 мг / м ² или карбоплатин АUC 5 в / в в 1-й день каждые 3 нед. 3 цикла одновременно с ЛТ (при неплоскоклеточном НМРЛ)
Этопозид 50 мг / м ² в / в в 1–5-й дни, 29–33-й дни+ цисплатин 50 мг / м ² в 1-й, 8-й, 29-й, 36-й дни одновременно с ЛТ
Паклитаксел 50 мг / м ² в / в в 1-й, 8-й, 15-й дни+ карбоплатин АUC- 2 в / в в 1-й, 8-й, 15-й дни одновременно с ЛТ+ 2 курса консолидирующей ХТ (паклитаксел 175–200 мг / м ² в / в в 1-й день+ карбоплатин АUC 5–6 в / в в 1-й день, интервал 3 нед.

После завершения ХЛТ пациентам, не имеющим признаков прогрессирования заболевания (контрольное КТ целесообразно проводить непосредственно после окончания ХЛТ), рекомендуется поддерживающая иммунотерапия дурвалумабом с целью улучшения выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости. Препарат назначается в дозе 10 мг / кг в виде 60-минутной в / в инфузии каждые 2 нед. либо в дозе 1500 мг в виде 60-минутной в / в инфузии каждые 4 нед. в течение не менее 12 мес. или до прогрессирования или развития непереносимой токсичности.

Для выбора дальнейшей тактики после ХЛТ рекомендуется проведение КТ / УЗИ органов грудной клетки в сочетании или без контрастирования и УЗИ брюшной полости; необходимо дополнительно рассмотреть возможность проведения УЗИ шейно-надключичных лимфоузлов. КТ / МРТ головного мозга следует выполнять при наличии жалоб и клинических показаний, если это исследование не было выполнено при первичном стадировании или после предыдущего обследования головного мозга прошло более 12 нед. Выполнение ПЭТ-КТ как единственного метода для идентификации новых очагов после завершения ХЛТ не рекомендовано в связи с воспалительными изменениями вследствие ХЛТ. Для достижения максимальной эффективности и безопасности комбинированного лечения (ХЛТ + иммунотерапия) крайне важным является мультидисциплинарное планирование

стратегии лечения пациентов с III стадией НМРЛ, преемственность между специалистами, сокращение сроков между окончанием ХЛТ и началом иммунотерапии.

При противопоказаниях к ХЛТ рекомендуется проводить системную ХТ (см. раздел 3.1.3.1), включая молекулярно-направленное лечение, иммунотерапию.

3.1.3. Принципы лечения пациентов с IV стадией НМРЛ

Лечение пациентов с IV стадией НМРЛ следует расценивать как паллиативное, направленное на увеличение продолжительности жизни, улучшение ее качества за счет эффективного контроля симптомов болезни. Раннее начало противоопухолевой, поддерживающей и сопроводительной симптоматической терапии увеличивает продолжительность жизни.

Рекомендуется назначать лечение с учетом предиктивных и прогностических факторов (табл. 4).

При выявлении активирующих мутаций EGFR (в 18–21 экзонах) или транслокаций ALK, ROS1, мутации BRAF рекомендуется назначение таргетной терапии (см. раздел 3.1.3.4).

При отсутствии драйверных молекулярно-генетических нарушений рекомендуется ХТ или химиоиммунотерапия в зависимости от ряда клинических и лабораторных параметров, в некоторых случаях (иммунотерапия) — с учетом уровня экспрессии PD-L1 опухолевыми и / или иммунными клетками (см. раздел 3.1.3.1).

3.1.3.1. Лекарственная терапия первой линии при IV стадии НМРЛ

Рекомендуемые режимы лекарственной терапии первой линии при IV стадии НМРЛ представлены в табл. 4.

Таблица 4. Рекомендуемые режимы лекарственной терапии 1 линии НМРЛ IV стадии

Этопозид 120 мг / м ² в / в в 1–3-й дни в / в + цисплатин 75–80 мг / м ² в / в в 1-й день каждые 3 нед.
Этопозид 100 мг / м ² в / в в 1–3-й дни+ карбоплатин AUC- 5 в / в в 1-й день каждые 3 нед.
Винорелбин 25–30 мг / м ² в / в (или 60–80 мг / м ² внутрь) в 1-й и 8-й дни+ цисплатин 75–80 мг / м ² в / в в 1-й день каждые 3 нед.
Паклитаксел 175–200 мг / м ² в / в в 1-й день+ карбоплатин AUC 5–6 в / в в 1-й день каждые 3 нед. ± бевацизумаб 15 мг / кг в / в 1 раз в 3 нед. до прогрессирования (при аденокарциноме)
Гемцитабин 1000–1250 мг / м ² в / в в 1-й и 8-й дни+ цисплатин 80 мг / м ² в / в в 1-й день каждые 3 нед..
Гемцитабин 1000 мг / м ² в / в в 1-й и 8-й дни+ карбоплатин AUC 5 в 1-й день каждые 3 нед.
Пеметрексед 500 мг / м ² в / в в 1-й день+ цисплатин 75 мг / м ² в / в (или карбоплатин AUC 5 в / в) в 1-й день каждые 3 нед. с премедикацией фолиевой кислотой и вит. B12 за 5–7 дней до начала курса ± бевацизумаб 7,5 мг / кг в / в 1 раз в 3 нед. до прогрессирования (при аденокарциноме) ¹
Винорелбин 25–30 мг / м ² в / в (или 60–80 мг / м ² внутрь) в 1-й, 8-й, 15-й день каждые 4 нед.
Гемцитабин 1000–1250 мг / м ² в / в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед.
Доцетаксел 75 мг / м ² в / в в 1-й день каждые 3 нед.
Пеметрексед 500 мг / м ² в / в в 1-й день каждые 3 нед. с премедикацией фолиевой кислотой и вит. B12 за 5–7 дней до начала курса (при неплоскоклеточном НМРЛ)

Пембролизумаб 200 мг в / в 30-минутная инфузия каждые 3 нед. для пациентов с экспрессией PD-L1 в $\geq 50\%$ опухолевых клеток длительно (до 2 лет) при НМРЛ без активирующих мутаций
Пембролизумаб 400 мг в / в 30-минутная инфузия каждые 6 нед. для пациентов с экспрессией PD-L1 в $\geq 50\%$ опухолевых клеток длительно (до 2 лет) при НМРЛ без активирующих мутаций
Пембролизумаб 200 мг в / в 30-минутная инфузия+ пеметрексед 500 мг / м ² в / в + цисплатин 75 мг / м ² (карбоплатин AUC 5) в / в 1 раз в 3 нед. 4 цикла, в дальнейшем — поддерживающая терапия пембролизумабом и пеметрекседом до прогрессирования или непереносимой токсичности (пембролизумаб — до 2 лет) только при неплоскоклеточном НМРЛ без активирующих мутаций
Пембролизумаб 200 мг+ паклитаксел 200 мг / м ² в 1-й день+ карбоплатин AUC 6 в 1-й день каждые 3 нед. 4 цикла, в дальнейшем — поддерживающая терапия пембролизумабом до прогрессирования или непереносимой токсичности (до 2 лет) при плоскоклеточном НМРЛ
Пембролизумаб 200 мг в / в 30-минутная инфузия каждые 3 нед. для пациентов с экспрессией PD-L1 в $\geq 1\%$ опухолевых клеток длительно (до 2 лет) при НМРЛ без активирующих мутаций в случае непереносимости ХТ
Пембролизумаб 400 мг в / в 30-минутная инфузия каждые 6 нед. Для пациентов с экспрессией PD-L1 в $\geq 1\%$ опухолевых клеток длительно (до 2 лет) при НМРЛ без активирующих мутаций в случае непереносимости ХТ
Атезолизумаб 1200 мг в / в + паклитаксел 200 мг / м ² в / в (для пациентов монголоидной расы —175 мг / м ²) + карбоплатин AUC 6 в / в + бевацизумаб 15 мг / кг в / в 1-й день каждые 3 нед. 4 цикла, в дальнейшем — поддерживающая терапия атезолизумабом и бевацизумабом до прогрессирования или непереносимой токсичности (только при неплоскоклеточном НМРЛ). В случае клинической необходимости перед началом терапии атезолизумабом пациенты с EGFR или ALK геномной опухолевой мутацией должны получить таргетную терапию
Атезолизумаб назначается в дозе: • 840 мг в / в каждые 2 нед; • 1200 мг в / в каждые 3 нед; • 1680 мг в / в каждые 4 нед Для пациентов с гиперэкспрессией PD-L1 (в $\geq 50\%$ опухолевых клеток или в $\geq 10\%$ опухолевых клеток)
Ниволумаб 3 мг / кг 1 раз в 2 недели+ ипилимумаб 1 мг / кг 1 раз в 6 недель Продолжительность двойной иммунотерапии — до прогрессирования или непереносимой токсичности, максимально — до 2 лет
Ниволумаб 360 мг 1 раз в 3 недели+ ипилимумаб 1 мг / кг 1 раз в 6 недель+ 2 цикла ХТ 1 раз в 3 недели (при плоскоклеточном НМРЛ — паклитаксел 200 мг / м ² + карбоплатин AUC 6 в / в капельно 1 раз в 3 нед.; для неплоскоклеточного НМРЛ — пеметрексед 500 мг / м ² + цисплатин 75 мг / м ² (карбоплатин AUC 5 или 6) в / в капельно 1 раз в 3 нед.) Продолжительность двойной иммунотерапии — до прогрессирования или непереносимой токсичности, максимально — до 2 лет
Гефитиниб по 250 мг внутрь ежедневно длительно при наличии активирующих мутаций EGFR до прогрессирования или непереносимой токсичности
Эрлотиниб по 150 мг внутрь ежедневно длительно при наличии активирующих мутаций EGFR до прогрессирования или непереносимой токсичности
Рамуцирумаб 10 мг / кг в / в каждые 2 нед. в комбинации с эрлотинибом 150 мг внутрь ежедневно при наличии активирующих мутаций EGFR в 18, 19 и 21 экзонах до прогрессирования или непереносимой токсичности
Афатиниб 40 мг внутрь ежедневно длительно при наличии активирующих мутаций EGFR до прогрессирования или непереносимой токсичности
Осимертиниб 80 мг внутрь ежедневно длительно при наличии активирующих мутаций EGFR до прогрессирования или непереносимой токсичности

Кризотиниб по 250 мг 2 раза / сут. внутрь ежедневно длительно при транслокации ALK, ROS1 и мутации с-MET до прогрессирования или непереносимой токсичности в первой линии терапии
Церитиниб 450 мг / сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности (при транслокации ALK) в первой линии терапии, после прогрессирования на фоне терапии кризотинибом или при ее непереносимости
Алектиниб 600 мг 2 раза / сут. внутрь ежедневно длительно до прогрессирования или непереносимой токсичности (при транслокации ALK) в первой линии терапии; при прогрессировании заболевания на фоне терапии кризотинибом или при ее непереносимости
Бригатиинб 90 мг 1 раз в сутки внутрь ежедневно в течение первых 7 дней, затем 180 мг 1 раз в сутки внутрь ежедневно до прогрессирования или развития непереносимой токсичности (при транслокации ALK) в I линии терапии; при прогрессировании заболевания на фоне терапии кризотинибом или при ее непереносимости, длительно ²
BRAF / MEK ингибиторы: дабрафениб по 150 мг 2 раза / сут. внутрь и траметиниб 2 мг / сут. внутрь; оба препарата принимаются ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности (при наличии активирующей мутации BRAF V600E)

¹ Комбинация пеметрекседа с цисплатином у больных неплоскоклеточным НМРЛ в рандомизированном исследовании показала преимущество по сравнению с комбинацией гемцитабин с цисплатином

² Препарат, применяющийся не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата

У пациентов с контролем роста опухоли (стабилизация, полная или частичная регрессия) рекомендуется проведение 4 циклов комбинированной платиносодержащей ХТ, в случае нарастающего объективного эффекта и удовлетворительной переносимости количество циклов может быть увеличено до шести. Оценку эффективности лечения рекомендуется проводить после каждых 2 циклов ХТ в сроки около 2 нед. от первого дня четного цикла.

Неплатиновые комбинации или монокимиотерапию рекомендуется использовать в том случае, если назначение производных платины противопоказано.

Бевацизумаб рекомендуется назначать в сочетании с ХТ только больным неплоскоклеточным НМРЛ в удовлетворительном состоянии, не имеющим противопоказаний для его введения (отсутствие прорастания крупных сосудов, серьезной сопутствующей патология и т. д.). После окончания ХТ при контроле над ростом опухоли и удовлетворительной переносимости введение бевацизумаба можно продолжить в качестве поддерживающей терапии и применять до прогрессирования болезни.

При стабилизации или частичном / полном регрессе опухоли после 4–6 циклов лечения при хорошей переносимости рекомендуется проведение поддерживающей терапии. В качестве поддерживающей терапии при неплоскоклеточном НМРЛ рекомендуется применение пеметрекседа или бевацизумаба или их комбинации, если эти препараты входили в схему лечения.

Для лечения пожилых пациентов или пациентов, объективное состояние которых оценивается по шкале ECOG 2 балла, в качестве минимального варианта лечения может быть рекомендована монокимиотерапия этопозидом, винорелбином внутрь или в/в, пеметрекседом (неплоскоклеточный НМРЛ), таксанами, гемцитабином или моно-иммунотерапия пембролизумабом или атезолизумабом при уровне экспрессии PD-L1 > 50 %, пем-

бролизумабом при PD-L1 > 1% (при непереносимости ХТ); комбинация этих препаратов с производными платины (предпочтительно с карбоплатином) — оптимальный вариант.

В случае метастатического поражения костей (литического и смешанного характера) рекомендуется назначать бисфосфонаты или деносумаб (оптимально); при угрозе патологического перелома либо с обезболивающей целью рекомендуется паллиативная ЛТ.

Рекомендуется проводить обследование с использованием методов объективной визуализации (КТ, Р-графия, МРТ, ПЭТ / КТ, сцинтиграфия скелета) проявлений опухолевого процесса для контроля эффективности лечения до начала лечения и далее 1 раз в 1,5–3 мес. с учетом клинических показаний. Рекомендуется применять один и тот же метод оценки, использованный до начала лечения.

3.1.3.2. Иммуноterapia диссеминированного НМРЛ

Новым направлением в лекарственном лечении больных диссеминированным НМРЛ является иммуноterapia, в частности — ингибиторы контрольных точек иммунного надзора.

В качестве иммунотерапии I линии при отсутствии активирующих мутаций в гене EGFR или транслокации ALK / ROS1 при распространенном НМРЛ с экспрессией PD-L1 ≥ 50% опухолевых клеток, оцененной АТ 22С3 анти-PD-1, при отсутствии признаков агрессивного течения, небольшом объеме опухолевой массы и невыраженных симптомах, связанных с опухолевым ростом, рекомендуются МКА пембролизумаб (200 мг в / в 30 мин. каждые 3 недели; 400 мг в / в 30 мин. каждые 6 недель) или атезолизумаб при гиперэкспрессии PD-L1 (без мутаций в генах EGFR или транслокации ALK / ROS1) в одной из следующих доз:

- 840 мг в / в каждые 2 нед.;
- 1200 мг в / в каждые 3 нед.;
- 1680 мг в / в каждые 4 нед.

В случае агрессивного течения и / или при наличии симптомов, связанных с распространенностью опухолевого процесса, возможно применение химиоиммунотерапии.

При непереносимости ХТ в качестве иммунотерапии I линии при распространенном НМРЛ с экспрессией PD-L1 ≥ 1% опухолевых клеток при отсутствии активирующих мутаций в генах EGFR, BRAF, транслокации ALK / ROS1 рекомендуется анти-PD-1 МКА пембролизумаб 200 мг в / в 30 мин. каждые 3 нед. или 400 мг в / в 30 мин. каждые 6 нед.

У больных распространенным неплоскоклеточным НМРЛ с любым (или неизвестным) статусом PD-L1 рекомендуется комбинированная иммуноterapia +ХТ с использованием одного из двух режимов:

- 1) пембролизумаб 200 мг в / в + метотрексат 500 мг / м² в / в + цисплатин 75 мг / м² в / в (карбоплатин АУС 5 в / в) 1 раз в 3 нед. 4 цикла, в дальнейшем — поддерживающая терапия пембролизумабом и метотрексатом до прогрессирования или непереносимой токсичности (пембролизумаб — до 2 лет) только при неплоскоклеточном НМРЛ без активирующих мутаций; данная комбинация применяется у пациентов без активирующих мутаций EGFR или ALK;
- 2) атезолизумаб 1200 мг в / в + паклитаксел 200 мг / м² в / в (для пациентов монголоидной расы — 175 мг / м²) + карбоплатин АУС 6 в / в + бевацизумаб 15 мг / кг в / в в 1-й день каж-

дые 3 нед. 4 цикла, в дальнейшем — поддерживающая терапия атезолизумабом и бевацизумабом в прежних дозах до прогрессирования или непереносимой токсичности (только при неплоскоклеточном НМРЛ); перед началом использования данной комбинации пациенты с EGFR или ALK геномной опухолевой мутацией должны получить таргетную терапию.

Больным распространенным плоскоклеточным раком легкого с любым (или неизвестным) статусом PD-L1 может быть рекомендована комбинированная иммунотерапия +ХТ в режиме пембролизумаб 200 мг в / в +паклитаксел 200 мг / м² в / в в 1-й день +карбоплатин АУС 6 в 1-й день каждые 3 нед. 4 цикла, в дальнейшем — поддерживающая терапия пембролизумабом до прогрессирования или непереносимой токсичности (пембролизумаб — до 2 лет).

Пациентам с плоскоклеточным и неплоскоклеточным НМРЛ с любым (или неизвестным) статусом PD-L1 может быть рекомендована двойная иммунотерапия ниволумабом 3 мг / кг капельно 1 раз в 2 нед. и ипилимумабом 1 мг / кг в / в капельно 1 раз в 6 нед. до прогрессирования или непереносимой токсичности максимально — до 2 лет или двойная иммунотерапия ниволумабом и ипилимумабом в сочетании с двумя циклами ХТ: ниволумаб 360 мг в / в капельно 1 раз в 3 нед. +ипилимумаб 1 мг / кг в / в капельно 1 раз в 6 нед. в сочетании с двумя циклами двухкомпонентной ХТ на основе препаратов платины (при плоскоклеточном НМРЛ — паклитаксел 200 мг / м² +карбоплатин АУС 6 в / в капельно 1 раз в 3 нед., всего два цикла; для неплоскоклеточного НМРЛ — метотрексат 500 мг / м² +цисплатин 75 мг / м² (или карбоплатин АУС 5 или 6) в / в капельно 1 раз в 3 нед., всего два цикла) до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности, максимально — до 2 лет.

3.1.3.3. Лекарственная терапия второй линии при IV стадии НМРЛ

Вторая линия ХТ рекомендуется только при прогрессировании опухолевого процесса. При выборе варианта лечения следует учитывать возможное негативное влияние на качество жизни с учетом сопутствующих заболеваний. ХТ второй линии может уменьшать выраженность симптомов рака легкого и увеличивать продолжительность жизни отдельных пациентов.

Предпочтительным после первой линии платиносодержащей (или моно -) ХТ является назначение ингибиторов контрольных точек иммунитета анти-PD-L1 МКА, если они не назначались в первой линии — ниволумаба или атезолизумаба (независимо от уровня экспрессии PD-L1) или пембролизумаба при экспрессии PD-L1≥1% опухолевых клеток. Повторное назначение препаратов этого класса возможно во второй-третьей линиях, если первая линия иммунотерапии была завершена без признаков прогрессирования опухоли и / или без непереносимой токсичности. Лечение проводится непрерывно до прогрессирования или непереносимой токсичности.

Рекомендуется ниволумаб у больных плоскоклеточным и неплоскоклеточным НМРЛ при любом уровне экспрессии PD-L1 (в том числе и при неизвестном статусе PD-L1) 60-минутная или 30-минутная инфузия в одном из трех дозовых режимов:

- ниволумаб 3 мг / кг в / в каждые 2 нед.
- ниволумаб 240 мг в / в каждые 2 нед.
- ниволумаб 480 мг в / в каждые 4 нед.

Можно менять режим дозирования и интервал введения ниволумаба с 3 мг / кг или 240 мг 1 раз в 2 нед. на 480 мг 1 раз в 4 нед. и наоборот следующим образом:

- если пациент получал ниволумаб в дозе 3 мг / кг или 240 мг 1 раз в 2 нед., то первую дозу 480 мг нужно вводить через 2 нед. и далее продолжить лечение в дозе 480 мг 1 раз в 4 нед.
- если пациент получал ниволумаб в дозе 480 мг 1 раз в 4 нед., то первую дозу 3 мг / кг или 240 мг нужно вводить через 4 нед. и далее продолжить лечение в дозе 3 мг / кг или 240 мг 1 раз в 2 нед.

Пембролизумаб рекомендуется в дозе 200 мг в / в каждые 3 нед. или 400 мг в / в 30 мин. каждые 6 нед. у больных плоскоклеточным и неплоскоклеточным НМРЛ с экспрессией PD-L1 в $\geq 1\%$ опухолевых клеток.

Атезолизумаб рекомендуется для лечения больных плоскоклеточным и неплоскоклеточным НМРЛ независимо от уровня экспрессии PD-L1 в одном из трех дозовых режимов:

- атезолизумаб 1200 мг в / в каждые 3 нед.
- атезолизумаб 840 мг в / в каждые 2 нед.
- атезолизумаб 1680 мг в / в каждые 4 нед.

Можно менять режим дозирования и интервал введения атезолизумаба с 840 мг 1 раз в 2 нед. на 1200 мг 1 раз в 3 нед. или 1680 мг 1 раз в 4 нед. и наоборот следующим образом:

- если пациент получал атезолизумаб в дозе 840 мг 1 раз в 2 нед., то первую дозу 1200 мг или 1680 мг нужно вводить через 2 нед. и далее продолжить лечение в дозе 1200 мг 1 раз в 3 нед. или 1680 мг 1 раз в 4 нед.
- если пациент получал атезолизумаб в дозе 1200 мг 1 раз в 3 нед., то первую дозу 840 мг или 1680 мг нужно вводить через 3 нед. и далее продолжить лечение в дозе 840 мг 1 раз в 2 нед. или 1680 мг 1 раз в 4 нед.
- если пациент получал атезолизумаб в дозе 1680 мг 1 раз в 4 нед., то первую дозу 840 мг или 1200 мг нужно вводить через 4 нед. и далее продолжить лечение в дозе 840 мг 1 раз в 2 нед. или 1200 мг 1 раз в 3 нед.

Иммунотерапии во второй и последующих линиях лечения метастатического НМРЛ может продолжаться до клинически значимого (симптомного) прогрессирования процесса при приемлемой токсичности.

У пациентов с ранним, в течение 6 мес. от начала ХТ первой линии, прогрессированием аденокарциномы легкого предпочтительным является назначение доцетаксела (если он не применялся ранее) в комбинации с нинтеданибом: доцетаксел 75 мг / м² в / в в 1-й день + нинтеданиб 200 мг внутрь 2 раза / сут. со 2-го по 21-й дни; цикл 21 день. В отдельных случаях при отмене доцетаксела из-за побочных эффектов возможно продолжить нинтеданиб в монотерапии до прогрессирования (только в случае объективного ответа или стабилизации болезни).

Назначение доцетаксела (если он не применялся ранее) в комбинации с нинтеданибом также может рассматриваться в качестве терапевтической опции у пациентов с аденокар-

циновой после неудачи первой линии ХТ и второй линии иммунотерапии, в первую очередь — при коротком интервале после ее окончания или при прогрессировании на ее фоне.

Возможно назначение платиновых комбинаций пациентам с НМРЛ в общем удовлетворительном состоянии (по шкале ECOG 0–1 балл) без активирующих мутаций при длительном интервале без прогрессирования после первой платино-содержащей линии лечения.

После платиносодержащих режимов первой линии НМРЛ (без предшествующей или с предшествующей иммунотерапией) возможно также назначение терапии рамуцирумабом в комбинации с доцетакселом до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. Рекомендуемая доза рамуцирумаба составляет 10 мг/кг в/в каждые 3 нед.

Ослабленным пациентам (объективное состояние по шкале ECOG 2 балла) рекомендуется монотерапия пеметрекседом, доцетакселом, гемцитабином, винорелбином или иммунотерапия до клинического прогрессирования, если эти препараты не использовались в первой линии.

Назначение третьей и последующих линий терапии рекомендовано пациентам в удовлетворительном общем состоянии (по шкале ECOG 0–1 балл) при наличии не использованных ранее опций терапии с принципиально другим механизмом противоопухолевого эффекта.

Эрлотиниб или афатиниб могут быть рекомендованы пациентам без активирующих мутаций в гене EGFR, если имеются противопоказания для иммуно- и ХТ.

Замена одного иммуноонкологического препарата на другой не рекомендуется.

3.1.3.4. Молекулярно-направленная терапия НМРЛ IV стадии: EGFR +, ALK/ROS1+, BRAF (+), c-MET (+)

Рекомендуется молекулярно-направленная терапия всем пациентам, имеющим в опухоли соответствующую молекулярную мишень для ее применения независимо от времени выявления молекулярного повреждения, характера, длительности и эффективности предшествующего лечения; таргетное лечение может быть назначено пациентам в ослабленном состоянии, включая случаи ECOG 3–4. С учетом высокой эффективности, хорошей переносимости и менее выраженного негативного влияния на качество жизни больных таргетная терапия должна рассматриваться как преимущественная опция лечения в сравнении с ХТ. Молекулярно-направленная (таргетная) терапия проводится непрерывно до появления клинических признаков прогрессирования процесса, однако, при локальном прогрессировании (олигометастатический процесс, например, в головном мозге) рекомендуется продолжение лечения ингибиторами тирозинкиназ с одновременной ЛТ (стереотаксической или всего объема головного мозга) или хирургическим удалением солитарного очага.

Для опухолей с активирующими мутациями EGFR, ALK/ROS1 характерна высокая частота метастазирования в головной мозг, что определяет необходимость проведения КТ/МРТ головного мозга с контрастным усилением до начала и в процессе противоопухолевого лечения. Обследование с целью контроля эффективности лечения рекомендуется проводить 1 раз в 3 мес. или по клиническим показаниям.

Для пациентов с мутациями гена EGFR в 18,19 или 21 экзонах в качестве терапии первой линии рекомендуются ингибиторы тирозинкиназы EGFR гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб, осимертиниб или комбинированный режим бевацизумаба/рамуцирумаба с эрлотинибом.

Осимертиниб по сравнению с ингибиторами тирозинкиназы первого поколения улучшает общую выживаемость. Комбинация ингибиторов VEGF (бевацизумаб 15 мг / кг каждые 3 нед. или рамацизумаб 10 мг / кг в / в каждые 2 нед.) и эрлотиниба 150 мг внутрь ежедневно статистически значимо увеличивает время до прогрессирования заболевания, но не влияет на общую выживаемость.

Назначение афатиниба при делеции в 19 экзоне гена EGFR в первой линии лечения позволяет увеличить общую выживаемость в сравнении с ХТ.

Афатиниб и осимертиниб являются препаратами выбора при редких мутациях в гене EGFR, в том числе в 18-ом и некоторых вариантах мутаций в 20-ом экзонах. Если мутация EGFR выявлена после начала ХТ первой линии, ХТ рекомендуется завершить (при эффективности — после 4 циклов) и перейти на ингибиторы тирозинкиназы EGFR. Поддерживающая ХТ после 4 циклов нецелесообразна.

При системном прогрессировании на фоне первой линии таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназ первого-второго поколений рекомендуется оценить возможность ребиопсии или исследование плазмы (с определением мутаций в циркулирующей опухолевой ДНК) с целью уточнения механизма резистентности для определения дальнейшей тактики лечения. При выявлении мутации EGFR T790M на фоне лечения ингибиторами тирозинкиназ EGFR первого и второго поколения рекомендовано назначение осимертиниба.

В качестве альтернативы (при невозможности своевременного назначения осимертиниба, а также при отсутствии мутации T790M или прогрессировании на терапии ингибиторами тирозинкиназ EGFR) рекомендуется ХТ с включением платиносодержащих дуплетов (см. раздел 3.1.3.1) или химиотерапия по схеме: атезолизумаб 1200 мг в / в + паклитаксел 200 мг / м² в / в (для пациентов монголоидной расы — 175 мг / м²) + карбоплатин AUC 6 в / в + бевацизумаб 15 мг / кг в / в в 1-й день каждые 3 нед. 4 цикла, в дальнейшем — поддерживающая терапия атезолизумабом и бевацизумабом в прежних дозах до прогрессирования или непереносимой токсичности.

У пациентов с активирующими мутациями EGFR назначение во второй линии монотерапии ингибиторами контрольных точек иммунитета не увеличивает общую выживаемость по сравнению с доцетакселом, однако эти данные получены из подгрупповых анализов, включавших небольшое количество пациентов; иммунотерапия препаратами анти-PD-1 не уступает по эффективности монотерапии доцетакселом и имеет преимущества по переносимости в этой подгруппе. Таким образом, ингибиторы контрольных точек иммунитета этим пациентам могут быть рекомендованы при исчерпании стандартных вариантов лечения в третьей-четвертой линиях терапии.

При выявлении транслокации ALK в качестве первой линии лечения НМРЛ рекомендуется один из препаратов: алектиниб или церитиниб или кризотиниб или бригатиниб. Лечение проводится до клинического прогрессирования или непереносимой токсичности:

- алектиниб 600 мг внутрь 2 раза / сут.
- церитиниб 450 мг / сут внутрь.
- кризотиниб 250 мг внутрь 2 раза / сут.
- бригатиниб о 90 мг 1 раз в сутки внутрь в течение первых 7 дней, затем 180 мг 1 раз в сутки внутрь

Согласно результатам исследования, доложенным на ASCO 2020 г., отношение рисков по общей выживаемости в сравнительном исследовании алектиниба против кризотиниба достигло статистически значимой разницы: ОР = 0,67 (95% ДИ: 0,46–0,98), $p = 0,0376$.

При метастатическом поражении головного мозга наибольшую внутримозговую эффективность проявляют бригагиниб, алектиниб и лорлатиниб; бригагиниб и алектиниб статистически значимо увеличивают время до внутримозговой прогрессии ALK-позитивного НМРЛ.

При выявлении транслокации ALK после начала первой линии ХТ рекомендовано завершить запланированный объем лечения (при отсутствии прогрессирования) и перейти на таргетную терапию. При выявлении транслокации ALK после начала первой линии противоопухолевой ХТ целесообразность назначения бригагиниба доказана в клиническом исследовании ALTA. У пациентов с транслокацией ALK при прогрессировании на фоне терапии кризотинибом оптимальной является вторая линия таргетной терапии церитинибом или алектинибом или бригагинибом. При непрямом сравнительном анализе бригагиниб демонстрирует наиболее высокий уровень выживаемости без прогрессирования, однако прямых сравнительных исследований эффективности церитиниба, алектиниба и бригагиниба не проводилось. При невозможности своевременного назначения ингибиторов ALK второго поколения показана платиносодержащая ХТ с пеметрекседом или химиоиммунотерапия по схеме: атезолизумаб 1200 мг в/в + паклитаксел 200 мг/м² в/в (для пациентов монголоидной расы — 175 мг/м²) + карбоплатин АUC 6 в/в + бевацизумаб 15 мг/кг в/в в 1-й день каждые 3 нед. 4 цикла, в дальнейшем — поддерживающая терапия атезолизумабом и бвацизумабом в прежних дозах до прогрессирования или непереносимой токсичности. Пациентам с транслокацией ALK при прогрессировании на фоне терапии алектинибом или церитинибом или бригагинибом в первой линии лечения рекомендуется вторая линия таргетной терапии лорлатинибом по 100 мг перорально один раз в сутки до прогрессирования или непереносимой токсичности. При невозможности своевременного назначения ингибиторов ALK третьего поколения показана ХТ или химиоиммунотерапия по схеме: атезолизумаб 1200 мг в/в + паклитаксел 200 мг/м² в/в (для пациентов монголоидной расы — 175 мг/м²) + карбоплатин АUC 6 в/в + бевацизумаб 15 мг/кг в/в в 1-й день каждые 3 нед. 4 цикла, в дальнейшем — поддерживающая терапия атезолизумабом и бевацизумабом в прежних дозах до прогрессирования или непереносимой токсичности.

Пациентам с транслокацией ALK при прогрессировании на фоне терапии кризотинибом и как минимум еще одним ингибитором тирозинкиназы ALK рекомендуется третья линия таргетной терапии лорлатинибом.

При выявлении транслокации в гене ROS1 или мутации в 14 экзоне c-MET рекомендована таргетная терапия кризотинибом. При прогрессировании на фоне таргетной терапии кризотинибом может быть рекомендована платиносодержащая ХТ или таргетная терапия ROS1-ингибиторами последующих поколений.

При мутации BRAF V600E возможным режимом первой линии является комбинация BRAF/MEK ингибиторов дабрафениба 150 мг внутрь 2 раза/сут. ежедневно и траметиниба 2 мг/сут. внутрь ежедневно до клинического прогрессирования или непереносимой токсичности. При выявлении мутации BRAF V600E после начала первой линии ХТ

целесообразно ее продолжение до 4 циклов, при прогрессировании возможно назначить таргетную терапию.

При выявлении мутации в 14 экзоне с-MET рекомендована таргетная терапия кризотинибом. При прогрессировании на фоне таргетной терапии кризотинибом может быть рекомендована платиносодержащая ХТ.

В отдельных случаях (у предлеченных пациентов) при невозможности определения активирующих мутаций гена EGFR в опухоли или в плазме как при аденокарциноме, так и плоскоклеточном НМРЛ может быть рекомендована молекулярно-направленная терапия афатинибом. Эрлотиниб рекомендуется только при неплоскоклеточном раке легкого. При эффективности/стабилизации рекомендуется продолжение лечения до клинического прогрессирования.

3.1.3.5. Лечение при метастазировании в головной мозг

Это частое проявление прогрессирования рака легкого, в основном — аденокарциномы (до 30%). Рекомендуется локальное лечение при выявлении в головном мозге единичных метастазов без выраженных клинических проявлений: оперативное удаление и/или стереотаксическая ЛТ. Добавление к локальному лечению ЛТ всего объема головного мозга улучшает интракраниальный контроль. При множественном церебральном метастатическом поражении (более 3–5 метастазов) рекомендуется ЛТ всего объема головного мозга (РОД 2,5 Гр, СОД 37,5 Гр; РОД 3 Гр, СОД 30 Гр). С учетом высокого риска развития нейрокогнитивных осложнений необходимо приложить максимальных усилий с целью применения тотального облучения головного мозга в более позднее время.

При бессимптомном метастатическом поражении вещества головного мозга у пациентов с высоким (более 50% клеток) уровнем экспрессии PD-L1 в первой линии терапии рекомендуется применение пембролизумаба.

При бессимптомном метастатическом поражении вещества головного мозга у пациентов с активирующими мутациями EGFR, транслокациями ALK, ROS-1 рекомендуется начинать лечение с ингибиторов тирозинкиназ.

Осимертиниб, алектиниб, церитиниб, бригафиниб обладают преимуществом в отношении интракраниального контроля и выживаемости без прогрессирования по сравнению с ингибиторами тирозинкиназ 1-го поколения при классических мутациях в первой линии терапии. С учетом более низкой эффективности ингибиторов тирозинкиназ 1 поколения в отношении интракраниального контроля при их применении в первой линии терапии ЛТ (при возможности — стереотаксическое облучение) должно быть рассмотрено уже в дебюте заболевания. Применение ингибиторов тирозинкиназ 2–3 поколений позволяет отложить применение ЛТ до интракраниального прогрессирования.

Кумулятивная частота прогрессирования в ЦНС через 12 мес. при применении осимертинива в 3 раза ниже по сравнению с ингибиторами тирозинкиназы EGFR 1-го поколения (8% против 24%). Афатиниб демонстрирует эффективность у пациентов с метастазами в головном мозге, а также снижает риск возникновения метастазов в ЦНС *de novo* по сравнению с ХТ. Кумулятивная частота прогрессирования в ЦНС через 12 мес. при применении афатинива составляет 24,5%, что сопоставимо с ингибиторами тирозинкиназ 1 поколения

Однако дополнительный анализ исследований Lux-Lung 3,6,7, в котором оценивались результаты лечения 485 пациентов без исходных метастазов в ЦНС, показал, что риск развития метастазов в ЦНС *de novo* был очень низок: 1,3% — за 6 месяцев; 2,6% — за 12 месяцев; 5,3% — за 2 года и 6,4% — за все время исследования (48 месяцев).

Кумулятивная частота прогрессирования в ЦНС через 12 мес. при применении алектиниба в 4 раза ниже по сравнению с ингибитором тирозинкиназы ALK 1-го поколения кризотинибом (9,4% против 41,4%).

При симптомных метастазах в головном мозге рекомендуется назначение высоких доз ГКС (дексаметазон до 24 мг / сут.) для уменьшения отека вещества мозга; при неэффективности ГКС в рекомендованной дозе дальнейшее повышение дозы не рекомендуется; это свидетельствует о неблагоприятном прогнозе.

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-03

Цитирование: Чубенко В.А., Бычков М.Б., Деньгина Н.В., Кузьминов А.Е., Сакаева Д.Д., Семенова А.И. Практические рекомендации по лекарственному лечению мелкоклеточного рака легкого. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11). 03

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ МЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Коллектив авторов: Чубенко В.А., Бычков М.Б., Деньгина Н.В., Кузьминов А.Е., Сакаева Д.Д., Семенова А.И.

Ключевые слова: мелкоклеточный рак легкого, локализованный мелкоклеточный рак легкого, распространенный мелкоклеточный рак легкого, химиотерапия, лучевая терапия

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Классификация TNM мелкоклеточного рака легкого (МРЛ) (8-е издание, 2017 г.) представлена в табл. 1.

Таблица 1. Классификация TNM мелкоклеточного рака легкого

Стадия	T	N	M
Окультная	Tx	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IA1	T1mi T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a-c, 2a, b T3	N1 N0	M0 M0
IIIA	T1a-c, 2a, b T3 T4	N2 N1 N0-1	M0 M0 M0
IIIB	T1a-c, 2a, b T3, T4	N3 N2	M0 M0
IIIC	T3, T4	N3	M0

Стадия	T	N	M
IV	Любое T	Любое N	M1
IVA	Любое T	Любое N	M1a, M1b
IVB	Любое T	Любое N	M1c

2. ДИАГНОСТИКА

Диагноз МРЛ основывается на данных осмотра, результатах инструментальных методов обследования и патоморфологическом заключении. Первичное обследование должно быть проведено до всех видов лечебных воздействий и включает в себя:

- сбор анамнеза и осмотр; осмотр включает в себя пальпацию всех групп периферических лимфатических узлов, аускультацию грудной клетки, а также выявление симптомов, подозрительных в отношении отдаленных метастазов;
- определение статуса курения;
- общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов;
- биохимический анализ крови с определением показателей функции печени, электролитов, общего кальция, ЛДГ, креатинина, глюкозы;
- R-графию органов грудной клетки; КТ органов грудной клетки с контрастированием — предпочтительно;
- УЗИ органов брюшной полости с включением в обследование надпочечников; КТ/МРТ органов брюшной полости и малого таза с контрастированием — предпочтительно;
- ФБС с биопсией первичного очага с последующим морфологическим исследованием;
- биопсию метастатического очага — по показаниям;
- ИГХ исследование биопсийного материала;
- КТ/МРТ (предпочтительно) головного мозга;
- ПЭТ/КТ — в случае предположения локализованного МРЛ;
- в случае предположения локализованного процесса — эндоскопическая биопсия лимфатических узлов средостения;
- торакоцентез с цитологическим исследованием экссудата — при гидротораксе;
- оценку ФВД;
- радиоизотопное исследование скелета + R-графию зон накопления РФП;
- одностороннюю биопсию костного мозга в случае нейтропении или тромбоцитопении.

3. ЛЕЧЕНИЕ

3.1. Локальная стадия болезни (I–III, любое T, любое N, M0; за исключением, T3–4 в связи с множественными отдельными узловыми образованиями в легком либо значительным увеличением лимфатических узлов средостения, превышающим поля стандартного облучения)

При клиническом стадировании I–IIA (T1–2N0M0) необходимо хирургическое стадирование состояния лимфатических узлов средостения: медиастиноскопия, медиастиномия, трансбронхиальная или транспищеводная биопсия, видео-ассистированная торакоскопия. В случае подтверждения после эндоскопической биопсии метастатического характера поражения лимфатических узлов средостения дальнейшее хирургическое стадирование не требуется.

- T1–2N0 (при морфологическом подтверждении N0) — хирургическое лечение
 - при подтверждении после операции N0 — ХТ (4 цикла) ± профилактическое облучение головного мозга;
 - при выявлении после операции N+ — ХЛТ (с 4 циклами ХТ) ± профилактическое облучение головного мозга.
- T1–2N0 (при отсутствии или невозможности морфологического подтверждения N0) или T3–4N0M0, T1–4N1–3M0:
 - общее состояние по шкале ECOG 0–2 балла — ХЛТ (синхронная или последовательная) с 4–6 циклами ХТ + профилактическое облучение головного мозга;
 - общее состояние по шкале ECOG 3 балла (связано с опухолевым процессом) — ХТ 4–6 циклов ± последовательная ЛТ;
 - общее состояние по шкале ECOG 3–4 балла (не связано с опухолевым процессом) — симптоматическая терапия

Рекомендуемые режимы терапии при локальной стадии МРЛ представлены в табл. 2.

Таблица 2. Рекомендуемые режимы терапии при локальной стадии МРЛ

Цисплатин 60 мг/м ² в/в в 1-й день+ этопозид 120 мг/м ² в/в в 1-й, 2-й, 3-й дни каждые 3–4 нед.
Цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день+ этопозид 100 мг/м ² в/в в 1-й, 2-й, 3-й дни каждые 3–4 нед.
Карбоплатин AUC 5–6 в/в в 1-й день+ этопозид 100 мг/м ² в/в в 1-й, 2-й, 3-й дни каждые 3–4 нед.
Цисплатин 25 мг/м ² в/в в 1–3-й дни+ этопозид 100 мг/м ² в/в в 1-й, 2-й, 3-й дни каждые 3–4 нед
В случае синхронной ХЛТ (цисплатин 60 мг/м ² в/в в 1-й день+ этопозид 120 мг/м ² в/в в 1-й, 2-й, 3-й дни каждые 3 нед.) ЛТ должна быть начата как можно раньше, одновременно с 1-м или 2-м курсом ХТ. Объёмы облучения определяются в соответствии с данными предварительно проведенных КТ или ПЭТ/КТ и включают визуальную первичную опухоль и вовлеченные группы лимфоузлов. В случае последовательного лечения с ХТ на 1-м этапе в объём облучения включаются остаточная опухоль и те зоны лимфоузлов, которые были вовлечены в процесс до начала ХТ. Дозы при радикальном облучении в традиционном режиме составляют 60–66 Гр по 2 Гр за фракцию либо по 1,5 Гр дважды в сутки до суммарной дозы 45 Гр.

Оценка эффекта осуществляется после 2–3 циклов терапии и включает обследования, выполненные перед началом лечения.

После завершения 4 циклов ХТ проводится профилактическое облучение головного мозга. Оптимальная схема — 25 Гр за 10 фракций, при возможности — с исключением зоны гиппокампа для предотвращения мнестических нарушений.

3.2. Распространенная стадия болезни (IV)

3.2.1. Без метастазов в головном мозге и симптомов со стороны метастатических очагов

3.2.1.1. Общее состояние по шкале ECOG 0–2 балла или 3–4 балла вследствие опухолевого процесса — ХТ (4–6 циклов). При достижении полного (или близкого к полному) рентгенологического ответа возможно проведение облучения первичной опухоли и зон вовлеченных лимфоузлов, РОД 3 Гр, СОД 30 Гр. В некоторых случаях применяется методика в ускоренном режиме (по 1,5 Гр дважды в сутки с интервалом 6 часов до 51–54 Гр). Профилактическое облучение головного мозга не показано в случае выполнения МРТ головного мозга каждые 3 месяца. При невозможности регулярного выполнения МРТ допустима профилактическая ЛТ головного мозга.

3.2.1.2. Общее состояние 3–4 (по другим причинам) — симптоматическая терапия.

3.2.2. Симптомы со стороны метастатических очагов

3.2.2.1. Синдром сдавления верхней полой вены, одышка вследствие ателектаза легкого, метастазы в костях: ХТ (4–6 циклов) ± паллиативная ЛТ с целью купирования симптомов; при переломах костей — хирургическое лечение и ЛТ.

3.2.2.2. Компрессия спинного мозга: ЛТ (оптимальные сроки начала облучения — в первые 24 часа после возникновения симптомов, на фоне терапии дексаметазоном 16–32 мг/сут.) с последующей ХТ (4–6 циклов).

3.2.3. Метастазы в головном мозге

3.2.3.1. Бессимптомные: ХТ (4–6 циклов) с последующим облучением головного мозга.

3.2.3.2. Неврологические симптомы: облучение головного мозга с последующей ХТ (4–6 циклов) (в случае жизнеугрожающих симптомов — ХТ).

Рекомендуемые режимы лекарственной терапии распространенной стадии МРЛ представлены в табл. 3.

Таблица 3. Рекомендуемые режимы лекарственной терапии первой линии при распространенной стадии МРЛ

Карбоплатин АUC 5 в/в в 1-й день+ этопозид 100 мг/м ² в/в в 1-й, 2-й, 3-й дни+ атезолизумаб 1200 мг в 1-й день каждые 3 нед. в течение 4 циклов с последующими введениями атезолизумаба 1200 мг в 1-й день каждые 3 нед. в поддерживающем режиме
Карбоплатин АUC 5–6 в/в в 1-й день+ этопозид 80–100 мг/м ² в/в в 1-й, 2-й, 3-й дни+ дурвалумаб 1500 мг в 1-й день каждые 3 нед. в течение 4 циклов с последующими введениями дурвалумаба 1500 мг в 1-й день каждые 4 нед. в поддерживающем режиме
Цисплатин 75–80 мг/м ² в/в в 1-й день+ этопозид 80–100 мг/м ² в/в в 1-й, 2-й, 3-й дни+ дурвалумаб 1500 мг в 1-й день каждые 3 нед. в течение 4 циклов с последующими введениями дурвалумаба 1500 мг в 1-й день каждые 4 нед. в поддерживающем режиме
Цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день+ этопозид 100 мг/м ² в/в в 1-й, 2-й, 3-й дни каждые 3 нед.
Цисплатин 80 мг/м ² в/в в 1-й день+ этопозид 80 мг/м ² в/в в 1-й, 2-й, 3-й дни каждые 3 нед.
Карбоплатин АUC 5–6 в/в в 1-й день+ этопозид 100 мг/м ² в/в в 1-й, 2-й, 3-й дни каждые 3 нед.
Цисплатин 25 мг/м ² в/в в 1-й, 2-й, 3-й дни+ этопозид 100 мг/м ² в/в в 1-й, 2-й, 3-й дни каждые 3 нед.
Карбоплатин АUC 5 в/в в 1-й день+ иринотекан 50 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 3 нед.
Цисплатин 60 мг/м ² в/в в 1-й день+ иринотекан 60 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 3 нед.
Цисплатин 30 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й дни+ иринотекан 65 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й дни каждые 3 нед.

Оценка эффекта осуществляется каждые 2–3 цикла терапии и включает обследования, выполненные перед началом лечения.

3.3. Прогрессирование

В случае прогрессирования процесса проводится терапия второй линии в зависимости от общего состояния больного и времени до прогрессирования (до 6 мес.— вторая линия, более 6 мес.— возобновление первоначальной схемы). Рекомендуемые режимы лекарственной терапии второй и последующих линий представлены в табл. 4. При этом в качестве второй линии химиотерапии предпочтительно использование топотекана и схемы CAV. При общем состоянии по шкале ECOG 3–4 балла — паллиативное облечение симптомных очагов.

Таблица 4. Рекомендуемые режимы лекарственной терапии второй и последующих линий (в случае прогрессирования заболевания)

Топотекан 1,5 мг/м ² в/в с 1-го по 5-й дни каждые 4 нед.
Циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день+ доксорубицин 50 мг/м ² в/в в 1-й день+ винкристин 1,4 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед.
Иринотекан 125 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й, 15-й, 22-й дни каждые 4 нед. либо 350 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед.
Доцетаксел 75–100 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед. ¹

Этопозид 100 мг с 1-го по 10-й дни внутрь каждые 3 нед. (если этопозид не применялся в схеме первой линии ХТ)
Гемцитабин 1000–1250 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед.
Паклитаксел 175 мг/м ² в/в 1-й день каждые 3 недели
Ниволумаб 3 мг/кг или 240 мг в/в каждые 2 нед. или 480 мг в/в каждые 4 нед. (после ХТ на основе препаратов платины и минимум одной другой линии терапии)
Пембролизумаб 200 мг в/в каждые 3 нед. или 400 мг в/в кап каждые 6 нед. (после 2-х и более линий терапии)

¹ При использовании доцетаксела в дозе 100 мг/м² требуется профилактическое назначение Г-КСФ (филграстима)

Оценка эффекта осуществляется после каждых 2 циклов терапии и включает обследования, выполненные перед началом лечения.

4. ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика МРЛ связана с отказом от курения.

5. ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В случае достижения полного регресса при локальной или распространенной стадии болезни после профилактического облучения головного мозга наблюдение осуществляется следующим образом:

- локальная стадия: осмотр, КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза, МРТ головного мозга — каждые 3 месяца в течение 1–2 лет, далее — каждые 6 месяцев в течение 3-го года наблюдения и далее — ежегодно; рутинное выполнение ПЭТ-КТ не рекомендуется;
- распространенная стадия: осмотр, КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза, МРТ головного мозга — каждые 2 месяца в течение 1-го года, далее — каждые 3–4 месяца в течение 2–3-го года наблюдения, далее — каждые 6 месяцев в течение 4–5-го года наблюдения и далее — ежегодно; рутинное выполнение ПЭТ-КТ не рекомендуется.

В случае достижения полного регресса опухоли появление очагов в легких следует расценивать как возможное новое новообразование, требующее проведения диагностических процедур, указанных в разделе «Диагностика».

В случае достижения стабилизации процесса при локальной или распространенной стадии болезни профилактическое облучение головного мозга не показано. Наблюдение осуществляется следующим образом:

- локальная стадия: осмотр, КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза, МРТ головного мозга — каждые 3 месяца в течение 1–2 лет, далее — каждые 6 месяцев

- в течение 3-го года наблюдения и далее — ежегодно; рутинное выполнение ПЭТ-КТ не рекомендуется;
- распространенная стадия: осмотр, КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза, МРТ головного мозга — каждые 2 месяца в течение 1-го года, далее — каждые 3–4 месяца в течение 2–3-го года наблюдения, далее — каждые 6 месяцев в течение 4–5-го года наблюдения и далее — ежегодно; рутинное выполнение ПЭТ-КТ не рекомендуется.

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-04

Цитирование: Бычков М.Б., Абдуллаев А.Г., Багрова С.Г., Барболина Т.Д., Борисова Т.Н., Владимирова Л.Ю. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению мезотелиомы плевры, брюшины и других локализаций. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11). 04

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ МЕЗОТЕЛИОМЫ ПЛЕВРЫ, БРЮШИНЫ И ДРУГИХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ

Коллектив авторов: Бычков М.Б., Абдуллаев А.Г., Багрова С.Г., Барболина Т.Д., Борисова Т.Н., Владимирова Л.Ю., Деньгина Н.В., Левченко Е.В., Сакаева Д.Д.

Ключевые слова: мезотелиома, канцерогенные факторы, факторы прогноза, химиотерапия, комбинированное лечение, опухолевые плевриты, тримодальная терапия, асцит

Мезотелиома — злокачественная агрессивно растущая опухоль, которая возникает при трансформации мезотелиальных клеток, выстилающих естественные полости организма, и характеризуется поражением плевры, брюшины, перикарда и оболочек яичка. Заболеваемость мезотелиомой плевры (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 чаще в соотношении 6:1. В РФ вопросу эпидемиологии мезотелиом не уделяется должного внимания. Статистических данных по заболеваемости и смертности нет.

В этиологии МП основное значение (80% случаев) имеет контакт с асбестом, применяемым в строительной практике. Проследить связь между развитием болезни и контактом с асбестом подчас очень трудно, так как латентный период до клинической манифестации заболевания может достигать 40 лет. Кроме асбеста в развитии мезотелиомы плевры также имеют значение другие химические канцерогены (силикаты, бериллий, жидкий парафин), ионизирующее излучение (описаны случаи развития мезотелиомы через 20–30 лет после лучевой терапии лимфогранулематоза). Имеет значение генетическая предрасположенность (мутации BRCA1-ассоциированного белка BAP-1, позитивный PD-L1), вирус SV-40, гены которого экспрессируются у 60% больных МП. Для мезотелиом других локализаций наличие таких причинно-следственных связей не доказано.

1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Для стадирования заболевания используется классификация, предложенная Международной группой по изучению мезотелиомы (IMIG), (AJCC, 8 издание, 2017 г.). Стадиро-

вание по TNM применимо только к мезотелиоме плевры (табл. 1 и 2). Несмотря на то, что выпот в плевральной полости при МП встречается у 40–70% больных, при стадировании наличие плеврита не учитывается.

Таблица 1. Определение категорий TNM при мезотелиоме плевры

Первичная опухоль	
Tx	Первичная опухоль не может быть оценена
T0	Первичная опухоль не определяется
T1	Опухоль ограничена париетальной плеврой на стороне поражения в сочетании или без вовлечения висцеральной, медиастинальной, диафрагмальной плевры
T2	Опухоль прорастает любую поверхность париетальной плевры на стороне поражения. Присутствует одна из следующих характеристик: • инвазия в диафрагмальные мышцы • инвазия в подлежащую паренхиму легкого
T3	Опухоль локально распространенная, но потенциально резектабельная, прорастает любую поверхность париетальной плевры на стороне поражения. Присутствует одна из следующих характеристик: • инвазия во внутригрудную фасцию • инвазия в жировую клетчатку средостения • единичный опухолевый узел, прорастающий в мягкие ткани грудной клетки • не трансмуральное поражение перикарда
T4	Местно-распространенный, но технически не резектабельный процесс. Опухоль прорастает все поверхности париетальной плевры на стороне поражения. Присутствует одна из следующих характеристик: • диффузная или многоочаговая инвазия в мягкие ткани грудной клетки в сочетании или без поражения ребер • прорастание через диафрагму в брюшину • прорастание в любой орган (органы) средостения • непосредственное распространение на плевру противоположной стороны • прорастание в позвоночник • распространение на внутреннюю поверхность перикарда • выпот в перикарде с положительной цитологией • прорастание в миокард • поражение плечевого сплетения
Регионарные лимфатические узлы, 2	
Nx	Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены
N0	Нет метастазов в регионарных лимфатических узлах
N1	Метастазы в бронхопульмональных лимфатических узлах (узле) и/или лимфатических узлах (узле) корня легкого на стороне поражения, медиастинальных лимфатических узлов, включая внутренние маммарные, перидиафрагмальные, перикардиальной клетчатки и интеркостальные на стороне поражения
N2	Метастазы в надключичных лимфатических узлах (узле) на стороне поражения или противоположной стороне, контралатеральных медиастинальных лимфатических узлах

Отдаленные метастазы	
M0	Нет отдаленных метастазов
M1	Есть отдаленные метастазы (печень, паренхима легких, кости, головной мозг)

¹ Для мезотелиомы брюшины регионарными являются забрюшинные лимфатические узлы.

² Для мезотелиомы оболочек яичка регионарными являются паховые и подвздошные лимфатические узлы.

Таблица 2. Группировка мезотелиомы плевры по стадиям

Стадия	T	N	M
Ia	T1	N0	M0
Ib	T2–3	N0	M0
II	T1–2	N1	M0
IIIA	T3	N1	M0
IIIB	T1–3	N2	M0
	T4	Любая	M0
IV	Любая	Любая	M1

2. ДИАГНОСТИКА

Скрининговых программ для выявления мезотелиомы нет. Диагностика МП сложна в плане дифференциального диагноза с метастазами по плевре других злокачественных опухолей (рака молочной железы, легкого, почки, толстой кишки, яичников) и поражением плевры синовиальной саркомой. Мезотелиому брюшины дифференцируют с канцероматозом брюшины при раке яичников, раке желудка; мезотелиому оболочек яичка с доброкачественным гидроцеле или герминогенными опухолями. Мезотелиома перикарда схожа по клинической картине с хронической сердечной недостаточностью.

Торакоскопия или лапароскопия обязательны в диагностическом алгоритме, т. к. помогают визуально оценить степень диссеминации, операбельность и выполнить биопсию с ИГХ исследованием для точного определения гистологического типа опухоли. Мезотелиальные клетки отличаются от фибробластических и эпителиальных только при электронной микроскопии и иммунофенотипировании. ИГХ-панель выполняется в позитивном и в негативном окрашивании. Характерно наличие кальретинина, виментина, мезотелина и антигена WT-1. Не рекомендуется устанавливать диагноз только на основании цитологического исследования, так как при этом методе точный диагноз устанавливается только в 26% случаев.

Первичное обследование должно проводиться до начала лечения для определения распространенности болезни, стадирования и определения тактики лечения. План обследования больных мезотелиомой:

- сбор анамнеза и физикальный осмотр;
- общий анализ крови (гемоглобин, общее число лейкоцитов, лейкоцитарная формула, тромбоциты);
- биохимический анализ крови (креатинин, мочевины, АЛТ, АСТ) и коагулограмма;
- АФП, β -ХГЧ и ЛДГ — при поражении оболочек яичка;
- КТ органов грудной клетки и брюшной полости с в/в контрастированием;
- УЗИ шейно-надключичных, подключичных лимфатических узлов, паховых лимфатических узлов — при мезотелиоме оболочек яичка, органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза;
- рентгенологическое исследование органов грудной клетки (лишь для определения уровня гидроторакса); диагноз МП не может быть установлен по обычной рентгенограмме;
- радиоизотопное исследование скелета (при подозрении на поражение костей);
- КТ или МРТ головного мозга с контрастным усилением (при наличии неврологических симптомов или при ранней стадии для исключения поражения).
МРТ является методом уточняющей диагностики при оценке местного распространения опухоли. КТ и МРТ играют важную роль в оценке распространенности опухоли по диафрагме, средостению, верхней части грудной клетки. При неинвазивной стадии очень трудно провести различия между T1 и T2.
- УЗДГ сосудов шеи и нижних конечностей (при гиперкоагуляции);
- ЭКГ и Эхо-КГ при поражении перикарда;
- торакоскопическая биопсия плевры или перикарда/лапароскопическая биопсия брюшины, биопсия паховых лимфатических узлов при мезотелиоме оболочек яичка;
- ИГХ и/или ИЦХ исследование;
- выполнение ПЭТ-КТ с ФДГ с целью первичного стадирования не рекомендуется, но является дополнительным методом в диагностике поражения плевры, может использоваться в качестве контроля эффективности лечения, перед планированием ЛТ.

Гистологические подтипы мезотелиомы включают в себя 3 формы: эпителиоидную, бифазную и саркоматоидную. Наиболее часто встречается эпителиоидная (50–70% случаев), реже — бифазная (20–25% случаев) и саркоматоидная (7–20% случаев) формы. У больных с эпителиоидной формой отмечаются лучшие отдаленные результаты лечения, чем у пациентов с бифазной и саркоматоидной формами.

3. ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

К числу прогностических факторов при МП относят возраст, пол, стадию заболевания, гистологический тип опухоли, ответ на лечение, общесоматический статус по шкале ECOG, потерю веса, исходный уровень гемоглобина и лейкоцитов (табл. 3). Экспрессия PD-L1 — прогностический фактор для МП. Отсутствие экспрессии PD-L1 ассоциируется с увеличением выживаемости).

Таблица 3. Прогностические факторы при мезотелиоме плевры

Параметр	Благоприятный прогностический фактор	Неблагоприятный прогностический фактор
Возраст	< 75 лет	≥ 75 лет
Боль в грудной клетке	Нет	Есть
Количество тромбоцитов	< 400 × 109/л	≥ 400 × 109/л
Гемоглобин ≥ 14,6 г/дл	< 11,2 г/дл	
Потеря массы тела	Нет	Есть
ЕСОГ	0	1–2
Гистологический вариант	Эпителиоидный	Неэпителиоидный
Пол	Женский	Мужской
Лейкоциты	< 8,3 × 109/л	≥ 8,3 × 109/л
Точность диагностики	Максимальная	Минимальная
PD-L1	Отрицательный < 5%	Положительный ≥ 5%

4. ЛЕЧЕНИЕ

4.1. I–IIIA стадии

4.1.1. Хирургическое лечение

- Хирургический метод лечения предпочтителен для ранних стадий. Объем операции:
- экstrapлевральная пневмонэктомия (ЭПП)
 - плеврэктомия или декортикация (ПЭ, ПД)
 - плевродез как метод лечения рецидивирующего плеврита.

Операция проводится в многопрофильном лечебном учреждении, опытным хирургом. Требования, предъявляемые к пациентам до операции:

- удовлетворительное общее состояние
- сохранная легочно-сердечная функция
- эпителиоидный тип опухоли
- N0–1

Целесообразность хирургического вмешательства при саркоматоидном гистологическом варианте опухоли и поражении лимфатических узлов N2 спорна.

Плеврэктомия или декортикация в сравнении с ЭПП сопровождается лучшими показателями послеоперационной летальности (0–4 % против 5–7 %, соответственно) [Flores R.M., 2008, Weder W. et al, 2011]. Метаанализ, в который включено 2903 оперированных пациентов с МП, подтвердил лучшие непосредственные результаты ПД в сравнении с ЭПП, однако отсутствие статистически значимых различий в 2-х летней выживаемости

авторы объяснили гетерогенностью групп [Taioli E, 2015]. Следует иметь ввиду, что не всем пациентам с МП возможно выполнение ПД из-за наличия массивной инвазии опухоли в паренхиму легкого или буллезной эмфиземы, при которых когда удаление висцеральной плевры сопряжено с массивным воздухоистечением.

Есть данные об эффективности адъювантных интраоперационных методов лечения, включая гипертермическую интраоперационную ХТ (ГИОХ или НИОС) [Baldini EH, et al. 1997], экспозицию в течение 15 мин. подогретого до 40–41°C раствора бетадина (PVP-I) [Lang-Lazdunski L, et al. 2012] и ФДТ [Castano AP, et al. 2006], нацеленных на микрометастазы и направленных на улучшение местного контроля. Решение о таких дополнительных методах воздействия принимается на междисциплинарном консилиуме.

Париетальная плеврэктомиа или плевродез показаны для купирования рецидивирующего плеврита. ПЭ не увеличивает выживаемость по сравнению с ЭПП, но сокращает частоту рецидивов накопления плевральной жидкости лучше, чем плевродез тальком. При перикардите со значительным объемом жидкости (при ЭхоКГ в фазе диастолы расхождение листков перикарда >20 мм) рекомендуется перикардиоцентез.

При мезотелиоме брюшины рекомендуется комбинированный подход: циторедуктивная операция + интраперитонеальная гипертермическая химиотерапия HIPEC (Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy), при которых 5-летняя общая выживаемость достигается у 52% больных. При невозможности выполнения HIPEC проводится отсроченная нормотермическая внутрибрюшинная ХТ.

При мезотелиоме оболочек яичка оптимальным объемом операции считается орхфуникулэктомия (ОФЭ) в сочетании или без паховой лимфодиссекции. Локальная резекция стенки оболочки яичка связана с локальной частотой рецидивов 36%, и для местного контроля часто требуется гемискротэктомия, тогда как местный рецидив после орхидэктомии отмечается у 10,5–11,5% пациентов. Поскольку в большинстве случаев злокачественная мезотелиома диагностируется интраоперационно или в результате патоморфологического исследования удаленных образцов, то в случае первоначально выполненной гемискротэктомии на втором этапе объем оперативного вмешательства расширяют до радикального. Вопрос о необходимости пахово-подвздошной лимфодиссекции остается дискуссионным.

Адъювантная химиотерапия показана:

- после ЭПП и радикальной ПЭ при мезотелиоме плевры;
- после циторедуктивной перитонэктомии при мезотелиоме брюшины.

После ОФЭ при мезотелиоме оболочек яичка и после перикардэктомии при мезотелиоме перикарда вопрос об адъювантной ХТ решается индивидуально.

4.1.2. Комбинированное лечение

Хирургическое лечение может рассматриваться при МП как компонент тримодальной терапии. Если операция R0 сомнительна, настоятельно рекомендуется проводить комбинированную терапию с ХТ и/или ЛТ. Показания к трехкомпонентному лечению определяются индивидуально, исходя из общего состояния пациента, распространенности процесса, ожидаемой эффективности ХТ, технических и кадровых возможностей стацио-

нара. С учетом данных рандомизированного исследования MARS (2011 г.) оптимальным объемом хирургического этапа при комбинированном лечении считается ПД. Алгоритм диагностики и лечения ранних стадий МП представлен на рис. 1.

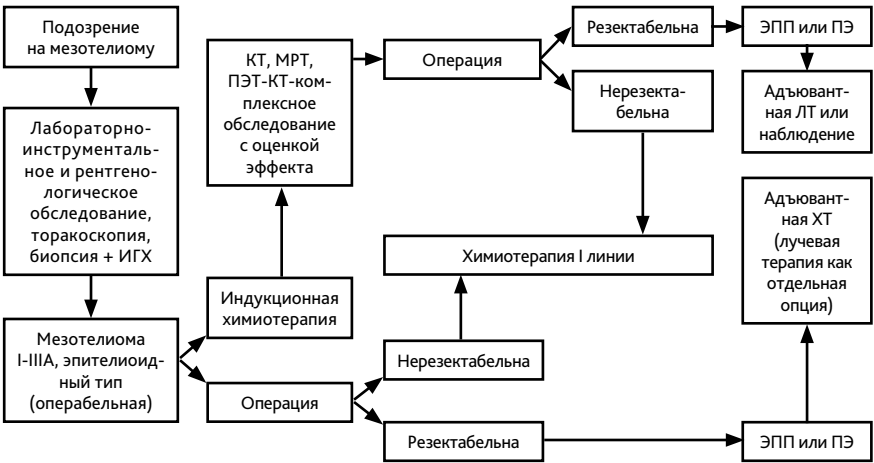


Рисунок 1. Алгоритм диагностики и лечения локализованной мезотелиомы плевры.

4.2. IIIB–IV стадия

4.2.1. Химиотерапия

При невозможном выполнении оперативного вмешательства при ранней стадии, бифазном или саркоматоидном подтипе, а также при распространенном опухолевом процессе применяется ХТ. В последние годы выделяют два основных режима ХТ первой линии — это платиносодержащие режимы в комбинации с пеметрекседом или гемцитабином. Стандартов второй и последующих линий лечения нет. Основные и альтернативные режимы лекарственного лечения представлены в табл. 4.

Таблица 4. Режимы химиотерапии, рекомендуемые при мезотелиоме

Схема лечения	Режим химиотерапии
PP1	Пеметрексед 500 мг/м ² в 1-й день + цисплатин 75 мг/м ² в 1-й день, каждые 21 день
PC1	Пеметрексед 500 мг/м ² в 1-й день + карбоплатин AUC-5 (6) в 1-й день, каждые 21 день
GP	Гемцитабин 1000–1250 мг/м ² в 1-й и 8-й дни + цисплатин 75 мг/м ² в 1-й день, каждые 21 день
GC	Гемцитабин 1000–1250 мг/м ² в 1-й и 8-й дни + карбоплатин AUC-5 (6) в 1-й день, каждые 21 день

GemOx	Гемцитабин 1000 мг/м ² в 1-й и 8-й дни + оксалиплатин 80 мг/м ² в 1-й и 8-й дни, каждые 21 день
IP	Иринотекан 65 мг/м ² в 1-й и 8-й дни + цисплатин 75 мг/м ² в 1-й день, каждые 21 день
CP	Паклитаксел 175 мг/м ² в 1-й день + карбоплатин AUC-5 (6) в 1-й день, каждые 21 день
AP	Доксорубицин 60 мг/м ² в 1-й день + цисплатин 60 мг/м ² в 1-й день, каждые 21 день
Винорелбин	20 мг/м ² в 1-й, 8-й, 15-й дни, каждые 28 дней
Винорелбин	25–30 мг/м ² в 1-й и 8-й дни, каждые 21 день

¹ Оптимальный объем лечения

Рекомендуется проведение 6 курсов ХТ с последующим динамическим наблюдением. Смена режима ХТ должна проводиться только при доказанном прогрессировании заболевания или в случае непереносимости лекарственного лечения. В случае прогрессирования болезни в течение ≥ 6 мес. от последнего курса ХТ желательна реиндукция режима первой линии лечения. При раннем прогрессировании на фоне лечения или в ближайшие 6 мес. после завершения ХТ рекомендуется переход на вторую линию. Алгоритм диагностики и лечения диссеминированной мезотелиомы плевры представлен на рис. 2.

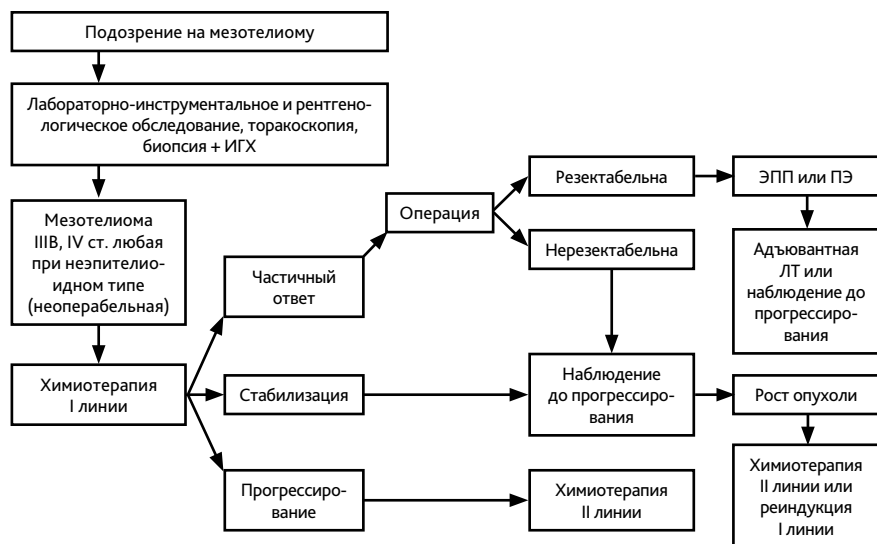


Рисунок 2. Алгоритм диагностики и лечения диссеминированной мезотелиомы плевры.

4.2.2. Плевроцентез или лапароцентез и плевродез как методы лечения рецидивирующего гидроторакса и накопления асцита

4.2.2.1. Показания к выполнению

Для МП характерно развитие гидроторакса, который ухудшает качество жизни пациента и создает угрозу жизни. Эвакуация жидкости из плевральной полости проводится с помощью пункции — плевроцентеза, который представляет собой исключительно симптоматический метод лечения.

Показаниями для плевроцентеза являются:

- наличие жидкости в плевральной полости с уровнем выше 2–3 ребра при счете спереди;
- симптомы легочно-сердечной недостаточности: выраженная одышка в покое, приглушенный ритм сердца, распирающая боль в грудной клетке и т. д.

При отсутствии клинических симптомов выполнение плевроцентеза не показано.

У 70% больных отмечается повторное накопление жидкости. Показанием к проведению плевродеза является постоянное накопление жидкости, требующее повторных плевральных пункций с частотой 3 раза в месяц. Применение плевросклерозирующих средств приводит к облитерации плевральной полости за счет асептического воспаления плевральных листков, их склеивания и последующего сращения париетальной и висцеральной плевры с прекращением продукции плеврального выпота.

Показанием к лапароцентезу является значительное скопление асцитической жидкости в брюшной полости с формированием так называемого напряженного асцита.

4.2.2.2. Методика выполнения

При плевроцентезе под местной анестезией в положении больного сидя с опорой вперед на спинку стула для максимального расширения межреберных промежутков выполняют пункцию плевральной полости и ее дренирование (с помощью специального набора, например, плеврокана) и максимально эвакуируют жидкость (пассивно или активно с использованием шприца). Желательна разметка места прокола с помощью УЗИ. Прокол проводится, как правило, в проекции 7–8 ребер по лопаточной линии. Появление болевых ощущений и/или кашля косвенно указывают на расправление легкого и соприкосновение листков плевры. При большом объеме жидкости целесообразно каждые 1,5–2 часа временно перекрывать дренаж во избежание быстрого смещения органов средостения в противоположную сторону. После окончания процедуры выполняют рентгенологическое исследование с целью контроля расправления легкого. При недостаточном расправлении легкого и формировании остаточной полости (вследствие длительного коллапса легкого жидкостью и его фиксации к грудной стенке или к диафрагме) введение склерозирующих препаратов бесперспективно. При эффективном осушении плевральной полости, когда жидкость остается в незначительном количестве только в плевральном синусе, легкое расправлено, признаков пневмоторакса нет, можно вводить склерозирующие препараты. Поскольку введение препаратов может сопровождаться тошнотой, рвотой и болевыми ощущениями вплоть до очень сильных, введение их должно предваряться в/в введением

антиэметиков в стандартных дозах и внутривидеальной анестезией (50–100 мл 0,5% раствора новокаина или 0,25% лидокаина). При внутривидеальном введении цисплатина необходима также гипергидратация (1,5–2 л физиологического раствора в/в). После выполнения этих процедур плеврокан (дренаж) перекрывают на 1–2 часа. По истечении указанного времени дренаж следует открыть для свободного истечения остаточной жидкости. Затем необходимо ввести лекарственный агент через дренажную трубку и удалить дренаж. Неудачи данной методики связаны в основном с недостаточно тщательным дренированием плевральной полости.

Наиболее эффективным склерозирующим агентом признан тальк. Введение его через плевральный катетер в виде суспензии (4–5 г стерильного талька + 20 мл 0,5% раствора лидокаина) эффективно у 90% больных. Возможна также инфузия порошка талька при торакоскопии. Препараты, рекомендуемые для проведения плевродеза, представлены в табл. 5.

Таблица 5. Препараты, рекомендуемые для проведения плевродеза

Препараты	Доза, рекомендуемая на одно введение ¹
Тальк	2–5 г
Блеомицин	15–30 мг
Цисплатин	50 мг

¹ Выбор дозы зависит от массы тела пациента. Введение лекарственных средств внутривидеально рекомендуется осуществлять не чаще 1 раза в неделю, не более 3 введений в общей сложности.

Осложнения внутривидеального введения лекарственных средств:

- болевой синдром;
- усиление одышки;
- гипертермия;
- ателектаз легкого;
- миелосупрессия;
- пневмония;
- эмпиема плевры;
- легочная и сердечно-легочная недостаточность.

Плевродез является малым хирургическим вмешательством и должен проводиться в только в стационаре, хирургом с участием химиотерапевта. Следует учитывать системное воздействие цитотоксических веществ, вводимых внутривидеально, и по возможности не выполнять эту процедуру одновременно с ХТ во избежание усиления токсичности.

Лапароцентез также проводят в положении больного сидя, пациент должен отклониться назад и облокотиться на руки; на колени больного заранее кладут клеенку (пеленку) в виде фартука. Соблюдение асептики обязательно. Предварительно освобождают кишечник и мочевой пузырь. Под местной инфильтрационной анестезией 0,5% раствором новокаина (лидокаина) на 3 пальца ниже пупка и на 2 см левее белой линии живота

выполняют пункцию при помощи плеврокана. Жидкость выпускают без форсирования, ориентируясь на общее состояние больного. При мезотелиоме брюшины характерно, особенно при многократных лапароцентезах, формирование желеобразного состояния асцита, что затрудняет его эвакуацию. В этом случае приходится активно эвакуировать жидкость шприцем. По завершении эвакуации асцитической жидкости извлекают трубку плеврокана и на рану брюшной стенки накладывают давящую асептическую повязку. При подтекании асцита возможно наложение одного шва и марлевой повязки. Живот целесообразно «утянуть» с некоторым натяжением, чтобы сохранить привычное для больного внутрибрюшное давление.

Лапароцентез противопоказан при:

- нарушениях свертываемости крови ввиду риска кровотечения;
- тяжелой спаечной болезни брюшной полости;
- метеоризме;
- вентральной грыже после предыдущих оперативных вмешательств;
- риске травмы кишечника, крупной опухоли.

Не рекомендуется проводить лапароцентез близко к области мочевого пузыря, пальпируемого опухолевого образования. Наличие спаек — относительное противопоказание, но сама по себе спаечная болезнь предполагает высокий риск повреждения сосудов и органов брюшной полости, поэтому показания к лапароцентезу в этом случае оцениваются индивидуально.

4.2.3. Лучевая терапия

ЛТ как самостоятельный метод лечения не используется. При проведении адъювантной ЛТ поле облучения обязательно включает париетальную плевру при декорткации легкого, границы хирургических клипс после ЭПП и участки с возможными остаточными проявлениями. ЛТ лимфатических узлов средостения и надключичных зон не рекомендуется. Послеоперационная ЛТ возможна у пациентов в удовлетворительном состоянии (ECOG 0–1), с сохранной легочной функцией, при которой пациент не нуждается в кислородотерапии, без признаков почечной недостаточности, при отсутствии отдаленных метастазов. ЛТ проводится квалифицированными специалистами в специализированных центрах с применением методик IMRT, VMAT, TomoTherapy, которые исключают большую часть легкого из облучения. Рекомендуемые дозы ЛТ указаны в табл. 6.

Таблица 6. Рекомендуемые дозы лучевой терапии при мезотелиоме плевры

Назначение	СОД	РД	Длительность лечения
После операции			
После ЭПП	50–60 Гр	1,8–2 Гр	6–7 нед.
После ПЭ	45–54 Гр	1,8–2 Гр	5–6 нед.
После циторедуктивных (R2) резекций	50–54 Гр	1,8–2 Гр	5–6 нед.

Паллиативная			
С обезболивающей целью на грудную клетку	20–40 Гр	3–4 Гр	1–2 нед.
На область асимптомного рецидива	30–40 Гр	3–4 Гр	2 нед.
Метастазы в головном мозге или костях	Возможны варианты		

При мезотелиоме брюшины ЛТ имеет ограниченные возможности. Данных об эффективности ЛТ при мезотелиоме перикарда или оболочек яичка нет.

5. ТАРГЕТНАЯ И ИММУНОТЕРАПИЯ

Единственный таргетный препарат, показавший эффективность в лечении мезотелиомы — бевацизумаб. Его добавление к ХТ пеметрекседом помогает получить максимально возможную эффективность и увеличить продолжительность жизни. (медиана времени без прогрессирования составила 9,2 против 7,3 мес., медиана продолжительности жизни — 18,8 против 16,1 мес.). Но добавление бевацизумаба к режиму GP не улучшило эффективность лечения у больных МП по данным Kindler et al в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом исследовании фазы II (частота объективных эффектов 24,5% против 21,8%, медиана продолжительности жизни 15,6 против 14,7 мес.).

В качестве II–III линии лечения возможна иммунотерапия пембролизумабом при экспрессии PD-L1 $\geq 1\%$, которая позволяет достичь частоту объективных ответов в 22% случаев, а контроль роста опухоли — у 76% пациентов, но не увеличивает время до прогрессирования и общую выживаемость. Медиана продолжительности жизни при использовании пембролизумаба достигает 18 мес. при МП. Пембролизумаб зарегистрирован также в РФ для лечения солидных опухолей при наличии MSI-H, а при мезотелиоме брюшины этот маркер встречается в 1–2% случаев. Эффективность пембролизумаба при мезотелиоме перикарда и оболочек яичка не изучалась.

В качестве II–III линии лечения возможно также использование иммунотерапии ниволумабом в сочетании или без ипилиумаба, независимо от уровня экспрессии PD-L1. Режимы иммунотерапии представлены в табл. 7.

Таблица 7. Рекомендуемые режимы таргетной и иммунотерапии при мезотелиоме плевры

Препарат	Режим
Бевацизумаб ¹	15 мг/кг в/в кап. 1 раз в 3 недели
Пембролизумаб	200 мг в/в кап. 1 раз в 3 недели
Ниволумаб	3 мг/кг в/в кап. 1 раз в 14 дней или 240 мг в/в кап. каждые 14 дней не более 2 лет
Ниволумаб + ипилиумаб	Ниволумаб 3 мг/кг в/в кап. 1 раз в 14 дней или 360 мг в/в кап. каждые 3 недели + ипилиумаб 1 мг/кг в/в кап. 1 раз в 6 недель не более 2 лет

¹ В комбинации с ХТ 6 курсов, далее — в поддерживающем режиме 1 раз в 3 недели до 1 года или до прогрессирования болезни, что решается индивидуально в каждом конкретном случае. Комбинация «ХТ + бевацизумаб» не используется в неoadъювантном лечении.

6. НАБЛЮДЕНИЕ

После завершения лечения динамическое наблюдение проводится каждые 3 мес. в течение первого года, далее — 1 раз в 6 мес. до продолжительности 5 лет. Обязательными диагностическими процедурами являются КТ грудной клетки или брюшной полости с контрастированием, в зависимости от того, где локализовалась первичная опухоль, УЗИ шейно-надключичных, подключичных, паховых лимфатических узлов, органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза.

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-05

Цитирование: Орел Н.Ф., Артамонова Е.В., Горбунова В.А., Делекторская В.В., Емельянова Г.С., Кузьминов А.Е. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению нейроэндокринных неоплазий лёгких и тимуса. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11). 05

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ ЛЁГКИХ И ТИМУСА

Коллектив авторов: Орел Н.Ф., Артамонова Е.В., Горбунова В.А., Делекторская В.В., Емельянова Г.С., Кузьминов А.Е., Любимова Н.В., Маркович А.А., Орлов С.В.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли, лёгкое, тимус иммунотерапия, гормонотерапия, химиотерапия, аналоги соматостатина, рецепторы соматостатина

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

1.1. По степени злокачественности

Алгоритм выбора лечения нейроэндокринных опухолей (НЭО) лёгких и тимуса зависит от типа и распространенности опухоли и ориентирован на рекомендации ENETS 2015 г. (табл. 1). В группу G1–G2 входят высокодифференцированные НЭО лёгких и тимуса (типичный и атипичный карциноиды); в группу G3 — низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы (крупноклеточный нейроэндокринный рак, мелкоклеточный рак). Роль индекса Ki67 в системе гистологической градации НЭО лёгких и тимуса окончательно не определена, однако, в классификацию ВОЗ, последнее 5-е издание которой вышло в 2021 г., включены его условные значения (наряду с митозами и некрозами) в качестве дополнительных параметров для анализа диагностических биопсий (табл. 1).

Таблица 1. Классификация нейроэндокринных опухолей лёгких и тимуса

Гистологический тип	Некрозы	Количество митозов в 10 полях зрения (2 мм ²) ¹	Индекс Ki-67, % (условно)	Степень злокачественности
Типичный карциноид/ НЭО G1	Нет	< 2	До 5	Низкая (G1)
Атипичный карциноид/ НЭО G2	Нет/фокальные	2–10	До 30	Промежуточная (G2)
Крупноклеточный нейроэндокринный рак	Обширные	> 10 (в среднем — 70)	30–100	Высокая (G3)

Гистологический тип	Некрозы	Количество митозов в 10 полях зрения (2 мм²) ¹	Индекс Ki-67, % (условно)	Степень злокачественности
Мелкоклеточный рак	Обширные	> 10 (в среднем — 80)	30–100	Высокая (G3)

¹ Площадь опухоли 2 мм² примерно соответствует 10 полям зрения при большом увеличении (× 40); для определения данного показателя оцениваются не менее 50 полей в областях наибольшей митотической плотности.

WHO Classification of Tumours Editorial Board. Thoracic tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2021. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 5).

В 2018 г. опубликованы предложения ВОЗ по созданию универсальной классификации для нейроэндокринных неоплазий (НЭН) различной локализации, включая легкое и тимус (табл. 2) [Rindi G, 2018]. Эти предложения четко разделяют НЭН на два больших семейства: высокодифференцированные НЭН/нейроэндокринные опухоли — НЭО и низкодифференцированные НЭН, нейроэндокринные карциномы/рак — НЭР. Следует подчеркнуть, что все НЭО имеют три степени злокачественности (G1, G2 и G3). НЭО G3 являются высокодифференцированными новообразованиями с повышенной пролиферативной активностью (с индексом Ki -67 > 20%) и нередко развиваются в результате опухолевой прогрессии [Rindi G, 2020]. НЭР всегда относится к новообразованиям высокой степени злокачественности и не требует дополнительного цифрового уточнения G. В морфологическом заключении рекомендуется использовать новую номенклатуру в скобках (NEN-WHO 2018), наряду с традиционной терминологией, которая утверждена действующей классификацией ВОЗ.

Таблица 2. Универсальная классификация нейроэндокринных неоплазий, независимо от локализации (NEN-WHO 2018 г.)

Локализация	Категория	Семейство	Тип	Степень злокачественности	Действующая терминология
Легкое/Тимус	Нейроэндокринная неоплазия	Нейроэндокринная опухоль (НЭО)	НЭО легкого НЭО тимуса	G1	Типичный карциноид
				G2	Атипичный карциноид
				G3	
		Нейроэндокринная карцинома/рак (НЭР)	НЭР легкого, мелкоклеточный тип (МРЛ) ¹		Мелкоклеточный рак
			НЭР легкого, крупноклеточный тип		Крупноклеточный нейроэндокринный рак
			НЭР тимуса, мелкоклеточный тип (МРЛ) НЭР тимуса, крупноклеточный тип		Мелкоклеточный рак Крупноклеточный нейроэндокринный рак

¹ Исключение составляет термин «мелкоклеточный рак легкого — МРЛ», который предложено не менять, учитывая его широкое практическое использование.

Rindi G, Klimstra DS. et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. *Modern Pathology*. 2018; 31 (12): 1770–1786

Rindi G, Inzani F. Neuroendocrine neoplasm update: toward universal nomenclature *Endocrine-Related Cancer*. 2020; 27, R211–R218

1.2. Классификация по системе TNM

Опухоли должны быть стадированы в соответствии с TNM-классификацией органа, в котором возникли. В настоящее время в России используется 8-е издание классификации TNM.

2. ДИАГНОСТИКА

Диагноз НЭО лёгких и тимуса основывается на данных осмотра, результатах инструментальных методов обследования и патоморфологическом заключении. Первичное обследование должно быть проведено до всех видов лечебных воздействий и включает в себя:

- сбор анамнеза и осмотр; осмотр включает пальпацию лимфоузлов регионарных зон, а также выявление симптомов, подозрительных в отношении отдаленных метастазов и наличия синдромов;
- общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов;
- биохимический анализ крови с определением показателей функции печени, почек, кальция, глюкозы, электролитов (натрий);
- УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, почек, надпочечников, периферических лимфоузлов (шейно-надключичных, подмышечных) и малого таза — по показаниям;
- R-графию органов грудной клетки;
- КТ/МРТ органов брюшной полости и малого таза с контрастированием — по показаниям;
- КТ органов грудной клетки;
- КТ-ангиографию органов грудной клетки — по показаниям для дифференциальной диагностики;
- радиоизотопное исследование скелета + R-графию и/или КТ/МРТ зон накопления РФП — по показаниям;
- бронхоскопию;
- биопсию опухоли с патоморфологическим исследованием опухолевой ткани и определением митотического индекса;
- ИГХ определение в опухолевой ткани хромогранина А, синаптофизина, Ki67, рецепторов соматостатина 2А и 5 типа — по показаниям; В сложных случаях — дополнительное ИГХ исследование цитокератина 18, CD56, хромогранина В и INSM1.

- определение биохимических маркеров: кровь — хромогрин А, серотонин, HCE (при G2–G3); АКТГ, кортизол, гистамин — по показаниям; моча — 5-ГИУК; NTproBNP в крови — при наличии карциноидного синдрома ежегодно;
- скintiграфия с ^{111}In (октреоскан) — по показаниям (для G1, G2);
- КТ, МРТ головного мозга — по показаниям;
- ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ — по показаниям (для G2, G3);
- ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TOC, DOTA-NOC, DOTA-TATE (DOTA конъюгаты рецепторов соматостатина) — по показаниям (для G1, G2);
- скintiграфия с пентетреодитом и/или $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Тектритидом по показаниям (для G1, G2);
- ЭхоКГ — 1 раз в 6 мес. при наличии карциноидного синдрома;
- консультация медицинского генетика — по показаниям (для больных с синдромом МЭН1).

3. ЛЕЧЕНИЕ

3.1. Лекарственное

3.1.1. Гормонотерапия (аналоги соматостатина)

3.1.1.1. Гормонотерапия при НЭО G1/G2

Аналоги соматостатина пролонгированного действия (октреотид и ланреотид) как самостоятельное лечение применяются при высокодифференцированных НЭО лёгких: октреотид пролонгированный (депо, лонг) 30 мг в/м 1 раз в 28 дней, ланреотид 120 мг п/к 1 раз в 28 дней в качестве 1-й линии терапии для контроля карциноидного синдрома и в качестве антипролиферативного средства. Возможны комбинации октреотида-депо (30 мг 1 раз в 28 дней в/м) с ИФН- α , цитостатиками, таргетными препаратами в случае быстрого прогрессирования распространенной болезни. В соответствии с инструкцией по использованию пролонгированных форм октреотида лечение начинается с октреотида короткого действия. Октреотид короткого действия применяется п/к в дозе 100 мкг 3 раза в сутки в течение 2 недель перед назначением пролонгированных форм, затем при удовлетворительной переносимости рекомендуется пролонгированный октреотид длительного действия в дозе 30 мг в/м. В случае прогрессирования на первоначальной дозе дозу пролонгированного октреотида следует повысить до 40–60 мг 1 раз в 28 дней или следует уменьшить интервал между введением аналогов соматостатина до 1 раза в 21–14 дней (табл. 3). Для ланреотида рекомендуемая доза составляет 120 мг п/к каждые 4 недели, при прогрессировании возможно уменьшение интервала между введениями до 3–2 недель или эскалация дозы до 180 мг при наличии дозировки 60 мг или 90 мг. Данное лечение проводится до прогрессирования или непереносимой токсичности. При прогрессировании заболевания дозу аналогов соматостатина необходимо увеличить либо сократить интервалы между введениями. В случае использования комбинированного режима лечения второй компонент комбинированной терапии (таргетный препарат, цитостатик, ИФН- α) следует отменить и заменить на другое лечение. После завершения курса комбинированного

лекарственного лечения, а также при монотерапии лечение аналогами соматостатина продолжают длительно. При непереносимости какого-либо препарата или прогрессировании опухолевого процесса один препарат может быть заменен на другой (октреотид на ланреотид и наоборот).

Таблица 3. Рекомендуемые режимы применения аналогов соматостатина при нейроэндокринных опухолях лёгких и тимуса

Препарат	Режим применения
Октреотид	100 мкг 3 раза/сут. п/к в течение 2 нед., далее — переход на пролонгированные формы
Октреотид пролонгированный (депо, лонг)	30 мг в/м 1 раз в 28 дней
Ланреотид пролонгированного действия	120 мг п/к 1 раз в 28 дней

3.1.1.2. Гормонотерапия при НЭР

Аналоги соматостатина пролонгированного действия при нейроэндокринных карциномах используются для контроля симптомов или при наличии экспрессии рецепторов соматостатина в опухоли применяются в комбинации с цитостатиками в дозе 20 мг 1 раз в 28 дней в/м для октреотида и 120 мг 1 раз в 28 дней п/к для ланреотида.

3.1.2. Таргетная терапия

3.1.2.1. Таргетная терапия при НЭО G1/G2

Эверолимус является единственным таргетным препаратом, зарегистрированным для лечения высокодифференцированных НЭО лёгких. Препарат может использоваться в качестве антипролиферативной терапии во II–III линиях лечения после прогрессирования на фоне терапии аналогами соматостатина при диссеминированном процессе в комбинации с аналогами соматостатина, а также в I линии лечения при отсутствии рецепторов к соматостатину или невозможности ХТ в монотерапии. Эверолимус используется в дозе 10 мг/сутки ежедневно внутрь до прогрессирования или непереносимой токсичности; при развитии симптомов токсичности может использоваться доза 5 мг/сут. (табл. 4).

Таблица 4. Рекомендуемый режим использования эверолимуса при НЭО лёгких и тимуса

Препарат	Режим применения
Эверолимус	10 мг/сут. внутрь ежедневно длительно

3.1.2.2. Таргетная терапия при НЭР

Применение таргетной терапии при низкодифференцированных НЭО не рекомендовано.

3.1.3. Иммуноterapia

3.1.3.1. Иммуноterapia при НЭО G1/G2

ИФН-α является терапией II линии при высокодифференцированных НЭО. ИФН-α рекомендуется использовать как дополнение к терапии аналогами соматостатина при недостаточном контроле симптомов функционирующих опухолей. Кроме того, ИФН-α может использоваться в качестве терапии I линии при отсутствии экспрессии рецепторов соматостатина. Рекомендуемая доза ИФН-α составляет 3 млн. МЕ п/к 3 раза в нед. (табл. 5). При непереносимости стандартного режима введения может быть рекомендован пегилированный ИФН-α (50–180 мкг/нед. п/к).

Таблица 5. Рекомендуемый режим использования ИФН-α при НЭО G1/G2 лёгких и тимуса

Препарат	Режим применения
ИФН-α	3 млн. МЕ п/к 3 раза в нед. длительно

3.1.3.2. Иммуноterapia в качестве III и последующих линий при НЭР

Рекомендована только при МРЛ (см. раздел лекарственное лечение МРЛ)

Таблица 6. Рекомендуемые режимы иммунотерапии

Ниволумаб	3 мг/кг в/в каждые 2 нед.
Пембролизумаб	2 мг/кг каждые 3 нед. в/в (суммарная разовая доза не должна превышать 200 мг)

3.1.4. Химиотерапия

Применение ХТ при НЭО лёгких и тимуса G1 в I линии терапии не рекомендуется, за исключением случаев отсутствия эффекта от предшествующего лечения (ГТ, иммуно-терапии, таргетной терапии) или при быстром прогрессировании. При НЭО G2 применение ХТ (± аналоги соматостатина) в I линии рекомендуется при значительной массе опухоли и наличии карциноидного синдрома (табл. 7). При НЭР основным способом лечения является ХТ, предпочтительными режимами I линии являются комбинации ЕР или ЕС (табл. 8). Кроме того, в 2020 г. оригинальный отечественный препарат Араноза (арабинопиранозилметил нитрозомочевина) был зарегистрирован по новому показанию: монотерапия нейроэндокринных опухолей различной локализации. Араноза (арабинопиранозилметил нитрозомочевина) также может использоваться в сочетании с аналогами соматостатина.

Таблица 7. Рекомендуемые режимы химиотерапии при НЭО G2 лёгких и тимуса

Режим	Схема
Араноза (арабинопиранозилметил нитрозомочевина)	500–650 мг/м ² в/в струйно 1–3 дни 1, каждые 3–4 недели
XELOX	Оксалиплатин 130 мг/м ² в/в в 1-й день + капецитабин 2000 мг/м ² внутрь в 1–14-й дни, каждые 3 недели
Капецитабин	Капецитабин 2500 мг/м ² /сут. внутрь в 1–14-й дни, каждые 3 недели
Капецитабин (метрономный режим)	Капецитабин 500 мг внутрь 2–3 раза в сутки ежедневно длительно, до прогрессирования или непереносимой токсичности
ТемСар	Темозоломид 150 мг/м ² /сут. внутрь в 10–14-й дни + капецитабин 2000 мг/м ² /сут. внутрь в 1–14-й дни, каждые 4 недели
ТИ	Темозоломид 150–200 мг/м ² /сут. внутрь в 1–5-й дни + иринотекан 250 мг/м ² в/в в 6-й день, каждые 4 недели
Темозоломид	Темозоломид 150–200 мг/м ² /сут. внутрь в 1–5-й дни, каждые 4 недели
Темозоломид (метрономный режим)	Темозоломид 75 мг/м ² /сут. внутрь, ежедневно длительно, до прогрессирования или непереносимой токсичности
FOLFOX	Оксалиплатин 85 мг/м ² в/в в 1-й день Кальция фолинат 400 мг/м ² в/в в 1-й день 5-фторурацил 400 мг/м ² в/в в 1-й день 5-фторурацил 2400 мг/м ² в/в 46 часов, каждые 2 недели
FOLFIRI	Иринотекан 180 мг/м ² в/в в 1-й день Кальция фолинат 400 мг/м ² в/в в 1-й день 5-фторурацил 400 мг/м ² в/в в 1-й день 5-фторурацил 2400 мг/м ² в/в 46 часов, каждые 2 недели
GEMOX	Оксалиплатин 100 мг/м ² в/в в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни, каждые 3 недели
mGEMOX	Оксалиплатин 85 мг/м ² в/в в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м ² в/в кап 1-й день, каждые 2 недели
Паклитаксел + цисплатин	Паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день + цисплатин 75 мг/м ² в/в кап в 1-й день, каждые 3 недели
Доцетаксел + цисплатин	Доцетаксел 60–75 мг/м ² в/в в 1-й день + цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день, каждые 3 недели
Паклитаксел + карбоплатин	Паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день + карбоплатин AUC 5–6 в/в в 1-й день, каждые 3 недели
Доцетаксел + карбоплатин	Доцетаксел 60–75 мг/м ² в/в в 1-й день + карбоплатин AUC 5–6 в/в в 1-й день, каждые 3 недели

Режим	Схема
Бевацизумаб+ХТ	Бевацизумаб ² 5–7,5 мг/кг в/в в комбинации с ХТ, каждые 2–3 недели

¹ Не более 3,0 г препарата на курс

² Для бевацизумаба не зарегистрировано показание к применению при НЭО. В клинических исследованиях применялся в комбинациях с капецитабином и темозоломидом.

Таблица 8. Рекомендуемые режимы химиотерапии при НЭР лёгких и тимуса

Режимы I линии	
EP	Этопозид 100 мг/м ² в/в в 1–3-й дни+ цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 6 циклов
EC	Этопозид 100 мг/м ² в/в в 1–3-й дни+ карбоплатин AUC 5 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 6 циклов
IP	Иринотекан 65 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни+ цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день, каждые 3 нед., 6 циклов
IC	Иринотекан 65 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни+ карбоплатин AUC 5 в/в в 1-й день, каждые 3 нед., 6 циклов
Режимы II линии	
CAV	Циклофосамид 1000 мг/м ² в/в в 1-й день + доксорубин 50 мг/м ² в/в в 1-й день + винкристин 1,4 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед.
Топотекан (монотерапия)	Топотекан 1,25 мг/м ² в/в (в течение не менее 30 мин.) ежедневно в 1–5-й дни каждые 3 нед. или 3,7–4 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед.
Паклитаксел + карбоплатин	Паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день + карбоплатин AUC 5 в/в в 1-й день каждые 3–4 нед.
Доцетаксел + цисплатин	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день + цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед.
Гемцитабин + цисплатин	Гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й день + цисплатин 70 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед.

3.2. Хирургическое лечение

При операбельном процессе рекомендуется хирургическое лечение. Однозначных рекомендаций относительно нео- и адъювантного лечения при НЭО G1–2 не существует. При G1 неоадъювантное лечение не проводится, при G2, G3 возможно у отдельных больных. Факторами риска являются метастазы в лимфатических узлах, а также повышение биохимических маркеров. Могут обсуждаться аналоги соматостатина, интерфероны, комбинации ХТ, не содержащие цисплатин, в зависимости от индекса Ki67. Решение в этих случаях должно приниматься на мультидисциплинарном консилиуме. При неоперабельных НЭО G1 и G2 хирургический метод лечения используется для уменьшения опухолевой массы (циторедуктивные операции), что особенно актуально при гормонопродуцирующих опухолях и может использоваться последовательно либо совместно с лекарственной

терапии. Другими циторедуктивными методами являются химиоэмболизация, эмболизация и РЧА метастазов в печени. У большинства больных удастся достичь значительного уменьшения проявлений карциноидного синдрома.

3.3. Лучевое лечение

Дистанционная ЛТ проводится с паллиативной (обезболивающей) целью. При локализованных неоперабельных НЭО G2-G3 ЛТ используется в сочетании с ХТ. Сочетанная ХЛТ терапия описана в соответствующем разделе (местно-распространенный мелкоклеточный рак лёгкого).

4. НАБЛЮДЕНИЕ

Задачей наблюдения является раннее выявление прогрессирования заболевания с целью своевременного начала лекарственной терапии или выполнения хирургического лечения при операбельных опухолях (табл. 9).

4.1. Алгоритм наблюдения за больными после операции

- 1-й год — 1 раз в 3 мес.
- 2-й год — 1 раз в 3 мес.
- 3–5-й годы — 1 раз в 6 мес.
- После 5 лет — 1 раз в год

4.2. Объем обследования на этапе наблюдения и во время лечения

- Сбор анамнеза и осмотр; осмотр включает пальпацию лимфоузлов регионарных зон, а также выявление симптомов, подозрительных в отношении отдаленных метастазов и наличия синдромов;
- общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов;
- биохимический анализ крови с определением показателей функции печени, почек, кальция, глюкозы, электролитов (натрий);
- УЗИ органов брюшной полости и малого таза, периферических лимфоузлов;
- R-графия органов грудной клетки;
- КТ/МРТ органов брюшной полости и малого таза с контрастированием — по показаниям;
- КТ органов грудной клетки;
- бронхоскопия — по показаниям;
- радиоизотопное исследование скелета + рентгенография и/или КТ/МРТ зон накопления РФП — по показаниям;

- определение биохимических маркеров: кровь — хромогранин А, серотонин, HCE (G2-G3); АКТГ, кортизол — по показаниям; NTproBNP — при наличии карциноидного синдрома ежегодно, при карциноидной болезни сердца — каждые 6 мес., моча — 5 -ГИУК;
- ЭКГ;
- ЭхоКГ — 1 раз в 6 мес., при наличии карциноидного синдрома;
- скintiграфия с In^{111} (октреоскан) — по показаниям (для G1, G2);
- КТ, МРТ головного мозга — по показаниям.
- ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ — по показаниям (для G2, G3);
- ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-ТОС, DOTA-НОС, DOTA-TATE (DOTA конъюгаты рецепторов соматостатина) — по показаниям (для G1, G2);
- скintiграфия с пентетреодитом и/или $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Тектротидом по показаниям (для G1, G2).

Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при НЭО лёгких и тимуса представлен на рис. 1, 2, 3 и 4.

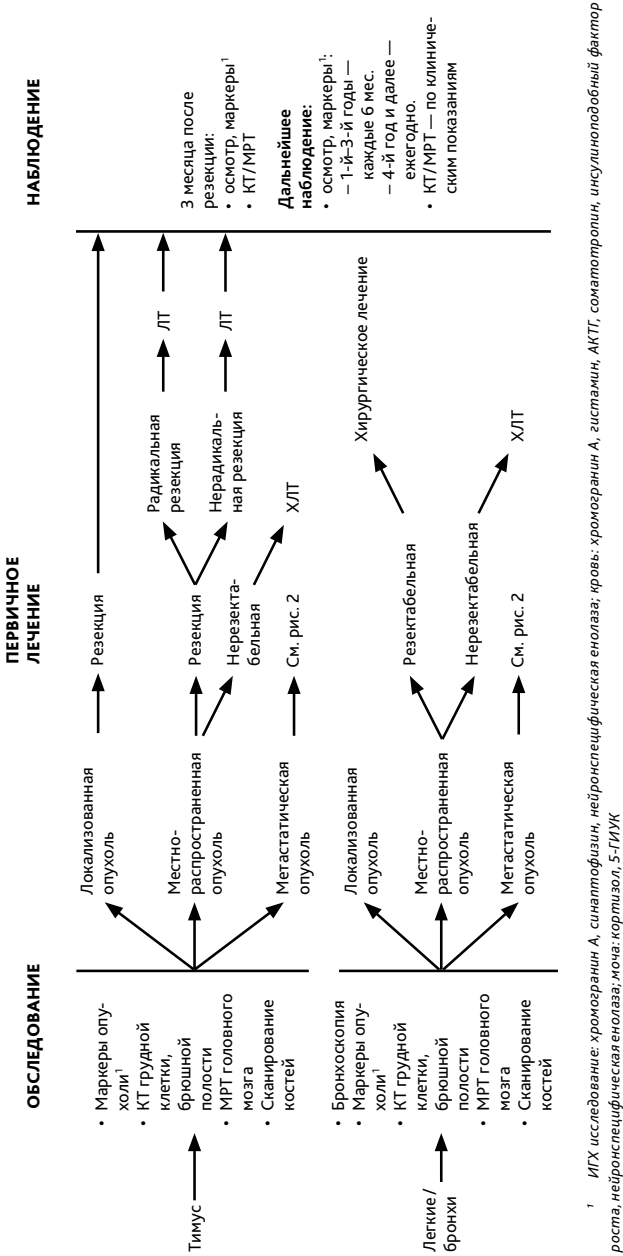
Таблица 9. Рекомендации по наблюдению больных НЭО с учетом локализации, типа и статуса опухоли (в течение всей жизни) (адаптировано по «ENETS Consensus Recommendations for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms follow-up and documentation» 2017 г.)

Локализация	Тип опухоли	Статус опухоли	Сроки наблюдения (мес.)	Биохимические маркеры	Эндоскопия	КТ/МРТ/УЗИ (мес.)	СРС (мес.)	ФДГ-ПЭТ (мес.)
Лёгкие	Типичный карциноид	Резецированная	6–12	ХгА, 5-ГИУК, серотонин	Бронхоскопия, 5–10 лет	6–12	12–36	—
		Резидуальная/МТС	3–6		Бронхоскопия, 5–10 лет	3–6	12–36	12–24
	Атипичный карциноид	Резецированная	3–6	ХгА, 5-ГИУК, серотонин, НСЕ, АКТГ, кортизол, АДГ, гистамин	Бронхоскопия, 1–3 г.	6	12–24	12–24
		Резидуальная/МТС	3		Бронхоскопия, 1–3 г.	3–6	12–24	12–24
	Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома	Резецированная/нерезецированная	2–3	ХгА, НСЕ, 5-ГИУК, Серотонин	Бронхоскопия при наличии симптомов	2–3	12–24	12–24
Тимус	Типичный карциноид	Резецированная/резидуальная/МТС	6–12	ХгА	—	6–12	12–36	12–36
	Атипичный карциноид		3–6	ХгА, НСЕ, АКТГ	—	3–6	12–24	6–24
	Низкодифференцированная нейроэндокринная карцинома	Резецированная/нерезецированная	2–3		—	3–6	12–24	6–24
Пищевод	G1–G2	Резецированная/нерезецированная	3	ХгА	12 мес. или при наличии симптомов	3–6	12–24	—
	G3					2–3	12–24	6–24

Локализация	Тип опухоли	Статус опухоли	Сроки наблюдения (мес.)	Биохимические маркеры	Эндоскопия	КТ/МРТ/УЗИ (мес.)	СРС (мес.)	ФДГ-ПЭТ (мес.)
Желудок	Тип 1, G1-G2	Резецированная/нерезецированная	6-12	Гастрин, ХгА, В12	12 мес. или при наличии симптомов	—	—	—
	Тип 2, G1-G2		2-3	Гастрин, ХгА, В12, ПТГ, Са + 2	6-12 мес. или при наличии симптомов	12	12-24	—
	Тип 3, G1-G3			ХгА		2-6	12-24	12-24
	Гастронома, G1-G2	Резецированная	6-12	Гастрин, ХгА, Са + 2, ПТГ, рН желудочного сока	12 мес. или при наличии симптомов	12	12-24	—
Двенадцатиперстная кишка	Гастронома, G1-G2	Нерезецированная	3-6		6-12 мес. или при наличии симптомов	6-12	—	—
	Другие типы, G1-G2	Резецированная/нерезецированная	3-6	ХгА, соматостатин	12 мес. или при наличии симптомов	6-12	—	—
	G3		3	ХгА		3	12-24	12-24
	Инсулинома, G1-G2	Резецированная	3-6	Инсулин, С-пептид, гликемия, ХгА	—	—	—	—
Поджелудочная железа		Нерезецированная			—	3-6	12	—
	Гастронома, G1-G2	Резецированная	3-6	Гастрин, ХгА, ПП, Са + 2, ПТГ, В12, рН желудочного сока	—	6-12	12-24	—
		Нерезецированная			—	3-6	12-24	—
	Другие функционирующие, G1-G2	Резецированная/нерезецированная	3-6	ХгА, ПП, ВИП, глюкагон, соматостатин, серотонин, 5-ГИУК, АКТГ, кортизол	—	3-6	12-24	—
	Нефункционирующие, G1-G2	Резецированная/нерезецированная	3-6	ХгА, ПП	—	3-6	12-24	—
	G3	Резецированная/нерезецированная	3	ХгА, ПП, ВИП, глюкагон, соматостатин, серотонин, 5-ГИУК, АКТГ, кортизол	—	2-3	12-24	12-24

Локализация	Тип опухоли	Статус опухоли	Сроки наблюдения (мес.)	Биохимические маркеры	Эндоскопия	КТ/МРТ/УЗИ (мес.)	СРС (мес.)	ФДГ-ПЭТ (мес.)
Тонкий кишечник	G1-G2	Резецированная	6-12	ХгА, 5-ГИУК, серотонин	—	6-12	24	—
	G1-G2	Резидуальная/МТС	3-6		—	3-6	12	—
	G3	Резецированная/нерезецированная	3		—	2-3	12-24	12-24
Аппендикс	G1-G2, < 2 см	Резецированная	—	—	—	—	—	—
	G1-G2, > 2 см	Резецированная/нерезецированная	3-6	ХгА, 5-ГИУК, серотонин	—	3-12	24	—
	G3	Резецированная/нерезецированная	3	—	—	2-3	12-24	12-24
Ободочная кишка	G1-G2	Резецированная	6-12	ХгА, 5-ГИУК, серотонин	12-24 мес.	6-12	24	—
	G1-G2	Резидуальная/МТС	3-6		При наличии симптомов	3-6	12	—
	G3	Резецированная/нерезецированная	3		—	2-3	12-24	12-24
Прямая кишка	G1-G2, < 1 см	Резецированная	12	ХгА	При наличии симптомов	—	—	—
	G1-G2, 1-2 см	—	—	—	12 мес. или при наличии симптомов	3-12	12-24	—
	G1-G2, > 2 см	—	3-12	—	6-12 мес. или при наличии симптомов	3-12	12-24	—
МТС из НПО	G1-G2	Резецированные	3-6	ХгА, 5-ГИУК, серотонин	—	3-6	12	—
	G3	МТС	3		—	3	12	12-24
	—	—	—		—	—	—	—

Сокращения: СРС — скрининграфия рецепторов к соматостатину, ХгА — хромогранин А, 5-ГИУК — 5-гаммаиндолуксусная кислота, НСЕ — нейронспецифическая енолаза, АКГП — адrenoкoртикoтропный гормон, АДГ — антидиуретический гормон, ППГ — паратиреоидный гормон, ПП — панкреатический полипептид, ВИП — вазоинтестинальный пептид, МТС — метастазы.



¹ ИГХ исследование: хромогранин А, синатофинин, нейронспецифическая енолаза; кровь: хромогранин А, гистамин, АКТГ, соматотропин, инсулиноподобный фактор роста, нейронспецифическая енолаза; моча: кортизол, 5-ТИУ

Рисунок 1. Рекомендуемый алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при первичных нейроэндокринных опухолях лёгких и тимуса.

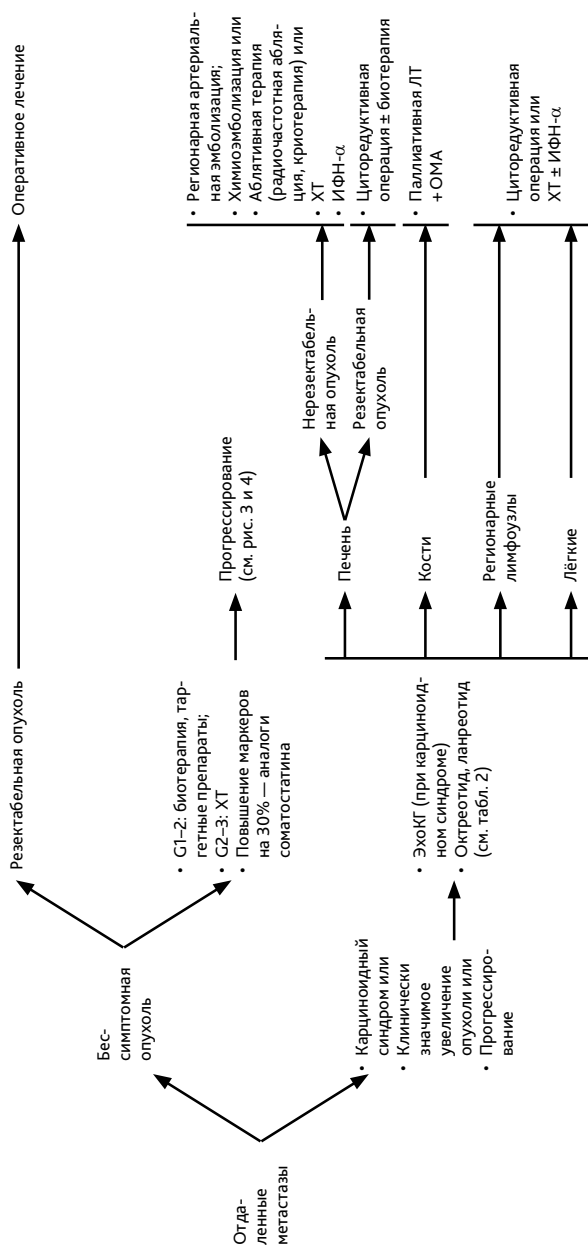


Рисунок 2. Рекомендуемый алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при метастатических и рецидивных нейроэндокринных опухолях лёгких и тимуса.

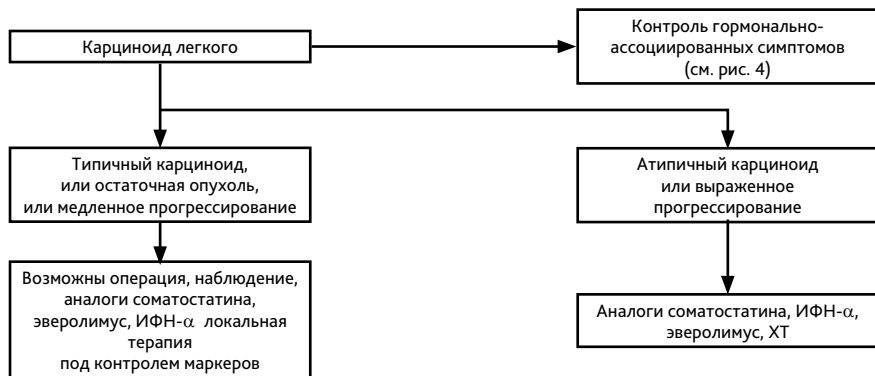


Рисунок 3. Рекомендуемый алгоритм лечения типичного и атипичного карциноидов лёгкого.

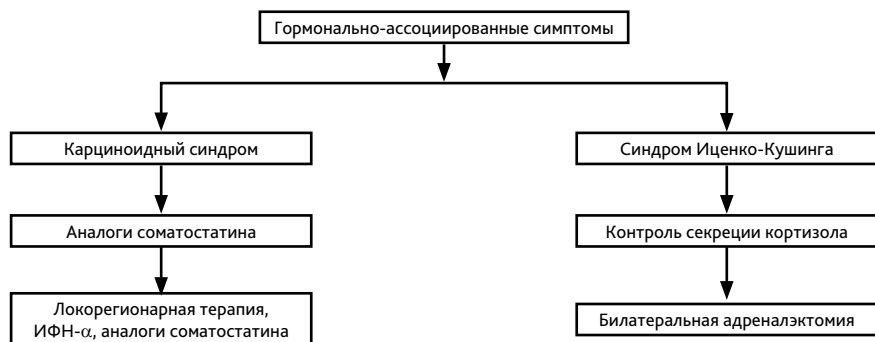


Рисунок 4. Рекомендуемый алгоритм контроля симптомов при типичном и атипичном карциноидах лёгкого

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-06

Цитирование: Болотина Л.В., Владимирова Л.Ю., Деньгина Н.В., Новик А.В., Романов И.С. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей головы и шеи. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11). 06

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Коллектив авторов: Болотина Л.В., Владимирова Л.Ю., Деньгина Н.В., Новик А.В., Романов И.С.

Ключевые слова: опухоли головы и шеи, плоскоклеточный рак, рак носоглотки, рак щитовидной железы, химиотерапия, лучевая терапия

К опухолям головы и шеи (ОГШ) относят рак полости рта, различных отделов глотки и гортани и околоносовых пазух. В силу анатомического расположения часть таких опухолей распространяется на структуры основания черепа с инвазией как костных структур, так и оболочек, и реже — вещества головного мозга. Факторами риска развития этих опухолей являются употребление табака, алкоголя, а также инфицирование ВПЧ 16-го типа и вирусом Эпштейн–Барра для рака носоглотки.

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Классификация TNM опухолей головы и шеи имеет свои особенности, связанные с объединением в единую локализацию опухолей нескольких анатомических областей и различных типов. При стадировании заболевания должна быть использована обновленная классификация TNM (8-е издание, 2018 г.), которая имеет ряд отличий от предыдущего 7 издания 2010 г. Три основных изменения в стадировании включают добавление глубины инвазии для опухолей полости рта, внедрение патоморфологической и клинической системы стадирования для опухолей орофарингеальной зоны высокого риска, ассоциированных с папилломовирусной инфекцией (ВПЧ+), и учет выхода опухоли за пределы капсулы лимфоузла при ВПЧ-негативных опухолях орофарингеальной зоны высокого риска и плоскоклеточном раке головы и шеи других локализаций, за исключением рака носоглотки.

Градация категории Т различается для отдельных анатомических структур и описывает взаимоотношения опухоли с прилежащими тканями и органами. Категория N определяется для всех ОГШ единообразно, за исключением опухолей носоглотки и щитовидной железы. Поражение лимфатических узлов надключичной области при раке носоглотки относят к категории N3.

Регионарными лимфатическими узлами для опухолей щитовидной железы являются лимфатические узлы шеи и лимфатические узлы верхнего средостения. В последней версии TNM классификации произведено разделение опухолей ротоглотки на p16-позитивные и p16-негативные. При T1–2N0–1M0 p16-позитивных опухолей устанавливается I стадия; при распространенности T1–2N2M0 и T3N0–2 диагностируется II стадия, а при T1–3N3M0 и T4N0–3M0 — III стадия. Для p16-позитивных опухолей IV стадия заболевания устанавливается только при наличии отдаленных метастазов. Категория M для всех ОГШ определяется единообразно; IV стадия для всех локализаций (за исключением p16-позитивных опухолей ротоглотки) подразделяется на IVA, IVB, IVC. Наличие отдаленных метастазов соответствует IVC стадии процесса, за исключением папиллярной и фолликулярной карциномы щитовидной железы.

Дополнительные особенности стадирования предусмотрены для карциномы щитовидной железы, при которой помимо размеров опухоли и состояния лимфатических узлов учитывается морфологическая структура опухоли и возраст пациента. Так при папиллярной и фолликулярной карциноме щитовидной железы у пациентов младше 55 лет без отдаленных метастазов устанавливается I стадия, а при их наличии — II стадия. Все анапластические карциномы щитовидной железы относят к IV стадии. Категория T включает в себя только символы T4a и T4b.

2. ДИАГНОСТИКА

Диагноз основывается на данных осмотра, результатах инструментальных методов обследования и патоморфологическом заключении. Первичное обследование должно быть проведено до всех видов лечебных воздействий и включает в себя:

- сбор анамнеза и осмотр хирурга, специализирующегося в области лечения опухолей головы и шеи;
- общий анализ крови с определением формулы (количество лимфоцитов позволяет оценить нутритивный статус);
- биохимический анализ крови с определением показателей функции печени, почек, уровня общего белка и альбумина (два последних показателя позволяют оценить нутритивный статус);
- эндоскопическое исследование верхних дыхательно-пищеварительных путей;
- УЗИ шейных лимфатических узлов и печени;
- КТ/МРТ головы и шеи (предпочтительно выполнять КТ с контрастированием магистральных сосудов, а не МРТ, так как изображение при МРТ чаще искажается при данной локализации опухоли);
- R-графия/КТ органов грудной клетки;
- ЭГДС;
- биопсия опухоли и тонкоигольная аспирационная биопсия измененных лимфатических узлов;
- гистологическое исследование (90% опухолей представляют собой плоскоклеточный рак);
- определение ВПЧ или p16 при раке полости рта, ротоглотки и гортаноглотки;

- определение вирусной нагрузки вируса Эпштейн–Барра в плазме или мембранного белка LMP1 в образце опухолевой ткани при раке носоглотки;
- определение уровня экспрессии PD-L1;
- при железистом раке у больных с метастатическим процессом или обширным нерезектабельным местным рецидивом — определение экспрессии HER2;
- при секреторных аденокарциномах слюнных желез у больных с метастатическим процессом или обширным нерезектабельным местным рецидивом при возможности — определение мутаций в генах NTRK (gene fusion);
- при железистом раке у больных с метастатическим процессом или обширным нерезектабельным местным рецидивом — определение экспрессии рецепторов андрогенов;
- при железистом раке у больных с метастатическим процессом или обширным нерезектабельным местным рецидивом при возможности — определение MSI;
- при высокодифференцированном и медуллярном раке щитовидной железы при возможности — определение RET-мутаций;
- при анапластическом раке щитовидной железы при возможности — определение BRAF-мутации.

3. ЛЕЧЕНИЕ

Несмотря на визуальную локализацию большинства ОГШ, а также характерные первые симптомы заболевания, более 50% больных на момент установления диагноза не подлежат радикальному хирургическому лечению. Особое место среди ОГШ занимает рак носоглотки, который имеет особенности течения и отличается высокой чувствительностью к консервативным методам лечения (ЛТ и ХТ). Его лечение рассмотрено в разделе 3.5.

К плоскоклеточному раку, не подлежащему локальным методам лечения, относят некоторые опухоли, имеющие на момент диагностики обширную местную распространенность T4b (M0), нерезектабельный массив пораженных лимфоузлов, обычно N3, отдаленные метастазы (M1), рецидивный/продолженный рост опухоли после ранее проведенного лечения. Для некоторых клинических ситуаций при впервые установленном местно-распространенном, но нерезектабельном процессе лечебной целью может являться излечение. Для рецидивных опухолей радикальное лечение может быть основной целью в случае возможности хирургического или лучевого лечения, а для пациентов, которым не могут быть предложены локальные методы, целью является паллиативная помощь. Для больных с метастатическим процессом основная цель терапии — паллиативная или симптоматическая для улучшения качества жизни. Варианты лечения зависят от общего функционального статуса — пациентам в удовлетворительном общем состоянии могут быть предложены разнообразные лечебные опции в отличие от больных с функциональным статусом по ECOG > 2 баллов. Методы локального лечения (операция, ЛТ, различные аблативные методики) могут быть рассмотрены в индивидуальном порядке при наличии олигометастазов.

3.1. Резектабельные опухоли

Стандартным подходом является хирургическое лечение с последующей ЛТ или ХЛТ (при высоком риске прогрессирования). В случае изначально резектабельных опухолей ряда локализаций (губа, слизистая оболочка щеки и дна полости рта, подвижная часть языка, альвеолярные отростки верхней и нижней челюстей, ретромолярное пространство, твердое небо, околоносовые пазухи) предпочтительно начать лечение с радикальной операции с удалением первичной опухоли и ипсилатеральной либо билатеральной шейной лимфодиссекцией, а затем рассмотреть необходимость адъювантного лучевого или химиолучевого лечения (при наличии факторов неблагоприятного прогноза, см. ниже). Для опухолей, располагающихся в области основания черепа и/или сопровождающихся инвазией структур основания черепа и интракраниальных анатомических образований, решение об объеме хирургического вмешательства рекомендовано принимать на консилиуме с участием нейрохирургов. Для реализации комбинированного лечения оптимальный срок начала лучевой/химиолучевой терапии не должен превышать 6 нед. после операции. Факторами риска рецидива, требующими применения адъювантного химиолучевого лечения, для этой группы опухолей, являются экстракапсулярное распространение метастатического процесса, позитивные края резекции, лимфоваскулярная инвазия, pT3 или pT4, pN2 или pN3, глубина инвазии > 1 см для опухолей полости рта. При локализации первичной опухоли в ротоглотке (корень языка, задняя стенка глотки, небные миндалины, мягкое небо) T1–2N0–1 целесообразно проведение лучевой или одновременной химиолучевой терапии. В отдельных случаях возможно проведение хирургического лечения на первом этапе с последующей лучевой или химиолучевой терапией. При раке ротоглотки, соответствующей по степени распространенности T3–T4N0–1 и ТлюбаяN2–3, особенно при p16-позитивных типах, у больных с хорошим функциональным статусом лечение предпочтительно начинать с индукционной ХТ с последующей ХЛТ. В случае невозможности проведения индукционной ХТ лечение должно быть начато с ХЛТ.

При опухолевых процессах гортани и гортаноглотки целесообразно начать лечение с лучевой/химиолучевой терапии. При раке гортани с распространенностью опухоли T1–2N0 хирургическое органосохраняющее лечение может рассматриваться как альтернатива ЛТ. Неoadъювантная (индукционная) ХТ (с последующей ХЛТ или хирургическим лечением) может применяться при локальных и местно-распространенных опухолях, соответствующих T2–4aNлюбое, в случае если основной целью лечения является сохранение гортани у больных в хорошем функциональном статусе при отсутствии стеноза гортани. Индукционная ХТ может также назначаться больным с меньшей распространенностью опухоли (T3N0–1), у которых невозможно выполнение органосохраняющей операции на первом этапе, а проведение ХЛТ представляется недостаточным (табл. 1). Решение вопроса о применении трехмодального подхода (индукционная ХТ, ХЛТ/операция) принимается мультидисциплинарной командой до начала лечения. Такой подход может быть реализован в специализированных центрах, которые имеют в своей структуре все необходимые отделения, специалисты которых задействованы в проведении каждого из этапов лечения. Основная цель — сохранение органа (гортани) при отсутствии риска ухудшения онкологических результатов. Проведение предоперационной ХЛТ/ЛТ при резектабельных опухолях не показано.

Таблица 1. Рекомендуемый режим индукционной химиотерапии опухолей головы и шеи¹

Название режима	Схема проведения
DCF (TPF ²)	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день + цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день + 5-фторурацил 1000 мг/м ² /сут. в/в 96-часовая инфузия в 1–4-й дни, каждые 3 нед., 3 цикла

¹ Индукционная ХТ рекомендована только для пациентов в хорошем функциональном состоянии (ECOG 0–1).

² Возможная аббревиатура в литературе.

3.2. Нерезектабельные местно-распространенные опухоли

Стандартным лечебным подходом при плоскоклеточном раке головы и шеи является одновременная ХЛТ. Стандартной схемой ХЛТ является введение цисплатина 100 мг/м² каждые 3 нед. в процессе ЛТ. Модификация режима с введением цисплатина в дозе 40 мг/м² еженедельно (в сочетании с ЛТ) позволяет снизить токсичность, но при этом ухудшает общую продолжительность жизни (данная схема введения цисплатина рекомендована к использованию только при раке носоглотки). Применение карбоплатина AUC 1,5–2,0 еженедельно в процессе ЛТ рекомендуется только при противопоказаниях к лечению цисплатином или после индукционной ХТ по схеме DCF. Еще одним вариантом ХЛТ терапии может быть использование двухкомпонентного режима цитостатиков: карбоплатин 70 мг/м² и 5-фторурацил 600 мг/м² в 1–4-й дни каждые 3 нед. Однако такая методика ХЛТ сопряжена с высокой частотой токсических реакций, среди которых преобладают мукозиты. Альтернативным вариантом может быть одновременное с ЛТ назначение цетуксимаба (400 мг/м² — за неделю до начала ЛТ, далее — по 250 мг/м² еженедельно в процессе ЛТ), что обеспечивает увеличение общей продолжительности жизни и улучшает локорегионарный контроль в сравнении с ЛТ, но не увеличивает токсичность. По данным последних исследований такой вариант одновременного лечения является равноценной заменой ЛТ с одновременным введением цисплатина или карбоплатина в схемах последовательной ХЛТ после индукционной ХТ. Однако замена цисплатина на цетуксимаб должна производиться только при наличии противопоказаний к применению цисплатина, а также после индукционной полихимиотерапии с использованием цисплатина. Рекомендуемый алгоритм лечения резектабельных и местнораспространенных опухолей головы и шеи представлен на рис. 1.

3.3. Рецидивы

При резектабельном рецидиве рекомендуется хирургическое лечение. При нерезектабельном процессе и в случае, если пациент ранее не получал ЛТ, в зависимости от общего состояния рекомендуется ХЛТ. Для пациентов с рецидивами, которые не подлежат хирургическому лечению или ЛТ, рекомендуется лечение, аналогичное тому, которое проводят при метастатическом процессе. При возможности целесообразно включение пациента в клинические исследования.

3.4. Метастатический процесс

При невозможности проведения локальной терапии (ЛТ уже проводилась, а хирургическое вмешательство не показано в связи с местной распространенностью процесса или наличием отдаленных метастазов) назначается паллиативная ХТ. Возможность повторного проведения ЛТ при рецидиве заболевания может рассматриваться у ограниченной категории больных с учетом ранее подведенных доз, общего состояния, осложнений заболевания.

3.4.1. Плоскоклеточный рак

Схемы ХТ, рекомендуемые для лечения плоскоклеточного рака головы и шеи, представлены в табл. 2. При прогрессировании (рецидиве или метастатическом процессе) во время или после предшествующей терапии на основе препаратов платины больных в удовлетворительном общем состоянии (ECOG 0–1) необходимо рассмотреть вопрос о назначении МКА, блокирующих рецептор PD1. Несмотря на то, что использование анти-PD1 препаратов при ОГШ по регистрационным показаниям не имеет ограничений в зависимости от уровня экспрессии лиганда, заранее запланированный исследовательский анализ при назначении ниволумаба выявил достоверный выигрыш в общей выживаемости у больных с экспрессией PD-L1≥1%. При PD-L1<1% преимущества в отношении общей выживаемости отмечено не было. Аналогичная зависимость была обнаружена в исследовании при терапии пембролизумабом. Предшествующая терапия цетуксимабом не снижает эффективность ниволумаба и пембролизумаба. Среди других противоопухолевых препаратов могут быть использованы любые, не применявшиеся ранее. Некоторое преимущество более выражено в отношении частоты объективного ответа при применении препаратов таксанового ряда. Частота объективных эффектов при монотерапии колеблется от 15% до 35%. Платино-содержащий дуплет (цисплатин + 5-фторурацил) в сравнении с монотерапией демонстрирует более высокую частоту объективных эффектов при сопоставимой общей выживаемости, но при большей токсичности (табл. 2).

Таблица 2. Рекомендуемые режимы химиотерапии плоскоклеточного рака головы и шеи

Название режима	Схема проведения
PF+ Cet	Цисплатин 75–100 мг/м ² в/в в 1-й день + 5-фторурацил 1000 мг/м ² /сут. в/в 96-часовая инфузия в 1–4-й дни, каждые 3 нед. + цетуксимаб 400 мг/м ² (нагрузочная доза), далее — 250 мг/м ² в/в еженедельно. После 6 циклов ХТ в случае отсутствия прогрессирования рекомендовано продолжить поддерживающую терапию цетуксимабом 250 мг/м ² в/в еженедельно
DC+ Cet	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день + цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день, каждые 3 нед. + цетуксимаб 400 мг/м ² (нагрузочная доза) в/в, далее — 250 мг/м ² в/в еженедельно. После завершения 4 циклов ХТ в случае отсутствия прогрессирования рекомендовано продолжить поддерживающую терапию цетуксимабом 500 мг/м ² в/в 1 раз в 2 недели
Цисплатин + Cet	Цисплатин 75–100 мг/м ² 1 раз в 3 недели+ цетуксимаб 400 мг/м ² (нагрузочная доза) в/в, далее — 250 мг/м ² в/в еженедельно

Pacli + Carbo + Cet	Паклитаксел 100 мг/м ² в/в + карбоплатин AUC 2,5 в/в в 1-й и 8-й дни + цетуксимаб 400 мг/м ² в/в (2-часовая инфузия) в 1-й день 1-го цикла (нагрузочная доза), далее — 250 мг/м ² в/в (1-часовая инфузия) в 8-й и 15-й дни 1-го цикла и 1-й день последующих циклов. Длительность цикла 21 день. После завершения 6 циклов ХТ в случае отсутствия прогрессирования рекомендовано продолжить поддерживающую терапию цетуксимабом 250 мг/м ² в/в еженедельно
Pacli + Carbo + Cet ¹	Паклитаксел 80 мг/м ² в/в еженедельно + карбоплатин AUC 2,0 в/в еженедельно + цетуксимаб 400 мг/м ² в/в (2-часовая инфузия) в 1-й день 1-го цикла, далее — 250 мг/м ² в/в еженедельно. После завершения ХТ в случае отсутствия прогрессирования рекомендовано продолжить поддерживающую терапию цетуксимабом 250 мг/м ² в/в еженедельно. Количество введений цитостатиков определяется индивидуально
PF ²	Цисплатин 75–100 мг/м ² в/в в 1-й день + 5-фторурацил 1000 мг/м ² /сут. в/в 96-часовая инфузия в 1–4-й дни, каждые 3 нед.
	Карбоплатин AUC- 5 в/в в 1-й день + 5-фторурацил 1000 мг/м ² в/в 96-часовая инфузия в 1–4-й дни, каждые 3 нед.
Pacli + Carbo ²	Паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день + карбоплатин AUC- 5–6 в/в в 1-й день каждые 3 нед.
	Паклитаксел 60–80 мг/м ² в/в еженедельно + карбоплатин AUC- 2 в/в еженедельно до прогрессирования или неприемлемой токсичности
DC ²	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день + цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день, каждые 3 нед.
Ниволумаб ³	Ниволумаб 3 мг/кг в/в 1 раз в 2 нед. или 240 мг 1 раз в 2 нед. или 480 мг 1 раз в 4 нед. 60-минутная инфузия (первое введение), далее — 30-минутная инфузия до прогрессирования или неприемлемой токсичности, но не более 2 лет
Пембролизумаб ³	Пембролизумаб 200 мг в/в 1 раз в 3 нед. (30-минутная инфузия) или 400 мг 1 раз в 6 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности, но не более 2 лет
PF + Пембролизумаб ⁴	Пембролизумаб 200 мг + карбоплатин AUC 5 или цисплатин 100 мг/м ² + 5-ФУ 1000 мг/м ² 1–4 дни 1 раз в 3 недели (6 циклов), далее пембролизумаб 200 мг 1 раз в 3 недели или 400 мг 1 раз в 6 нед. Максимум — до 35 введений в целом
Моноterapia для пациентов в общем состоянии по ECOG > 2 баллов	
	Цисплатин 60–70 мг/м ² в/в 1 раз в 3 нед.
	Карбоплатин AUC 5–6 в/в 1 раз в 3 нед. или карбоплатин AUC 2 в/в еженедельно
	Паклитаксел 175 мг/м ² в/в 1 раз в 3 нед. или паклитаксел 80 мг/м ² в/в еженедельно
	Доцетаксел 70–75 мг/м ² в/в 1 раз в 3 нед.
	Капецитабин 2000 мг/м ² внутрь в 2 приема в 1–4-й дни, перерыв 1 неделя или 2000 мг/сут. внутрь ежедневно в метрономном режиме
	Метотрексат 40 мг/м ² в/в еженедельно
	Цетуксимаб 400 мг/м ² в/в (2-часовая инфузия) в 1-й день 1-го курса, далее — 250 мг/м ² в/в еженедельно

¹ Для пациентов в общем состоянии по ECOG 2 балла.

² Неоптимальные режимы лечения; возможны к применению только в случае абсолютных противопоказаний к назначению анти-EGFR МКА.

³ В качестве 1 линии при наличии экспрессии PD-L1 (CPS > 1). Максимальная эффективность отмечена при CPS > 20. При прогрессировании на фоне или после ХТ, включающей препараты платины, рекомендуемая длительность применения соответствует дизайну регистрационных исследований.

⁴ В качестве 1 линии независимо от уровня экспрессии PD-L1.

Для особых морфологических типов, встречающихся при опухолях околоносовых пазух (мелкоклеточный, сино-назальный нейрозндокринный, сино-назальный недифференцированный, эстезионейробластома), могут использоваться комбинации цисплатин/карбоплатин + этопозид или циклофосамид + доксорубин + винкристин.

Рекомендуемый алгоритм лечения рецидива плоскоклеточного рака головы и шеи представлен на рис. 2. Лечение рака носоглотки представлено в разделе 3.5.

3.4.2. Железистый рак

Железистый рак головы и шеи составляет не более 5–10% всех ОГШ. Злокачественные опухоли слюнных желез развиваются в больших слюнных железах (околоушных, поднижнечелюстных, подъязычных) или в малых слюнных железах, которые располагаются в различных местах дыхательного и пищеварительного трактов. Эти опухоли могут иметь различную гистологическую структуру, включая мукоэпидермоидный рак, ацинарную аденокарциному, аденокистозную карциному, злокачественные миоэпителиальные опухоли. При данном морфологическом варианте сохраняется принцип приоритета хирургического вмешательства при резектабельных процессах. Однако, в связи с большой агрессивностью железистых раков, ХТ, несмотря на невысокую эффективность, часто применяется как один из этапов лечения нерезектабельных опухолей (табл. 3). Рекомендуемый алгоритм лечения железистого рака головы и шеи представлен на рис. 3. При метастатическом процессе или обширном нерезектабельном местном рецидиве целесообразно исследование экспрессии HER2. При наличии экспрессии возможно рассмотреть на врачебной комиссии вопрос о назначении трастузумаба в сочетании с таксан-содержащей ХТ. Значимое число метастатических форм опухолей слюнных желез имеют позитивную экспрессию рецепторов андрогенов. При наличии экспрессии возможно рассмотреть на врачебной комиссии вопрос о назначении антиандрогенов (например, бикалутамида). У пациентов с наличием мутаций в генах NTRK и наличием отдаленных метастазов отмечен высокий объективный ответ (75–100%) на терапию ингибиторами тирозинкиназ, которые пока доступны в РФ к применению только в рамках программ расширенного доступа. Имеются сведения об эффективности ленватиниба при аденокистозном раке. В связи с недостаточностью лечебных опций может быть рассмотрено назначение ленватиниба при нерезектабельном рецидиве или метастатическом аденокистозном раке по решению врачебной комиссии.

Таблица 3. Рекомендуемые режимы терапии железистого рака головы и шеи

Доксорубин ¹ 60 мг/м ² в/в в 1-й день + цисплатин 40 мг/м ² в/в в 1-й день, каждые 3 нед.
Доксорубин ¹ 30 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни + цисплатин 50 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни, каждые 3 нед.
Паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день + карбоплатин AUC- 5–6 в/в в 1-й день, каждые 3 нед.
Паклитаксел 60–80 мг/м ² в/в ежедневно + карбоплатин AUC- 2 в/в ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности
Доксорубин ¹ 50 мг/м ² в/в в 1-й день + блеомицин 15 мг в/в в 1-й день + цисплатин 20 мг/м ² в/в в 1-й день, каждые 3 нед.

Доксорубицин ¹ 60 мг/м ² в/в в 1-й день + блеомицин 10 мг в/в в 1–5-й дни + винкристин 1,4 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни, каждые 3 нед.
Цисплатин 50 мг/м ² в/в + доксорубицин 50 мг/м ² в/в + циклофосфамид 500 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 4 нед.
Цисплатин 80 мг/м ² в/в + винорелбин 25 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед. ²
Пембролизумаб 200 мг в/в 1 раз в 3 нед. ³

¹ Кумулятивная доза доксорубицина не должна превышать 450–500 мг/м²

² Данный режим может быть назначен при ацинарных аденокарциномах головы и шеи по решению врачебной комиссии.

³ При опухолях с MSI-H/dMMR.

3.5. Рак носоглотки

Хирургический метод рекомендуется только с целью выполнения лимфодиссекции при поражении лимфатических узлов после реализации всего объема консервативного лечения. Проведение ЛТ рекомендовано при распространенности опухоли T1N0M0. При опухолях, соответствующих T1N1–3, T2–4Nлюбая, начало лечения возможно с проведения ХЛТ с последующей адъювантной ХТ с включением цисплатина (2–3 цикла PF) или индукционной ХТ с последующей ХЛТ с еженедельным введением цисплатина или карбоплатина (в случае невозможности использования цисплатина) (табл. 4). В 2019 г. опубликованы результаты международного рандомизированного исследования, продемонстрировавшие преимущество индукционной ХТ у больных раком носоглотки T3–4N+ в отношении 3-летней безрецидивной и общей выживаемости.

Таблица 4. Рекомендуемый режим одновременной химиолучевой терапии рака носоглотки

Вид воздействия	Режим
Химиотерапия	Цисплатин 100 мг/м ² в/в в 1-й, 22-й и 43-й дни
	Цисплатин 40 мг/м ² или карбоплатин AUC 2 в/в еженедельно, до 7 введений или карбоплатин AUC 2 после индукционной ХТ
Лучевая терапия	РОД 2,0 Гр, СОД 68–72 Гр — на видимый объем опухоли, 56–60 Гр — на зоны высокого риска, 50–54 Гр — на зоны низкого риска

При метастатическом раке носоглотки или обширном распространении, в том числе при наличии интракраниального роста, не позволяющего применить ЛТ, используется ХТ (табл. 5). При достижении эффекта в результате ХТ целесообразно повторно рассмотреть вопрос о ХЛТ или ЛТ на втором этапе на зону первичной опухоли и шейных лимфатических узлов. При рецидиве заболевания рекомендуется использование режимов, не применявшихся ранее. Возврат к ранее использованному режиму возможен при длительном безрецидивном периоде и отсутствии токсичности.

Таблица 5. Рекомендуемые режимы терапии рака носоглотки

Название режима	Схема проведения
Индукционная химиотерапия	
DCF	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день + цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день + 5-фторурацил 1000 мг/м ² /сут. в/в 96-часовая инфузия в 1–4-й дни, каждые 3 нед.
Epi + Pacli + Cis	Эпирубицин 75 мг/м ² в/в в 1-й день + паклитаксел 175 мг/м ² в/в 3-часовая инфузия в 1-й день + цисплатин 75 мг/м ² в/в во 2-й день каждые 3 нед.
GemCis	Гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни + цисплатин 80 мг/м ² в/в в 1-й день, каждые 3 нед.
Другие режимы	
PF	Цисплатин 100 мг/м ² в/в в 1-й день + 5-фторурацил 1000 мг/м ² /сут. в/в 96-часовая инфузия в 1–4-й дни, каждые 3 нед., 6–8 циклов
Pacli + Carbo	Паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день + карбоплатин AUC- 5–6 в/в в 1-й день, каждые 3 нед., 6–8 циклов
DC	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день + цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день, каждые 3 нед., 6–8 циклов
Пембролизумаб ¹	Пембролизумаб 200 мг в/в (30-минутная инфузия) 1 раз в 3 нед. или 400 мг 1 раз в 6 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности, но не более 2 лет.

¹ При прогрессировании на фоне или после ХТ, включающей препараты платины, при наличии экспрессии PD-L1 (по решению врачебной комиссии).

При прогрессировании могут назначаться цитостатики, не использовавшиеся ранее и указанные в табл. 2, в режиме монотерапии.

Рекомендуемый алгоритм лечения рака носоглотки представлен на рис. 4. При метастатическом поражении лимфоузлов шеи без выявленного первичного очага (после исчерпывающего поиска в объеме фиброскопии носо-, рото-, гортаноглотки, гортани, ПЭТ/КТ) при плоскоклеточном раке рекомендовано исследование наличия ВПЧ (или проведение ИГХ с определением p16) и вируса Эпштейн–Барра. Выявление ВПЧ предполагает последующее лечение согласно алгоритму лечения рака ротоглотки. При выявлении вируса Эпштейн–Барра лечение проводится согласно принципам лечения рака носоглотки. При p16-позитивных лимфоузлах, соответствующих распространенности N2, при общем удовлетворительном состоянии пациента лечение может быть начато с индукционной ХТ. В остальных случаях рассматривается выполнение шейной лимфодиссекции с последующей лучевой/химиолучевой терапией. При аденокарциноме выполняется шейная лимфодиссекция с последующей ЛТ при наличии показаний.

3.6. Рак щитовидной железы

Основным методом лечения рака щитовидной железы является хирургический. В зависимости от стадии заболевания при папиллярном и фолликулярном раке дополнительно решается вопрос о проведении диагностики/лечения радиоактивным йодом. Радиойод-

терапия (радиоактивным йодом¹³¹) является основным методом лечения больных высокодифференцированным раком щитовидной железы с отдаленными метастазами, позволяя у 90% больных достичь 10-летней выживаемости без прогрессирования. Однако у 25–66% больных высокодифференцированным раком щитовидной железы с отдаленными метастазами имеется первичная или развившаяся в процессе лечения частичная или полная резистентность к терапии радиоактивным йодом¹³¹, 10-летняя выживаемость в этой подгруппе составляет около 10%.

Под высокодифференцированным раком щитовидной железы, резистентным к терапии радиоактивным йодом, понимается присутствие опухолевого очага, который не накапливает радиоактивный йод при радиоактивном сканировании, выполненном на фоне обедненной йодом диеты и адекватного уровня ТТГ либо на фоне стимуляции рекомбинантным человеческим ТТГ. В настоящее время в Российской Федерации приняты следующие критерии рефрактерности к радиойодтерапии высокодифференцированного рака щитовидной железы, которые совпадают с рекомендациями Американской и Европейской тиреоидологических ассоциаций:

- наличие ≥ 1 очага высокодифференцированного рака щитовидной железы, не подлежащего хирургическому удалению, визуализируемого на КТ/МРТ/¹⁸F-ФДГ-ПЭТ, не накапливающего терапевтическую активность радиоактивного йода при условии адекватно выполненной радиойодтерапии и постлечебной сцинтиграфии всего тела, желательны с использованием однофотонной эмиссионной КТ/КТ;
- доказанное согласно системе RECIST 1.1 прогрессирование опухолевого процесса через ≤ 12 мес. на фоне радиойодтерапии активностями не менее 3,7 Гбк при условии полноценной абляции остатка щитовидной железы;
- отсутствие регрессии очагов опухоли при суммарной лечебной активности радиоактивного йода более 22 Гбк (600 мКи).

Дополнительно важно выделить группу пациентов с местнораспространенным опухолевым процессом, которым по каким-либо причинам невозможно выполнить тиреоидэктомию, при этом проведение радиойодабляции также противопоказано. Тактику лечения таких больных нужно выбирать по тем же принципам, что и у пациентов с радиойодрефрактерным высокодифференцированным раком щитовидной железы.

Важно отметить, что часть пациентов с радиойодрефрактерным высокодифференцированным раком щитовидной железы имеют латентное течение опухолевого процесса и могут длительное время не иметь клинических симптомов прогрессирования опухолевых очагов по данным радиологических методов исследования. Пациентам с радиойодрефрактерным высокодифференцированным раком щитовидной железы без признаков прогрессирования (при стабилизации опухолевого процесса) показано динамическое наблюдение с соответствующей ТТГ-супрессивной терапией и контрольными обследованиями каждые 3–12 мес. При выявлении клинических симптомов прогрессирования заболевания или прогрессирования опухолевых очагов по данным радиологических методов исследования (увеличение размеров по шкале RECIST 1.1 более чем на 20%) рекомендуется проведение одного из следующих вариантов системной терапии:

- таргетной терапии в качестве I линии лечения;
- участия в клиническом исследовании;
- химиотерапии.

Химиотерапия с включением доксорубицина и цисплатина обладает низкой эффективностью, а кратковременный эффект зачастую сопровождается выраженной токсичностью. Для лечения нерезектабельного местнораспространенного или метастатического папиллярного или фолликулярного рака щитовидной железы при развитии радиойодрезистентности рекомендуется назначение леватиниба 24 мг/сут. или сорафениба 800 мг/сут. С учетом показателей выживаемости без прогрессирования и частоты объективных ответов применение леватиниба в первой линии предпочтительно. Для лечения нерезектабельного местнораспространенного или метастатического медуллярного рака щитовидной железы показано назначение вандетаниба 300 мг/сут. Длительность лечения определяется достигнутым эффектом, терапию следует продолжать до прогрессирования или неприемлемой токсичности. Рекомендуемые режимы паллиативной ХТ анапластического рака щитовидной железы представлены в табл. 6. При анапластическом раке щитовидной железы в случае наличия BRAF-мутации при неэффективности режимов цитотоксической терапии по решению врачебной комиссии может быть рассмотрено назначение тирозинкиназных ингибиторов.

Таблица 6. Рекомендуемые режимы паллиативной химиотерапии анапластического рака щитовидной железы

Название режима	Схема проведения
Pacli +Carbo	Паклитаксел 135 мг/м ² в/в в 1-й день + карбоплатин AUC- 5 в/в в 1-й день, каждые 3 нед.
	Паклитаксел 60–80 мг/м ² в/в еженедельно + карбоплатин AUC- 2 в/в еженедельно до прогрессирования или неприемлемой токсичности
AD (AT) ¹	Доксорубицин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + доцетаксел 60 мг/м ² в/в в 1-й день, каждые 3 нед.
	Доксорубицин 20 мг/м ² в/в в 1-й, 2-й, 3-й дни + доцетаксел 20 мг/м ² в/в в 1-й, 2-й, 3-й дни, каждые 3 нед.
Паклитаксел	Паклитаксел 60–90 мг/м ² в/в еженедельно до прогрессирования
	Паклитаксел 135–175 мг/м ² в/в в 1-й день, каждые 3 нед.
Доксорубицин ¹	Доксорубицин 20–25 мг/м ² в/в еженедельно, до прогрессирования
	Доксорубицин 60 мг/м ² в/в в 1-й день, каждые 3 нед.

¹ Кумулятивная доза доксорубицина не должна превышать 450–500 мг/м²

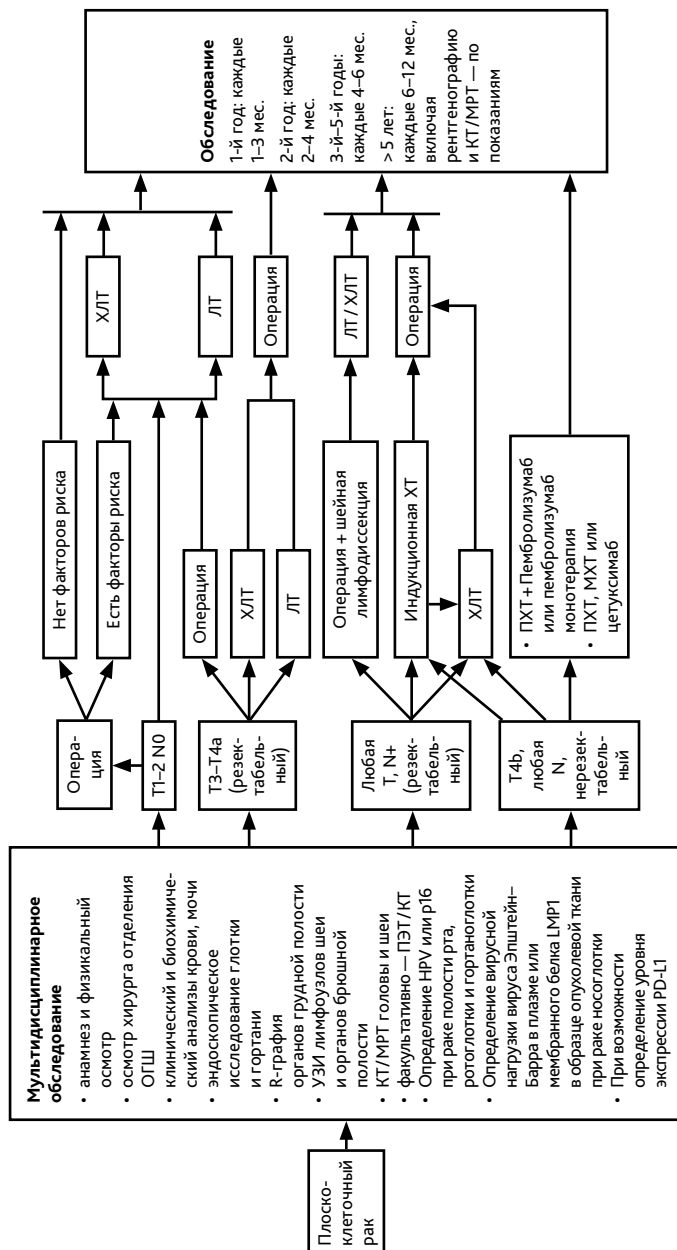


Рисунок 1. Рекомендуемый алгоритм обследования и лечения резектабельных и местнораспространенных опухолей головы и шеи.

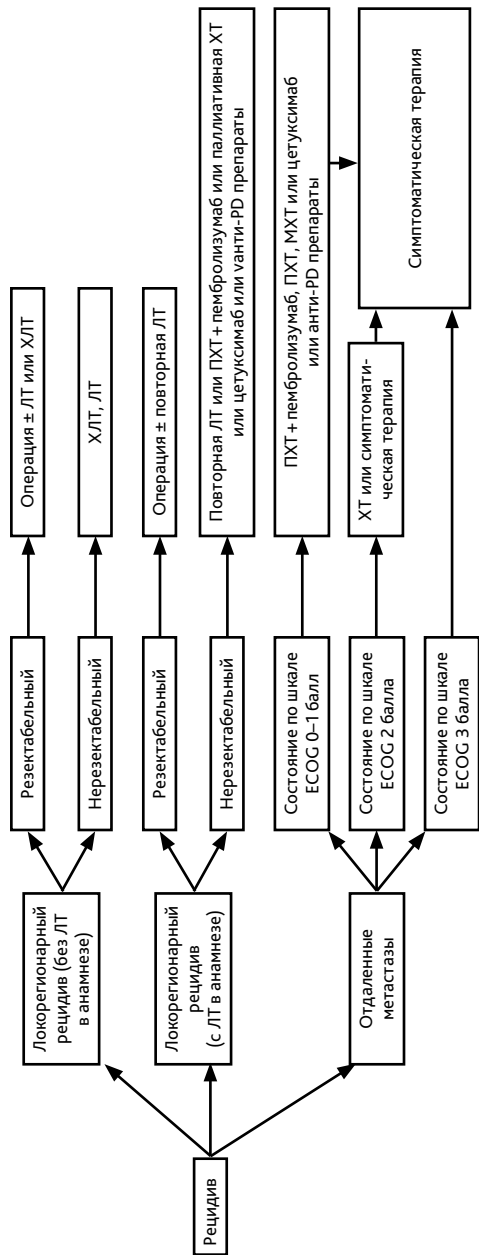


Рисунок 2. Рекомендуемый алгоритм лечения рецидива плоскоклеточного рака головы и шеи.

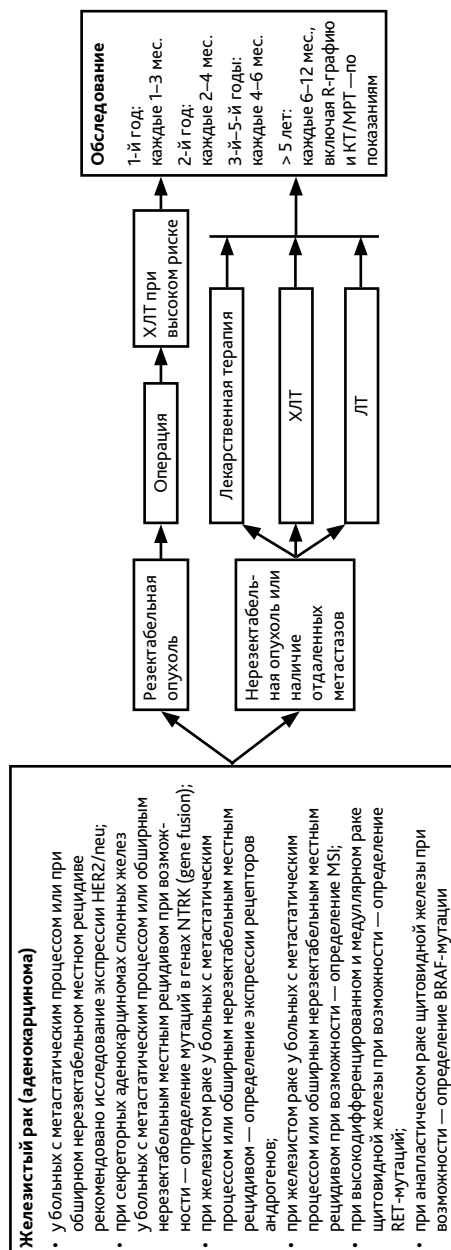


Рисунок 3. Рекомендуемый алгоритм лечения железистого рака головы и шеи.

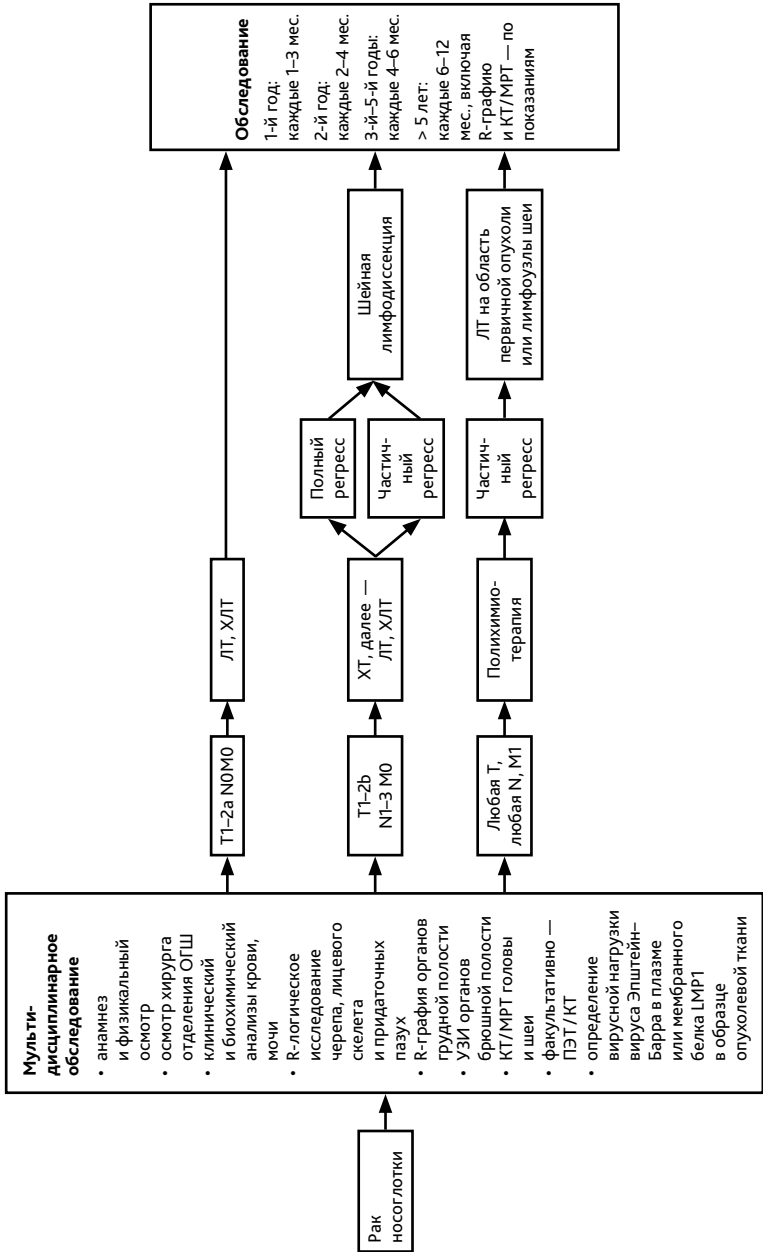


Рисунок 4. Рекомендуемый алгоритм лечения рака носоглотки.

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-08

Цитирование: Насхлеташвили Д.Р., Банов С.М., Бекашев А.Х., Борисова Т.Н., Ветлова Е.Р., Голанов А.В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению метастатических опухолей головного мозга. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11). 08

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Коллектив авторов: Насхлеташвили Д.Р., Банов С.М., Бекашев А.Х., Борисова Т.Н., Ветлова Е.Р., Голанов А.В., Зайцев А.М., Кобыakov Г.Л., Смолин А.В.

Ключевые слова: метастатические опухоли головного мозга, таргетная терапия, химиотерапия, иммунотерапия, лучевая терапия, стереотаксическая лучевая терапия, хирургическое лечение

По данным популяционных канцер-регистров, частота метастазов в головном мозге (МГМ) составляет 10–17% всех случаев онкологических заболеваний. Частота МГМ различается в зависимости от локализации первичного очага и составляет 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 меланомы и мелкоклеточный рак легкого, при которых МГМ развиваются ко 2-му году наблюдения у 50–80% пациентов с диссеминированным процессом. Метастазы меланомы имеют наиболее неблагоприятный прогноз опухолевого контроля и выживаемости. По данным аутопсии, 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 увеличением продолжительности жизни онкологических больных увеличивается и частота МГМ. Возникновение МГМ является фактором неблагоприятного прогноза: медиана продолжительности жизни у больных с нелечеными МГМ составляет 51 день. В связи с этим эффективная терапия и локальный контроль МГМ имеют первостепенное значение для прогноза и качества жизни пациентов.

1. ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА

Общая выживаемость больных с МГМ и планирование лечения зависят от клинических факторов (возраст пациента, общее состояние (по шкале Карновского), неврологический дефицит), биологических факторов опухоли, объема поражения головного мозга (количество и объем метастазов и их локализация), наличия масс-эффекта и активности экстракраниального опухолевого процесса.

В настоящее время общепринятой шкалой для оценки прогноза больных с МГМ являются шкала прогноза общей выживаемости GPA (онлайн калькулятор на сайте <http://brainmetgpa.com>)

2. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Метастатическое поражение головного мозга — это всегда IV стадия опухолевого процесса, по классификации TNM соответствует M1 независимо от значения индексов «T» и «N». В зависимости от количества очагов в головном мозге выделяют:

- одиночные метастазы: один метастаз в головном мозге, в т. ч. солитарный метастаз (предполагает отсутствие других отдаленных метастазов);
- олигометастатическое поражение головного мозга: 2–4 очага в головном мозге;
- множественные метастазы: ≥5 очагов в головном мозге.

В зависимости от макроструктуры метастазы в головном мозге могут быть солидной, кистозной и кистозно-солидной структуры.

3. ДИАГНОСТИКА

Обследование включает в себя:

- осмотр, сбор анамнеза болезни, семейного анамнеза;
- неврологический осмотр;
- офтальмологический осмотр с оценкой симптомов внутричерепной гипертензии;
- МРТ головного мозга с контрастным усилением: T1 (± контраст, шаг — 1–3 мм) и T2 диффузно-взвешенные изображения, режим FLAIR;
- КТ головного мозга с в/в контрастированием (шаг — 1 мм) — при невозможности выполнения МРТ или при поражении костных структур;
- R-графия органов грудной клетки;
- УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза, периферических лимфоузлов;
- сцинтиграфию костей скелета;
- клинический анализ крови;
- биохимический анализ крови с показателями функций печени, почек;
- КТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза с в/в контрастированием;
- ПЭТ/КТ всего тела или диффузионную МРТ всего тела.

При метастазах опухоли не выявленной первичной локализации — см. соответствующий раздел практических рекомендаций.

4. ЛЕЧЕНИЕ

Для лечения пациентов с МГМ используются:

- нейрохирургическое лечение;
- радиотерапия;
- стереотаксическая радиотерапия (в режиме радиохирургии или гипофракционирования);
- облучение всего головного мозга;
- противоопухолевая лекарственная терапия;
- комбинация вышеперечисленных вариантов лечения.

4.1. Локальный контроль метастазов в головном мозге (нейрохирургическое лечение, радиотерапия)

4.1.1. Пациенты с ограниченным метастатическим поражением головного мозга (1–4 метастаза)

4.1.1.1. Пациенты с благоприятным прогнозом общей выживаемости: общее состояние по шкале Карновского $\geq 70\%$, по шкале ECOG — 0–2 балла, отсутствие или ограниченное количество экстракраниальных метастазов, контролируемые экстракраниальные проявления болезни, имеются резервы системного лечения, GPA — 2–4 балла

- При наличии очага с максимальным диаметром $> 2,5$ см или при очаге любых размеров с наличием неврологических симптомов рекомендуется нейрохирургическое лечение с последующим проведением стереотаксической радиотерапии ложа удаленного метастатического очага. В случае невозможности проведения нейрохирургического лечения (высокий риск развития послеоперационного неврологического дефицита, высокий анестезиологический риск) рекомендуется проведение стереотаксической радиотерапии в режиме гипофракционирования.
- При наличии метастатических очагов с максимальным диаметром $\leq 2,5$ см рекомендуется проведение стереотаксической радиотерапии в режиме радиохирургии. Не рекомендуется проведение облучения всего головного мозга в этой клинической ситуации, поскольку оно не обеспечивает увеличение общей выживаемости и повышает риск когнитивных расстройств.

4.1.1.2. Пациенты с неблагоприятным прогнозом общей выживаемости: общее состояние по шкале Карновского <70%, по шкале ECOG — 3–4 балла, множественные экстракраниальные метастазы и/или неконтролируемые проявления экстракраниальной болезни, отсутствуют резервы системного лечения, GPA — 0–1,5 балла

- Симптоматическое лечение.
- Облучение всего головного мозга в самостоятельном варианте лечения.

Рекомендуемый алгоритм локального контроля при ограниченном метастатическом поражении головного мозга (1–4 метастаза) представлен на рис. 1.

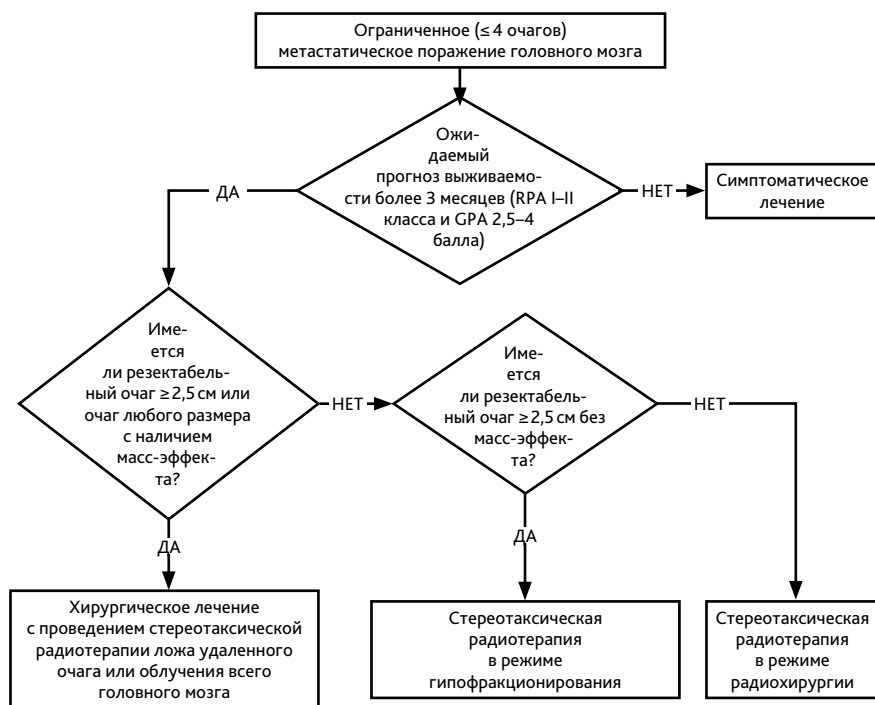


Рисунок 1. Алгоритм локального контроля при ограниченном (1–4 очага) метастатическом поражении головного мозга.

4.1.2. Множественное (≥ 5 очагов) метастатическое поражение головного мозга

4.1.2.1. Пациенты с благоприятным прогнозом общей выживаемости: общее состояние по шкале Карновского $\geq 70\%$, по шкале — ECOG 0–2 балла, отсутствие или ограниченное количество экстракраниальных метастазов, контролируемые экстракраниальные проявления болезни, имеются резервы системного лечения, GPA — 2–4 балла

4.1.2.1.1. НАЛИЧИЕ ОТ 5 ДО 10 МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ОЧАГОВ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ

- При наличии очага с максимальным диаметром $> 2,5$ см или очага любых размеров с наличием неврологических симптомов рекомендуется нейрохирургическое лечение с последующим проведением стереотаксической радиотерапии ложа удаленного и оставшихся метастатических очагов. В случае невозможности проведения нейрохирургического лечения (высокий риск развития послеоперационного неврологического дефицита) рекомендуется проведение стереотаксической радиотерапии в режиме радиохирургии или гипофракционирования всех визуализируемых очагов в головном мозге.
- При размерах очагов $< 2,5$ см в диаметре рекомендуется проведение стереотаксической радиотерапии всех метастатических очагов в головном мозге.
- Альтернативным вариантом радиотерапии в этой клинической ситуации может быть комбинация стереотаксической радиотерапии и облучения всего головного мозга или проведение облучения всего головного мозга в самостоятельном варианте лечения.
- Включение облучения всего головного мозга в схему лечения улучшает интракраниальный контроль метастатических очагов, но не обеспечивает увеличение общей выживаемости и повышает риск когнитивных расстройств.
- Для снижения риска развития когнитивных расстройств облучение всего головного мозга рекомендуется проводить с исключением из объема облучения гиппокампа и/или на фоне приема акатинола мемантина в дозе до 20 мг/сут. во время облучения и в течение 3–4 мес. после его окончания.

4.1.2.1.2. НАЛИЧИЕ 11 И БОЛЕЕ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ОЧАГОВ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ

- При наличии очага с максимальным диаметром $> 2,5$ см или очага любых размеров с наличием неврологической симптоматики рекомендуется нейрохирургическое лечение с последующим проведением стереотаксической радиотерапии ложа удаленного метастатического очага и оставшихся очагов. В случае невозможности проведения нейрохирургического лечения (высокий риск развития послеоперационного неврологического дефицита) рекомендуется проведение облучения всего головного мозга в самостоятельном варианте лечения.
- Рекомендуется проведение облучения всего головного мозга в самостоятельном варианте лечения.

- возможно проведение стереотаксической радиотерапии как компонента комбинированного лечения или в самостоятельном варианте в отдельных клинических ситуациях и в центрах, имеющих опыт лечения пациентов с множественным метастатическим поражением головного мозга.

4.1.2.2. Пациенты с неблагоприятным прогнозом общей выживаемости: общее состояние по шкале Карновского <70%, по шкале ECOG — 3–4 балла, множественные экстракраниальные метастазы и/или неконтролируемые проявления экстракраниальной болезни, отсутствуют резервы системного лечения, GPA — 0–1,5 балла

- Симптоматическое лечение.
- Облучение всего головного мозга у отдельных категорий пациентов.

Рекомендуемый алгоритм локального контроля при множественном метастатическом поражении головного мозга (≥ 5 метастазов) представлен на рис. 2.

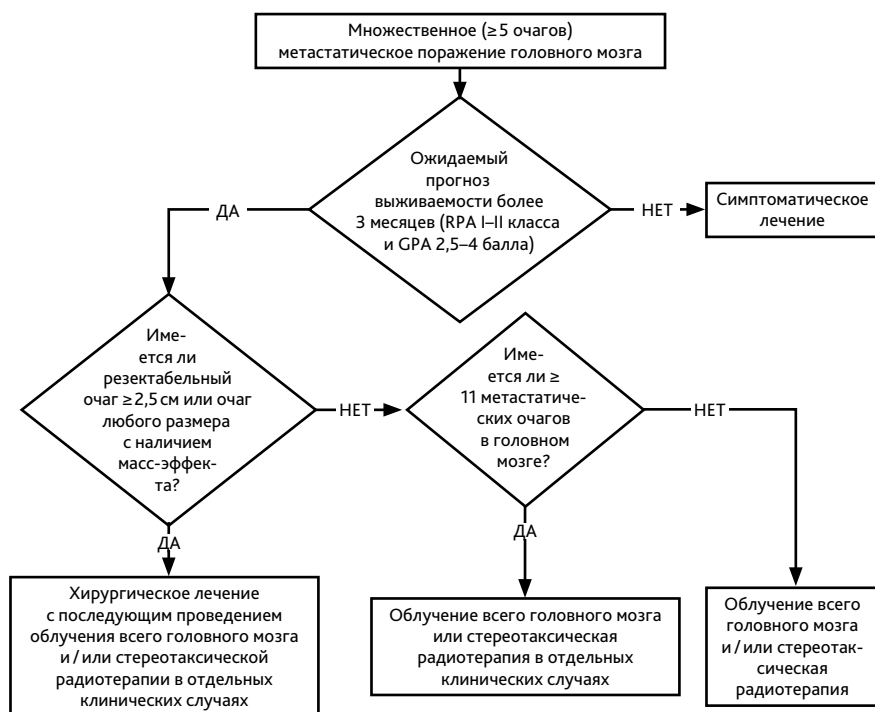


Рисунок 2. Алгоритм локального контроля при множественном метастатическом поражении головного мозга (≥ 5 очагов в головном мозге).

4.2. Противоопухолевая лекарственная терапия

Противоопухолевое лекарственное лечение у пациентов с впервые выявленными МГМ является базисным лечением. Цель противоопухолевого лекарственного лечения пациентов с МГМ заключается в обеспечении контроля экстракраниальных очагов, снижении риска развития новых МГМ, а также лечении интракраниальных очагов в отдельных клинических ситуациях. Противоопухолевое лекарственное лечение МГМ проводится по схемам, рекомендованным для лечения соответствующего первичного опухолевого очага с учетом биологических характеристик опухоли.

- 4.2.1.** Рекомендуется проведение системной противоопухолевой терапии (ХТ, таргетная терапия, иммунотерапия) в самостоятельном варианте лечения у пациентов с наличием небольших по размеру, бессимптомных МГМ при наличии в арсенале лечения препаратов с установленной эффективностью в головном мозге (табл. 2). Системная противоопухолевая терапия (ХТ, таргетная терапия, иммунотерапия) на первом этапе лечения возможна в следующих случаях: бессимптомное метастатическое поражение головного мозга; потенциальная чувствительность опухоли к системному лечению (рак молочной железы с гиперэкспрессией HER2, мелкоклеточный рак легкого с мутациями EGFR, транслокацией ROS1 или транслокацией ALK, мелкоклеточный рак легкого, меланома с мутацией BRAF, рак яичников, в т. ч. с мутациями BRCA1 и BRCA2).
- 4.2.2.** В случае выявления МГМ на фоне отсутствия, стабилизации (или регрессии) экстракраниальных метастазов вследствие эффективной противоопухолевой лекарственной терапии целесообразно проведение локального лечения МГМ в соответствии с текущими клиническими рекомендациями и сохранение режима проводимой противоопухолевой лекарственной терапии.
- 4.2.3.** В случае выявления МГМ (или появления новых (дистантных) метастатических очагов в головном мозге) и прогрессирования экстракраниальных метастазов на фоне проведения противоопухолевой лекарственной терапии рекомендуется изменение режима противоопухолевого лекарственного лечения. Предпочтение отдается препаратам с установленной противоопухолевой эффективностью в головном мозге.
- 4.2.4.** Оценка эффективности лечения МГМ проводится по критериям RANO (табл. 1). Оценка эффективности лечения экстракраниального опухолевого процесса проводится по критериям RECIST. Оценка эффекта лекарственного лечения проводится каждые 2–3 цикла ХТ или каждые 2–3 мес. таргетной терапии/иммунотерапии.

Таблица 1. Клинико-рентгенологические критерии оценки эффективности лечения метастатических опухолей головного мозга

	Полная регрессия	Частичная регрессия	Стабилизация	Прогрессирование болезни
Измеряемые очаги (> 1,0 см)	Нет	Уменьшение на ≥ 30% суммы наибольших размеров измеряемых очагов в сравнении с исходными данными	Уменьшение на < 30% или увеличение на ≤ 20% суммы наибольших размеров измеряемых очагов в сравнении с исходными данными	Увеличение на ≥ 20% суммы наибольших размеров измеряемых очагов в сравнении с исходными данными
Неизмеряемые очаги (< 1,0 см)	Нет	Стабилизация или уменьшение	Стабилизация или уменьшение	Появление новых очагов (если ранее не выявлялись и стали определяться как минимум в двух проекциях)
Новые очаги	Нет	Нет	Нет	Появление новых очагов
Стероидная терапия	Нет	Доза стабильна или снижается	Доза стабильна или снижается	Не оцениваются
Неврологическое состояние	Стабилизация или улучшение	Стабилизация или улучшение	Стабилизация или улучшение	Ухудшение
Критерии оценки эффекта	Сочетание всех факторов	Сочетание всех факторов		
факторов	Сочетание всех факторов	Наличие любого из указанных факторов		

В случае изолированных МГМ или при прогрессировании интракраниального процесса возможно продолжение проводимой таргетной терапии или иммунотерапии (если эти виды лечения контролируют экстракраниальный процесс) с подключением методов локального контроля МГМ (нейрохирургическое лечение, стереотаксическая радиотерапия, ЛТ всего головного мозга). При хирургическом удалении МГМ рекомендуется изучение морфологических и биологических характеристик удаленной ткани с целью коррекции противоопухолевой лекарственной терапии при необходимости. При выборе варианта лекарственной терапии, помимо морфологической и биологической характеристик опухоли, необходимо учитывать общее состояние пациента, в т. ч. неврологический статус, сопутствующую патологию. Рекомендуемые режимы противоопухолевой лекарственной терапии с учетом установленной эффективности препаратов при МГМ представлены в табл. 2.

Таблица 2. Противоопухолевая лекарственная терапия у пациентов с МГМ с учетом установленной эффективности препаратов в головном мозге

Меланома	
Вемурафениб + кобиметиниб	Вемурафениб 960 мг внутрь × 2 раза в сутки внутрь ежедневно в комбинации с кобиметинибом 60 мг/сут. внутрь с 1-го по 21-й дни каждые 4 нед., до прогрессирования или непереносимой токсичности
Дабрафениб + траметиниб	Дабрафениб 150 мг × 2 раза в сутки внутрь ежедневно + траметиниб 2 мг/сут. внутрь ежедневно, до прогрессирования или непереносимой токсичности
Ипилимумаб ± ниволумаб	Ипилимумаб 3 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. (4 введения) + ниволумаб 1 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. (4 введения), далее – ниволумаб 240 мг в/в каждые 2 нед. (или 480 мг в/в каждые 4 нед.) до прогрессирования или развития непереносимой токсичности
Темозоломид ± цисплатин (при отсутствии BRAF мутации, при симптомных метастазах в головном мозге)	Темозоломид 150 мг/м ² /сутки внутрь в 1–5-й дни + цисплатин 20 мг/м ² /сут. в/в в 1–5-й дни каждые 4 нед., до 6 циклов
У пациентов с метастазами меланомы в головном мозге в случае BRAF отрицательного статуса опухоли и экстракраниальной прогрессии лечение проводится в соответствии с рекомендациями по противоопухолевой лекарственной терапии меланомы в комбинации с локальным лечением МГМ в соответствии с пп. 4.1–4.2 текущих рекомендаций. У пациентов с экстракраниальной стабилизацией желательное проведение иммунотерапии комбинацией ингибиторов PD-1 ± CTLA4 (ниволумаб ± ипилимумаб), альтернативным лечением является назначение пембролизумаба. У пациентов с симптомными МГМ меланомы в случае BRAF позитивного статуса опухоли преимущество отдается комбинации BRAF/MEK ингибиторов. В случае одновременного проведения радиотерапии для снижения риска постлучевой токсичности рекомендуется прервать прием ингибиторов BRAF/MEK не менее чем за 3 дня до начала радиотерапии и возобновить не ранее 3 дней после ее окончания. В случае дальнейшей интракраниальной прогрессии проводится иммунотерапия комбинацией ингибиторов PD-1 ± CTLA4 (ниволумаб ± ипилимумаб), альтернативным лечебным препаратом является пембролизумаб. Возможно применение темозоломида, нитрозопроизводных (ломустин, фотемустин) в случае исчерпанности резервов противоопухолевого лекарственного лечения.	
Рак легкого	
Мелкоклеточный рак	
Этопозид + карбоплатин	Этопозид 100 мг/м ² в/в в 1-й, 2-й, 3-й дни + карбоплатин AUC 5 в/в в 1-й день каждые 3 нед., до 6 циклов
Этопозид + цисплатин	Этопозид 120 мг/м ² в/в в 1-й, 2-й, 3-й дни + цисплатин 80 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед., до 6 циклов
Иринотекан + цисплатин	Иринотекан 65 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни + цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед., до 6 циклов
Топотекан	Топотекан 1,5 мг/м ² /сут. в/в в 1–5-й дни каждые 3 нед., до 6 циклов
Топотекан — препарат второй линии терапии. Профилактическое облучение головного мозга проводится после 4–6 курсов противоопухолевой лекарственной терапии, в случае достижения полной или частичной регрессии.	

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ): аденокарцинома с отсутствием активирующих мутаций (EGFR/ALK/ROS1 негативный)	
Противоопухолевая лекарственная терапия проводится в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению пациентов с НМРЛ+ локальное лечение МГМ в соответствии текущими Клиническими рекомендациями по лечению пациентов с МГМ	
НМРЛ: аденокарцинома с наличием активирующих мутаций (EGFR/ALK/ROS1 позитивный)	
Осимертиниб (EGFR позитивный рак)	Осимертиниб 80 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности (I или II линии лечения при прогрессировании на фоне ингибиторов EGFR (гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб) и наличии в опухоли мутации T790M)
Гефитиниб (EGFR позитивный рак)	Гефитиниб 250 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности
Эрлотиниб (EGFR позитивный рак)	Эрлотиниб 150 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности
Афатиниб (EGFR позитивный рак)	Афатиниб 40 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности
Алектиниб (ALK позитивный рак)	Алектиниб 1200 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности (I или II линии лечения при прогрессировании на фоне ингибиторов ALK (кризотиниб, церитиниб))
Церитиниб (ALK позитивный рак)	Церитиниб 450 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности
Кризотиниб (ALK/ROS1 позитивный рак)	Кризотиниб 250 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности
<i>НМРЛ с мутациями в 19, 21 экзонах: осимертиниб более эффективен, чем ингибиторы тирозинкиназы EGFR 1-го поколения в I и II линиях терапии пациентов с метастазами НМРЛ в головном мозге.</i>	
<i>Афатиниб является препаратом выбора при редких мутациях в гене EGFR, в том числе в 18 экзоне и при некоторых вариантах мутаций в 20 экзоне.</i>	
<i>Алектиниб в исследовании III фазы продемонстрировал более высокую эффективность по сравнению с кризотинибом и является препаратом выбора при ALK-позитивном раке лёгкого с метастазами в головном мозге в I и II линиях терапии.</i>	
<i>Иммунотерапия ограничено эффективна у пациентов с наличием активирующих мутаций.</i>	
НМРЛ: плоскоклеточный рак	
Противоопухолевая лекарственная терапия проводится в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению НМРЛ+ локальное лечение МГМ в соответствии текущими Клиническими рекомендациями по лечению пациентов с МГМ	
Рак молочной железы	
Люминальный А и В, HER2-негативный фенотипы	
Лечение в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению рака молочной железы+ локальное лечение МГМ в соответствии текущими Клиническими рекомендациями по лечению пациентов с МГМ	
HER2-позитивный фенотип (люминальный или нелюминальный)	
Лечение в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению рака молочной железы+ локальное лечение МГМ в соответствии текущими Клиническими рекомендациями по лечению пациентов с МГМ	
Капецитабин + лапатиниб	Капецитабин 2000 мг/м ² /сут. внутрь в 1–14-й дни каждые 3 нед. + лапатиниб 750–1000 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности

Тройной негативный фенотип
Лечение в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению рака молочной железы + локальное лечение МГМ в соответствии текущими Клиническими рекомендациями по лечению пациентов с МГМ
Рак почки
Лечение в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению рака почки + локальное лечение МГМ в соответствии текущими Клиническими рекомендациями по лечению пациентов с МГМ
<i>Частота объективных ответов при применении сунитиниба составляет около 12%; применение рецепторных ингибиторов тирозинкиназ VEGF может сопровождаться более высоким риском интракраниальных кровоизлияний.</i>
<i>Иммунотерапия обладает ограниченной эффективностью при метастазах рака почки в головном мозге, частота объективных ответов в монотерапии не превышает 11–12%, однако комбинация «ниволумаб + ипилимумаб» демонстрирует более высокую частоту интракраниальных ответов (28%).</i>
<i>Имеются клинические данные об увеличении общей выживаемости пациентов с метастазами рака почки в головном мозге в случае комбинации таргетной терапии и стереотаксической ЛТ.</i>
Колоректальный рак
Лечение в соответствии с Клиническими рекомендациями по лечению метастатического колоректального рака + локальное лечение МГМ в соответствии текущими Клиническими рекомендациями по лечению МГМ
<i>Следует включить в режим противоопухолевой лекарственной терапии моноклональные антитела (анти-VEGF или анти-EGFR) согласно текущим Клиническим рекомендациям по проведению противоопухолевой лекарственной терапии метастатического колоректального рака.</i>
<i>Целесообразно определение HER2-статуса в опухоли с последующим врачебным решением о целесообразности анти-HER2-блокады.</i>
<i>Целесообразно определение MSI в опухоли с последующим врачебным решением о целесообразности иммунотерапии (блокаторы PD-1 ± CTLA4).</i>

4.3. Стероидная, противоотечная и противосудорожная терапия

- 4.3.1.** Целью стероидной терапии является временное уменьшение степени выраженности симптомов, связанных с повышением внутричерепного давления вследствие перифокального отека вокруг метастатических очагов.
- 4.3.2.** Не рекомендуется проведение стероидной терапии у пациентов с МГМ без клинических симптомов и проявлений масс-эффекта.
- 4.3.3.** У пациентов с МГМ и умеренно выраженными симптомами, связанными с масс-эффектом, рекомендуется проведение стероидной терапии (дексаметазон) для ликвидации или временного облегчения симптомов, связанных с повышением внутричерепного давления и вторичным отеком мозга. Доза стероидной терапии должна быть минимально достаточной для купирования симптомов и обычно составляет 4–8 мг/сут. При проведении иммунотерапии (анти-PD-1, анти-PD-L1) рекомендуется не превышать дозу дексаметазона 4 мг в сутки.
- 4.3.4.** У пациентов с МГМ и 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 8–12 мг/сут.

- 4.3.5.** Назначение и прием стероидных гормонов рекомендуется в 1–3 приема внутрь (при суточных дозах менее 4 мг) или в/м с максимальными дозами в утренние часы и последним приемом не позднее 16–17 часов.
- 4.3.6.** Дозу дексаметазона необходимо снижать постепенно, в течение 2 недель и более, основываясь на клинических симптомах и степени выраженности побочных эффектов стероидной терапии; прием стероидной терапии необходимо сочетать с приемом гастропротекторов, контролем гликемии.
- 4.3.7.** Осмотические диуретики (с контролем водно-электролитного баланса).
- 4.3.8.** Рекомендуется проведение терапии бевацизумабом при наличии после стереотаксической радиотерапии стойкого или нарастающего симптоматического отёка или радионекроза, резистентного к стероидной терапии. Доза бевацизумаба составляет 5 мг/кг каждые 2 недели или 7,5 мг/кг каждые 3 недели, не менее 3 месяцев лечения, лечение проводится до регресса неврологических симптомов или улучшения рентгенологической картины.
- 4.3.9.** В случае наличия у пациентов эпилептического синдрома (в т. ч. в анамнезе) рекомендуется назначение противосудорожных препаратов.

5. ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Рекомендуется соблюдать следующую периодичность наблюдения после лечения по поводу МГМ: в первые 1–2 года — каждые 3 мес., в 3–5-й годы — 1 раз в 6 мес. При высоком риске рецидива перерыв между обследованиями может быть сокращен. Объем обследования включает выяснение жалоб, физикальное обследование, МРТ головного мозга с контрастным усилением каждые 3 мес. Обследование с целью выявления экстракраниальных метастазов/прогрессирования проводится в соответствии с особенностями первичного заболевания, ставшего источником метастазирования в головной мозг.

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-09

Цитирование: Тюляндин С.А., Жукова Л.Г., Королева И.А., Пароконная А.А., Семиглазова Т.Ю., Стенина М.Б. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11). 09

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Коллектив авторов: Тюляндин С.А., Жукова Л.Г., Королева И.А., Пароконная А.А., Семиглазова Т.Ю., Стенина М.Б., Фролова М.А.

Ключевые слова: рак молочной железы, химиотерапия, гормонотерапия, рецепторы эстрогенов и прогестерона, мутация BRCA, Ki67, HER2

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 врача-хирурга, врача-онколога (химиотерапевта) и врача-радиотерапевта, а также по возможности патоморфолога, что позволит наилучшим образом сочетать локальные и системные методы терапии. Больные должны быть информированы о плане лечебно-диагностических мероприятий, целях различных видов помощи, возможных побочных эффектах и влиянии на функциональную, эмоциональную и социальную сферы. При невозможности проведения рекомендованных методов лечения (наличие противопоказаний) необходимо составить индивидуальный план лечения. Общими противопоказаниями являются случаи тяжелых соматических заболеваний в стадии декомпенсации, когда риск возможных осложнений для жизни в процессе лечения выше риска прогрессирования РМЖ.

1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Для стадирования РМЖ следует использовать TNM-классификацию AJCC (8-е издание, 2017 г.). Выделяют клиническую и патоморфологическую стадии РМЖ, которые могут существенно различаться. Клиническое стадирование (обозначается префиксом «с», от англ. «clinical») проводится на основании результатов клинического обследования, патоморфологическое (определяется префиксом «р», от англ. «pathologic») — на основании заключения морфолога после изучения удаленных во время операции тканей. Патоморфологическое стадирование по значимости превосходит клиническое. Категории Т и N, оцениваемые после неоадьювантной терапии, обозначаются префиксом «у»: «ус» — при клиническом стадировании или «ур» — при патоморфологическом стадировании, например, «урТ» или «урN».

1.1. Клинико-патологическая классификация

1.1.1. Первичная опухоль (Т) — клиническая и патологическая классификация

Категории Т	Категории Т
Tx	Недостаточно данных для оценки опухоли
T0	Нет признаков первичной опухоли
Tis (DCIS)	Протоковая карцинома <i>in situ</i>
Tis (Педжета)	Рак Педжета (соска), не ассоциированный с инвазивным раком и/или раком <i>in situ</i> (DCIS) подлежащей паренхимы молочной железы. Опухоль паренхимы молочной железы, ассоциированную с раком Педжета, следует классифицировать на основании ее размеров и характеристик; присутствие рака Педжета в этом случае обязательно должно быть зафиксировано
T1	Опухоль ≤ 20 мм в наибольшем измерении
	T1mic Микроинвазия ≤ 1 мм в наибольшем измерении
	T1a Опухоль > 1 мм, но ≤ 5 мм в наибольшем измерении
	T1b Опухоль > 5 мм, но ≤ 10 мм в наибольшем измерении
	T1c Опухоль > 10 мм, но ≤ 20 мм в наибольшем измерении
T2	Опухоль > 20 мм, но ≤ 50 мм в наибольшем измерении
T3	Опухоль > 50 мм в наибольшем измерении
T4	Опухоль любого размера с прямым распространением на грудную стенку и/или кожу (изъязвление или макроскопические узелки); изолированная инвазия дермы не классифицируется как T4 ¹
	T4a Распространение на грудную стенку; инвазия или тесное прилегание к грудным мышцам в отсутствие вовлечения в процесс элементов грудной стенки не классифицируется как T4a
	T4b Изъязвление и/или ипсилатеральные макроскопические сателлитные узелки и/или отек кожи (включая положительный симптом «апельсиновой корочки»), который не соответствует критериям воспалительного рака
	T4c Признаки T4a и T4b
	T4d Воспалительный рак

¹ Грудная стенка включает ребра, межреберные мышцы, переднюю зубчатую мышцу и не включает грудные мышцы.

1.1.2. Регионарные лимфатические узлы (N)

1.1.2.1. Клиническая классификация (cN)¹

Категории cN	Категории cN
cNx	Состояние регионарных лимфатических узлов не может быть оценено (удалены ранее)
cN0	Нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов по данным клинического осмотра и обследования

Категории cN	Категории cN	
cN1	Метастазы в смещаемых ипсилатеральных подмышечных лимфатических узлах I, II уровней	
	cN1mi	Микрометастазы (комплексы около 200 клеток с наибольшим размером более 0,2 мм, но менее 2 мм)
cN2	Метастазы в ипсилатеральных подмышечных лимфатических узлах I, II уровней, спаянные между собой или фиксированные к близлежащим структурам, или метастазы в ипсилатеральных внутренних маммарных (парастеральных) лимфатических узлах в отсутствие клинически явного поражения подмышечных лимфатических узлов	
	cN2a	Метастазы в ипсилатеральных подмышечных лимфатических узлах I, II уровней, спаянные между собой или фиксированные к близлежащим структурам
	cN2b	Метастазы в ипсилатеральных внутренних маммарных (парастеральных) лимфатических узлах в отсутствие клинически явного поражения подмышечных лимфатических узлов
cN3	Метастазы в ипсилатеральных подключичных (III уровень) лимфатических узлах в сочетании или без вовлечения подмышечных лимфатических узлов (I, II уровни) или метастазы в ипсилатеральных внутренних маммарных (парастеральных) лимфатических узлах и подмышечных лимфатических узлах (I, II уровни) или метастазы в ипсилатеральных надключичных лимфатических узлах (независимо от состояния подмышечных и внутренних маммарных (парастеральных) лимфатических узлов)	
	cN3a	Метастазы в ипсилатеральных подключичных (III уровень) лимфатических узлах
	cN3b	Метастазы в ипсилатеральных внутренних маммарных (парастеральных) лимфатических узлах и подмышечных лимфатических узлах (I, II уровни)
	cN3c	Метастазы в ипсилатеральных надключичных лимфатических узлах

¹ Индексы (sn) или (f) должны быть добавлены к категории N для обозначения способа подтверждения метастатического поражения лимфоузлов — с помощью БСЛУ (sn) или тонкоигольной аспирационной/core-биопсии (f).

1.1.2.2. Патологическая классификация (pN)¹

Категории pN	Категории pN	
pNx	Состояние лимфатических узлов не может быть оценено (не удалены для патологического исследования или удалены ранее)	
pN0	Метастазы в регионарных лимфатических узлах отсутствуют или имеются только изолированные опухолевые клетки	
	pN0 (i+)	Только изолированные опухолевые клетки (скопления опухолевых клеток не более 0,2 мм в наибольшем измерении) в лимфатических узлах
	pN0 (mol+)	Позитивный молекулярный ПЦР тест; изолированные опухолевые клетки не определяются
pN1	Микрометастазы или метастазы в 1–3 подмышечных лимфатических узлах и/или микро- или макрометастазы в клинически негативных внутренних маммарных (парастеральных) лимфатических узлах, выявленные с помощью БСЛУ	
	pN1mi	Микрометастазы (скопления около 200 клеток более 0,2 мм, но менее 2,0 мм в наибольшем измерении)

Категории pN	Категории pN	
	pN1a	Метастазы в 1–3 подмышечных лимфатических узлах, один из которых более 2,0 мм в наибольшем измерении
	pN1b	Метастазы в ипсилатеральных внутренних маммарных (парастеральных) сентинальных лимфоузлах, исключая изолированные опухолевые клетки
	pN1c	Признаки pN1a и pN1b
pN2	Метастазы в 4–9 подмышечных лимфатических узлах или клинически определяемое поражение ипсилатеральных внутренних маммарных (парастеральных) лимфатических узлов при отсутствии поражения подмышечных лимфатических узлов	
	pN2a	Метастазы в 4–9 подмышечных лимфатических узлах (как минимум одно скопление опухолевых клеток ≥ 2 мм)
	pN2b	Клинически определяемое поражение ипсилатеральных внутренних маммарных (парастеральных) лимфатических узлов ($\pm$ микроскопическое подтверждение) при отсутствии поражения подмышечных лимфатических узлов
pN3	Метастазы в 10 и более подмышечных лимфоузлах или подключичных (III уровень) лимфатических узлах или клинически определяемое поражение ипсилатеральных внутренних маммарных (парастеральных) и подмышечных лимфатических узлов (I, II уровни) или поражение 4 и более подмышечных лимфатических узлов в сочетании с микро- или макроскопическим поражением по данным БСЛУ ипсилатеральных клинически интактных внутренних маммарных (парастеральных) лимфатических узлов или поражение ипсилатеральных надключичных лимфатических узлов	
	pN3a	Метастазы в 10 и более подмышечных лимфоузлах или подключичных (III уровень) лимфатических узлах
	pN3b	pN1a или pN2a в сочетании с cN2b (клинически определяемым поражением внутренних маммарных (парастеральных) лимфоузлов) или pN2a в сочетании с pN1b
	pN3c	Метастазы в ипсилатеральных надключичных лимфоузлах

¹ Индексы (sn) или (f) должны быть добавлены к категории N для обозначения способа подтверждения метастатического поражения лимфоузлов — с помощью БСЛУ (sn) или тонкоигольной аспирационной/core-биопсии (f) соответственно (без последующего удаления лимфоузлов).

1.1.3. Отдаленные метастазы (M)

Категории M	Категории M	
cM0 ¹	Нет клинических или радиографических признаков отдаленных метастазов	
	cM0 (+)	Нет клинических или радиографических признаков отдаленных метастазов в сочетании с наличием опухолевых клеток или комплексов опухолевых клеток размером не более 0,2 мм, определяемых микроскопически или с помощью молекулярных технологий в крови, костном мозге или иных не регионарных тканях при отсутствии клинических симптомов или признаков метастазов
cM1	Есть отдаленные метастазы, определяемые клинически или с помощью методов визуализации	
pM1		

¹ Категория cM0 не требует подтверждения с помощью методов визуализации.

1.2. Клиническая (анатомическая) классификация

Категория Т	Категория N	Категория М	Стадия
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	IA
T0	N1mi	M0	IB
T1	N1mi	M0	
T0	N1	M0	IIA
T1	N1	M0	
T2	N0	M0	
T2	N1	M0	IIB
T3	N0	M0	
T0	N2	M0	IIIA
T1	N2	M0	
T2	N2	M0	
T3	N1	M0	
T3	N2	M0	
T4	N0	M0	IIIB
T4	N1	M0	
T4	N2	M0	
Любая Т	N3	M0	IIIC
Любая Т	Любая N	M1	IV

1.3. Гистологическая степень злокачественности опухоли (G)

Категория G	Категория G
Gx	Категория G не может быть определена
G1	Низкая степень злокачественности (благоприятный вариант), 3–5 баллов по шкале SBR ¹
G2	Умеренная степень злокачественности (промежуточный вариант), 6–7 баллов по шкале SBR
G3	Высокая степень злокачественности (неблагоприятный вариант), 8–9 баллов по шкале SBR

¹ SBR — шкала Scarff–Bloom–Richardson, Ноттингемская модификация

2. РАННИЙ (ПЕРВИЧНО ОПЕРАБЕЛЬНЫЙ) И МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫЙ (ПЕРВИЧНО НЕ ОПЕРАБЕЛЬНЫЙ) РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

2.1. Диагностика

Диагноз РМЖ основывается на данных осмотра, результатах инструментальных методов обследования и патоморфологическом заключении. Первичное обследование должно быть проведено до всех видов лечебных воздействий и включает в себя:

- выяснение жалоб и сбор анамнеза с целью выявления клинико-анамнестических особенностей пациента и заболевания, а также факторов, которые могут повлиять на тактику дальнейшего обследования и лечения;
- общий осмотр, пальпацию, перкуссию и аускультацию внутренних органов, пальпацию молочных желез и зон регионарного метастазирования (подмышечных, над -, подключичных) с целью оценки общего состояния пациента и определения клинической стадии заболевания;
- общий (клинический) анализ крови развернутый;
- биохимический общетерапевтический анализ крови, включая показатели функции печени (билирубин, АЛТ, АСТ, ЩФ), почек (мочевина, креатинин), уровень глюкозы, кальция;
- исследование свертывающей системы крови (коагулограмма);
- общий (клинический) анализ мочи;
- билатеральную маммографию + УЗИ молочных желез и регионарных зон; МРТ молочных желез — по показаниям¹;
- R-графию органов грудной клетки; КТ/МРТ органов грудной клетки — по показаниям²;
- УЗИ органов брюшной полости и малого таза; КТ/МРТ органов брюшной полости и малого таза с контрастированием — по показаниям²;
- радиоизотопное исследование скелета + рентгенографию и/или КТ/МРТ зон накопления РФП — по показаниям²;
- биопсию опухоли с патоморфологическим исследованием опухолевой ткани, включая определение гистологического варианта опухоли и степени злокачественности;
- определение в опухолевой ткани РЭ, РП, HER2 и Ki67;
- исследование уровня ФСГ и общего эстрадиола в сыворотке крови для оценки функции яичников³ (см. раздел 2.2.1.5, «Критерии менопаузы»);

¹ Показаниями к выполнению МРТ молочных желез являются возраст до 30 лет, наличие герминальных мутаций BRCA1/2, высокая рентгенологическая плотность молочных желез, наличие имплантатов молочных желез при невозможности выполнения качественного маммографического исследования, наличие долькового рака *in situ*.

² При местно-распространенном РМЖ (N +, размеры первичной опухоли ≥ 5 см), агрессивном фенотипе (тройной негативный, HER2-положительный), клинических или лабораторных признаках, подозрительных в отношении метастазов.

³ При гормонозависимом РМЖ у пациенток моложе 60 лет с отсутствием менструаций.

- определение герминальных мутаций BRCA1/2 методом ПЦР при наличии, по крайней мере, одного из следующих факторов:
- рак молочной железы в возрасте ≤ 45 лет;
- рак молочной железы с тройным негативным фенотипом в возрасте ≤ 60 лет;
- второй (синхронный или метасинхронный) РМЖ в любом возрасте;
- первично множественный рак: РМЖ + эпителиальный рак яичников (включая рак маточных труб и первичный рак брюшины) или экзокринный рак поджелудочной железы в любом возрасте;
- РМЖ у мужчин в любом возрасте;
- отягощенный семейный анамнез:
 - (наличие у кровных родственников 1–2 степени родства РМЖ в возрасте ≤ 50 лет, рака яичников, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, РМЖ у мужчины);
 - наличие у кровных родственников герминальных мутаций BRCA1/2;
 - неизвестный семейный анамнез у больных РМЖ в возрасте 46–50 лет

Примечание: при отсутствии мутаций BRCA1/2 по данным ПЦР желательное выполнение высокопроизводительного секвенирования (NGS).

Патоморфологический диагноз устанавливается с помощью биопсии первичной опухоли, которая должна быть выполнена до всех видов лечебных воздействий. Для адекватного клинического стадирования и определения оптимальной тактики лечения в дополнение к верификации опухоли в молочной железе рекомендуется морфологическое исследование подозрительных в отношении метастатического поражения регионарных лимфатических узлов (цитологическое или гистологическое и ИГХ). Биопсию опухоли рекомендуется выполнять, даже если на первом этапе планируется оперативное лечение. В отдельных (исключительных) случаях при невозможности выполнения биопсии опухоли рекомендуется выполнить тонкоигольную аспирационную биопсию (пункцию) опухоли (желательно под навигационным контролем) с цитологическим исследованием микропрепарата для морфологического подтверждения диагноза. При назначении неоадъювантной 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. Опухоли с содержанием $< 1\%$ окрашенных ядер считаются отрицательными по РЭ, с содержанием от 1 до 10% окрашенных ядер — слабоположительными, с содержанием $> 10\%$ окрашенных ядер — положительными по РЭ. Определение РП дополняет прогностическую характеристику опухоли и служит контролем возможного ложноотрицательного результата определения РЭ. Случаи положительных РП при отрицательных РЭ требуют повторного определения РП и исключения фонового окрашивания. Больные с опухолями, положительными по РП и отрицательными по РЭ могут быть кандидатами для ГТ, однако, данные об эффективности этого метода в данной подгруппе больных ограничены.

Интерпретация морфологом результатов определения РЭ должна включать оценку конкордантности результатов ИГХ и гистологического исследований. Так, например, дольковые и протоковые инвазивные карциномы низкой степени злокачественности, «чистые» тубулярные, крибриформные и муцинозные карциномы, а также инкапсулированная и солидная папиллярные карциномы крайне редко бывают отрицательными по РЭ, в то время как метapластическая карцинома (все типы), аденокистозная карцинома (и другие карциномы, похожие на рак слюнной железы), секреторная карцинома и карцинома с апокринной дифференцировкой, наоборот, крайне редко бывают положительными по РЭ.

При дискордантности данных гистологического и ИГХ исследований клиницист должен обсудить с морфологом возможные причины расхождения в полученных результатах и при необходимости назначить повторное тестирование или получение мнения второго морфолога с целью уточнения иммунофенотипа опухоли.

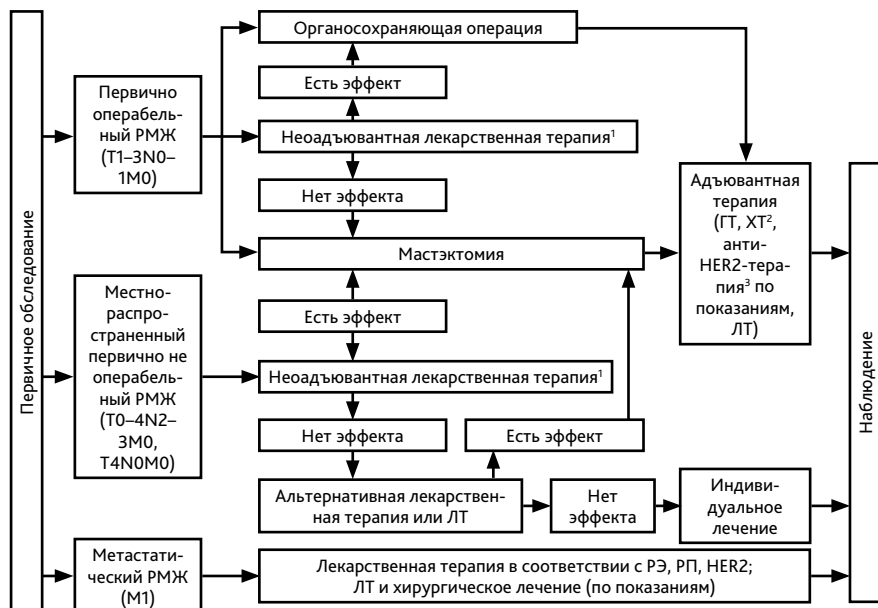
Определение HER2 должно проводиться только в инвазивном компоненте опухоли. При неопределенном результате ИГХ анализа HER2 (2+) следует провести определение амплификации гена HER2 методом *in situ* гибридизации (FISH, CISH или SISH).

Заключительные клинический и патоморфологический диагнозы устанавливаются в соответствии с действующими классификациями ВОЗ и TNM после изучения всех удаленных тканей. При патоморфологическом исследовании удаленной опухоли должны быть определены:

- гистологический вариант опухоли;
- степень злокачественности;
- состояние краев резекции;
- выраженность лимфоваскулярной инвазии;
- состояние подмышечных лимфоузлов;
- содержание РЭ, РП, HER2 и Ki67 ИГХ методом; в случае отрицательных значений РЭ, РП и HER2 по данным ИГХ исследования биопсийного материала рекомендуется повторное определение этих рецепторов в удаленной опухоли и/или метастатических лимфоузлах с учетом возможной гетерогенности опухоли;
- выраженность патоморфологического ответа в первичной опухоли и регионарных лимфоузлах (в случае неoadъювантной лекарственной терапии); рекомендуемыми методами оценки степени выраженности патоморфологического ответа являются:
 - 1) классификация ВОЗ с указанием категорий ypT_pN;
 - 2) система RCB (Residual Cancer Burden; бесплатный онлайн калькулятор доступен на сайте <http://www3.mdananderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3>).

2.2. Лечение

Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при различных стадиях РМЖ представлен на рис. 1.



¹ Неоадьювантная лекарственная терапия при I стадии рекомендуется только в рамках клинических исследований. Неоадьювантную ХТ рекомендуется проводить с использованием стандартных режимов (табл. 8) и обязательным соблюдением рекомендуемой дозовой интенсивности (стандартные дозы и интервалы между курсами). При отсутствии необходимых материальных ресурсов, гарантирующих проведение рекомендуемой неоадьювантной лекарственной терапии (антрациклины, таксаны, трастузумаб, пертузумаб, филграстим), при первично операбельном РМЖ рекомендуется на первом этапе выполнить хирургическое лечение.

² Адьювантная ХТ не рекомендуется больным, получившим стандартную неоадьювантную ХТ в полном объеме. В тех случаях, когда неоадьювантная ХТ по каким-либо причинам не была полностью проведена до операции, рекомендуется проведение недостающих циклов в послеоперационном периоде; больным РМЖ с тройным негативным фенотипом (отрицательные РЭ, РП и HER2), получившим неоадьювантную ХТ антрациклинами и таксанами (± платиновые производные) в стандартном объеме, при наличии инвазивной резидуальной опухоли рекомендуется адьювантная ХТ капецитабином (2000–2500 мг/м² в 1-й–14-й дни каждые 3 нед. в течение 6 мес. или 1300 мг/м²/сут. внутрь ежедневно в течение 1 года) (табл. 4);

³ Больным HER2-положительным РМЖ, получившим стандартную неоадьювантную лекарственную терапию антрациклинами и/или таксанами в сочетании с трастузумабом (± пертузумаб), при наличии инвазивной резидуальной опухоли, соответствующей ypT ≥ 1b или ypN+или RCB II–III рекомендуется адьювантная терапия трастузумаб эмтанзином 3,6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 14 циклов (табл. 5).

Рисунок 1. Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий в зависимости от стадии рака молочной железы.

2.2.1. Ранний (первично операбельный) рак молочной железы (0, I, IIA, IIB, IIIA стадии)

2.2.1.1. Стадия 0 (TisN0M0), протоковый рак *in situ*

Для профилактики развития вторых опухолей в контралатеральной и резецированной (в случае выполнения органосохраняющей операции) молочной железе при положительных РЭ во внутритротоковом (*in situ*) раке рекомендуется рассмотреть назначение адъювантной гормонотерапии с использованием одного из следующих режимов:

- тамоксифен 20 мг/сут. внутрь ежедневно в течение 5 лет у больных в пре- и постменопаузе;
- тамоксифен 5 мг/сут. внутрь ежедневно в течение 3 лет у больных в пре- и постменопаузе (при плохой переносимости стандартной дозы тамоксифена);
- ингибиторы ароматазы (летрозол 2,5 мг/сут. или анастрозол 1 мг/сут. или эксеме-стан 25 мг/сут. внутрь ежедневно) в течение 5 лет у больных в стойкой менопаузе.

Овариальная супрессия при TisN0M0 не показана. ХТ при TisN0M0 не показана.

2.2.1.2. Общие принципы адъювантной лекарственной терапии инвазивного РМЖ

Адъювантная 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, 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.

При опухолях небольших размеров (< 0,5 см) в сочетании с N0, являющихся прогностически благоприятными, адъювантная лекарственная терапия обладает минимальной эффективностью. Назначение адъювантной ГТ (при гормонозависимых опухолях) в такой ситуации имеет целью профилактику вторых (контралатеральных) гормонозависимых опухолей.

План адъювантной лекарственной терапии основывается на принадлежности опухоли к одному из молекулярно-биологических подтипов, стадии заболевания и факторах прогноза (табл. 2, 3). Адъювантная лекарственная терапия должна начинаться с ХТ, если таковая показана. Не рекомендуется одновременное введение антрациклинов и анти-HER2-препаратов ввиду высокого риска кардиотоксичности; адъювантная ХТ таксан-содержащими режимами должна проводиться одновременно с анти-HER2-терапией, если таковая показана. ГТ, если таковая показана, должна начинаться после завершения ХТ и проводиться одновременно с продолжающейся анти-HER2-терапией, включая постнеоадъювантную терапию трастузумабом эмтанзином (у больных с положительным HER2-статусом опухоли). ЛТ, если таковая показана, должна начинаться после завершения ХТ и проводиться одновременно с ГТ и анти-HER2-терапией, включая постнеоадъювантную терапию трастузумабом эмтанзином. Рекомендуемая последовательность различных методов адъювантной терапии представлена на рис. 2.

Адьювантная ХТ, как правило, не рекомендуется больным, получившим стандартный объем неoadьювантной ХТ (табл. 8); исключение составляют больные тройным негативным и HER2-позитивным РМЖ с резидуальной опухолью (см. разделы 2.2.1.3 и 2.2.1.4 и табл. 4, 5). В тех случаях, когда план неoadьювантной ХТ по каким-либо причинам не был полностью выполнен, рекомендуется проведение недостающих курсов лечения в послеоперационном периоде.

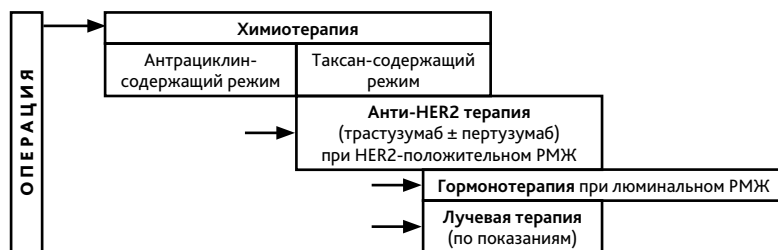


Рисунок 2. Рекомендуемая последовательность различных методов адьювантной терапии рака молочной железы.

Таблица 2. Суррогатное определение молекулярно-биологических подтипов рака молочной железы

Молекулярно-биологический подтип	Клинико-патологическое (суррогатное) определение подтипа
Люминальный А	Наличие всех факторов: - РЭ положительные - HER2-отрицательный - Ki67 низкий¹ ($\leq 20\%$) - РП высокие² ($\geq 20\%$)
Люминальный В (HER2-отрицательный)	- РЭ положительные - HER2-отрицательный и наличие одного из следующих факторов: - Ki67 высокий ($\geq 30\%$) - РП низкие ($< 20\%$)
Люминальный В (HER2-положительный)	- РЭ положительные - HER2-положительный - Ki67 любой - РП любые
HER2-положительный (не люминальный)	- HER2-положительный - РЭ и РП отрицательные - Ki67 любой
Базальноподобный	отрицательные РЭ, РП, HER2 (тройной негативный протоковый)

¹ 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 $\leq 10\%$, следует расценивать как низкое, а $\geq 30\%$ – как высокое; при уровне Ki67 от 20 до 30% при решении вопроса о тактике лечения следует учитывать другие, клинико-морфологические факторы прогноза (стадию, степень злокачественности, морфологический вариант и др.).

² Пороговым значением при определении РП считается 20%.

Таблица 3. Рекомендуемый алгоритм назначения адъювантной системной терапии в зависимости от молекулярно-биологического подтипа и степени распространенности рака молочной железы

Молекулярно-биологический подтип	Рекомендуемая адъювантная системная терапия	Примечания
Люминальный A	Только ГТ в большинстве случаев	Назначение адъювантной ХТ (в дополнение к адъювантной ГТ) должно быть рассмотрено при поражении метастазами ≥ 4 регионарных лимфатических узлов. В качестве ХТ рекомендуются режимы DC (доцетаксел + циклофосфамид, 4 цикла; предпочтительный режим) или AC/EC (4 цикла) (табл. 4, рис. 2)
Люминальный B (HER2-отрицательный)	ХТ в большинстве случаев + ГТ	При T1a-b (≤ 10 мм) и N0: только адъювантная ГТ Для остальных больных (в дополнение к адъювантной ГТ): • при T1c и N0: рассмотреть назначение ХТ при G3, низком уровне РЭ, высоком уровне Ki67; • при T2 и N0: в большинстве случаев DC (доцетаксел + циклофосфамид, 4 цикла; предпочтительный режим) или AC/EC (4 цикла) или CMF (6 циклов) (табл. 4); • при промежуточном прогнозе (T2N0 и G2) в случае назначения овариальной супрессии (в сочетании с тамоксифеном или ингибиторами ароматазы) возможен отказ от адъювантной ХТ; • при T3 или N+: в большинстве случаев ХТ антрациклинами и таксанами (4 цикла AC/EC → 4 цикла доцетаксела/12 еженедельных введений паклитаксела) или DC (доцетаксел + циклофосфамид, 6 циклов) (табл. 4, рис. 2) • при инвазивном дольковом РМЖ (для констатации долькового варианта требуется ИГХ исследование с E-cadherin) с N0–1 (при поражении не более 3 подмышечных лимфоузлов) проведение адъювантной ХТ нецелесообразно в связи с низкой чувствительностью данного морфологического варианта к ХТ • уровень Ki67 (< 10% или > 30%) после короткого (в течение 2–3 нед.) «тестового» курса предоперационной ГТ имеет большее прогностическое значение, чем исходное значение этого показателя (см. раздел 2.2.1.7)
Люминальный B (HER2-положительный)	ХТ + анти-HER2-терапия + ГТ	При T1a (≤ 5 мм) и N0: только адъювантная ГТ; ХТ и анти-HER2-терапия не показаны. При T1b, c (> 5 мм, но ≤ 20 мм) и N0: возможна ХТ без антрациклинов (паклитаксел 12 еженедельных введений или DC (доцетаксел + циклофосфамид) (4 цикла) в сочетании с трастузумабом в течение 12 мес. (с последующей ГТ) (табл. 5, 7). При T2–T3 (> 20 мм) или N+: ХТ по схеме доцетаксел + карбоплатин (6 циклов) + анти-HER2-терапия (трастузумаб ± пертузумаб) или антрациклины + таксаны (4 цикла AC/EC → 4 цикла доцетаксела/12 еженедельных введений паклитаксела) + анти-HER2-терапия (трастузумаб ± пертузумаб) (с последующей ГТ) (табл. 5, 7; рис. 2). После завершения ХТ продолжается анти-HER2-терапия в сочетании с ГТ

Молекулярно-биологический подтип	Рекомендуемая адъювантная системная терапия	Примечания
HER2-положительный (не люминальный)	ХТ + анти-HER2-терапия	При T1a (≤ 5 мм) и N0: системная терапия не показана. При T1b, c (> 5 мм, но ≤ 20 мм) и N0: возможна ХТ паклитакселом (12 еженедельных введений) или 4 цикла DC (доцетаксел + циклофосфамид) (без антрациклинов) в сочетании с трастузумабом в течение 12 месяцев (табл. 5, рис. 2). При T2–T3 (> 20 мм) или N+: ХТ по схеме доцетаксел + карбоплатин (6 циклов) + анти-HER2-терапия (трастузумаб ± пертузумаб) или антрациклинами и таксанами (4 цикла AC/EC → 4 цикла доцетаксела/12 еженедельных введений паклитаксела) + анти-HER2-терапия (трастузумаб ± пертузумаб) (табл. 5, рис. 2). После завершения ХТ продолжается анти-HER2-терапия.
Тройной негативный	ХТ с включением антрациклинов и таксанов	При T1a (≤ 5 мм) и N0: системная терапия не показана. При T1b и N0 возможно проведение 4 циклов ХТ DC (доцетаксел + циклофосфамид). При T1c–T3 или N+: ХТ антрациклинами и таксанами (4 цикла AC/EC → 12 еженедельных введений паклитаксела)/4 курса доцетаксела. В связи с отсутствием убедительных данных об увеличении выживаемости больных тройным негативным, в т. ч. BRCA-ассоциированным РМЖ при добавлении производных платины к антрациклинам и таксанам в рутинной практике включение этих препаратов (производных платины) в режимы адъювантной ХТ не рекомендуется. С учетом данных ряда исследований об увеличении частоты полных патоморфологических регрессий при тройном негативном фенотипе включение производных платины в режимы неоадъювантной ХТ может быть рассмотрено в индивидуальном порядке (табл. 8, рис. 2).

2.2.1.3. Адъювантная/постнеоадъювантная химиотерапия HER2-отрицательного рака молочной железы

Следует использовать стандартные режимы с соблюдением рекомендуемой дозовой интенсивности; необходимо избегать необоснованной (в отсутствие токсичности) редукции доз препаратов и увеличения интервалов между курсами. Рекомендуется последовательное (а не одновременное!) использование антрациклинов и таксанов; при назначении паклитаксела предпочтительно еженедельное введение, особенно при тройном негативном варианте.

Больным РМЖ с тройным негативным фенотипом (отрицательные РЭ, РП и HER2), получившим неоадъювантную ХТ антрациклинами и таксанами в стандартном объеме, при наличии инвазивной резидуальной опухоли рекомендуется назначение капецитабина (табл. 4). При наличии показаний к проведению адъювантной ЛТ рекомендуется проводить ее одновременно с приемом капецитабина.

Рекомендуемые режимы адъювантной/постнеоадъювантной ХТ HER2-отрицательного РМЖ представлены в табл. 4.

Таблица 4. Рекомендуемые режимы адъювантной/постнеоадъювантной химиотерапии HER2-отрицательного рака молочной железы

АСх4 ¹	Доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день+ циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла
АСх4 → D × 4 ¹	АС (доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день+ циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 цикла → доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла
АСх4 → P × 12 ^{1,4}	АС (доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день+ циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 цикла → паклитаксел 80 мг/м ² в/в еженедельно, 12 введений
АСх4 → P × 4 ^{1,5}	АС (доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день+ циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 цикла → паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла
АСх4 → P × 4 ^{1,2,3}	АС (доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день+ циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 2 нед., 4 цикла → паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 2 нед., 4 цикла
АСх4 → P × 12 ^{1,2,3,4}	АС (доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день+ циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 2 нед., 4 цикла → паклитаксел 80 мг/м ² в/в еженедельно, 12 введений
DCх4 ³	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день+ циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла
CMF ⁶	Циклофосфамид 100 мг/м ² внутрь в 1-й–14-й дни+ метотрексат 40 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни+ фторурацил 600 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 4 нед., 6 циклов
Капецитабин (монотерапия) ^{7,8}	Капецитабин 2000–2500 мг/м ² внутрь в 1-й–14-й дни каждые 3 нед. в течение 6 мес.
	Капецитабин 1300 мг/м ² /сут. внутрь ежедневно в течение 1 года

¹ Доксорубин может быть заменен на эпирубин в курсовой дозе 90–100 мг/м² (режим ЕС).

² Режим с уплотненным введением химиопрепаратов следует рассмотреть при быстро пролиферирующих (с высоким Ki67) вариантах РМЖ.

³ Требуется профилактическое назначение Г-КСФ (филграстим 5 мкг/кг п/к через 24–72 часа после окончания введения химиопрепаратов и до восстановления нормального числа нейтрофилов после надира или пэгфилграстим 6 мг или эмпэгфилграстим 7,5 мг п/к, не менее чем через 24 часа после окончания и не ранее чем за 14 дней до введения химиопрепаратов).

⁴ При использовании еженедельных введений паклитаксела объем стандартной премедикации может быть сокращен (на усмотрение лечащего врача) и проводится по схеме: 1–2-й курсы — дексаметазон 10 мг в/м или внутрь за 12 и 6 часов до введения паклитаксела, блокаторы рецепторов H1 (дифенгидрамин 50 мг или эквивалентные дозы аналогов) в/в струйно за 30–60 мин. до введения паклитаксела, блокаторы рецепторов H2 (фамотидин 50 мг или эквивалентные дозы аналогов) в/в струйно за 30–60 мин. до введения паклитаксела. При отсутствии реакций гиперчувствительности на первых двух курсах в дальнейшем возможно введение дексаметазона 8 мг в/в за 30–60 мин. до введения паклитаксела, а введение блокаторов H1/H2 гистаминовых рецепторов — только в случае предшествовавших реакций гиперчувствительности. Введение паклитаксела может проводиться при АЧН ≥ 1,0 × 10⁹/л и количестве тромбоцитов ≥ 100,0 × 10⁹/л.

⁵ Режим введения паклитаксела 175 мг/м² 1 раз в 3 недели является менее эффективным по сравнению с еженедельным, особенно при тройном негативном подтипе РМЖ.

⁶ При противопоказаниях к назначению антрациклинов и таксанов.

⁷ Рекомендуется больным РМЖ с тройным негативным фенотипом (отрицательные PЭ, PП и HER2), получившим неоадъювантную ХТ антрациклинами и таксанами в стандартном объеме, при наличии инвазивной резидуальной опухоли;

⁸ Адъювантную ЛТ рекомендуется проводить одновременно с адъювантной ХТ капецитабином.

2.2.1.4. Адьювантная/постнеоадьювантная терапия HER2-положительного рака молочной железы

Адьювантная терапия HER2-положительного РМЖ включает ХТ (если она не назначалась неоадьювантно), анти-HER2-терапию и ГТ (при наличии в опухоли РЭ и РП).

Больным, получившим неоадьювантную ХТ антрациклинами и/или таксанами и трастузумабом ($\pm$ пертузумабом) в стандартном объеме, при наличии инвазивной резидуальной опухоли, соответствующей уРТ $\geq 1b$ или урN+или RCB II–III, рекомендуется адьювантная терапия трастузумаб эмтанзином 3,6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 14 циклов (табл. 5). При наличии показаний к проведению адьювантной ГТ и адьювантной ЛТ рекомендуется проводить их одновременно с введением трастузумаб эмтанзина. При досрочном прекращении введения трастузумаб эмтанзина (например, в связи с токсичностью) следует продолжить введение трастузумаба до общей продолжительности анти-HER2-терапии 1 год, включая дооперационный этап.

Рекомендуемые режимы адьювантной/постнеоадьювантной лекарственной терапии HER2-положительного РМЖ представлены в табл. 5.

Таблица 5. Рекомендуемые режимы адьювантной/постнеоадьювантной лекарственной терапии HER2-положительного рака молочной железы

(DC + трастузумаб) $\times 4^{1,2,3,4}$	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² 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., 4 цикла; далее — трастузумаб до общей длительности 12 мес.
DCH $\times 6^{1,2,4}$	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + карбоплатин AUC 6 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., 6 циклов; далее — трастузумаб 6 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед. до общей длительности 12 мес.
(DCH + пертузумаб) $\times 6^{1,2,4,5}$	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + карбоплатин AUC 6 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. + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 6 циклов; общая длительность введения трастузумаба и пертузумаба составляет 12 мес.
(P + трастузумаб) $\times 12^{1,2,3,6}$	Паклитаксел 80 мг/м ² в/в еженедельно, 12 введений + трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно 12 введений; далее — трастузумаб 6 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед. до общей длительности 12 мес.
АС $\times 4 \rightarrow$ (D + трастузумаб) $\times 4^{1,2,7}$	АС (доксорубицин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 цикла $\rightarrow$ доцетаксел 75 мг/м ² 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.; далее — трастузумаб 6 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед. до общей длительности 12 мес.
АС $\times 4 \rightarrow$ (P + трастузумаб) $\times 12^{1,2,6,7}$	АС (доксорубицин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 цикла $\rightarrow$ паклитаксел 80 мг/м ² в/в еженедельно, 12 введений + трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно 12 введений; далее — трастузумаб 6 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед. до общей длительности 12 мес.

АС × 4 → (Р + трастузумаб) × 1 ² , 2, 4, 7, 6, 8	АС (доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 2 нед., 4 курса → паклитаксел 80 мг/м ² в/в ежедневно, 12 введений + трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в ежедневно 12 введений, далее — трастузумаб 6 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед. до общей длительности 12 мес.
АС × 4 → (Р + трастузумаб) × 4 ^{1, 2, 4, 7, 8}	АС (доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 2 нед., 4 цикла → паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 2 нед., 4 цикла + трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в ежедневно; далее — трастузумаб 6 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед. до общей длительности 12 мес.
АС × 4 → (таксаны + трастузумаб + пертузумаб) × 4 ^{1, 2, 5, 7}	АС (доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 цикла → таксаны (доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед. 4 цикла или паклитаксел 80 мг/м ² в/в ежедневно 12 введений) + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед.; общая длительность введения трастузумаба и пертузумаба составляет 12 мес.
Трастузумаб эмтанзин × 14 ⁹	Трастузумаб эмтанзин 3,6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., до 14 циклов

¹ Введение анти-HER2-препаратов (трастузумаба, пертузумаба) рекомендуется начинать одновременно с безантрациклиновым таксан-содержащим режимом.

² 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.

³ Рекомендуется рассмотреть применение данного режима при T1b, c (> 5 мм, но ≤ 20 мм) и N0.

⁴ Рекомендуется профилактическое назначение Г-КСФ (филграстим 5 мкг/кг п/к через 24–72 часа после окончания введения химиопрепаратов и до восстановления нормального числа нейтрофилов после надира или пэгфилграстим 6 мг или эмпэгфилграстим 7,5 мг п/к, не менее чем через 24 часа после окончания и не ранее чем за 14 дней до введения химиопрепаратов).

⁵ Режим рекомендуется больным с N2–3, не получавшим неоадъювантной лекарственной терапии; пертузумаб вводится в сочетании с трастузумабом в течение 12 мес.

⁶ При использовании ежедневных введений паклитаксела объем стандартной премедикации может быть сокращен (на усмотрение лечащего врача) и проводится по схеме: 1–2-й курсы — дексаметазон 10 мг в/м или внутрь за 12 и 6 часов до введения паклитаксела, блокаторы рецепторов H1 (дифенгидрамин 50 мг или эквивалентные дозы аналогов) в/в струйно за 30–60 мин. до введения паклитаксела, блокаторы рецепторов H2 (фамотидин 50 мг или эквивалентные дозы аналогов) в/в струйно за 30–60 мин. до введения паклитаксела. При отсутствии реакций гиперчувствительности на первых двух курсах в дальнейшем возможно введение дексаметазона 8 мг в/в за 30–60 мин. до введения паклитаксела, а введение блокаторов H1/H2 гистаминовых рецепторов — только в случае предшествовавших реакций гиперчувствительности. Введение паклитаксела может проводиться при АЧН ≥ 1,0 × 10⁹/л и количестве тромбоцитов ≥ 100,0 × 10⁹/л.

⁷ Доксорубин может быть заменен на эпирубин в курсовой дозе 90–100 мг/м² (режим ЕС); не рекомендуется одновременное введение антрациклинов (доксорубина и эпирубина) и анти-HER2-препаратов (трастузумаба, пертузумаба) ввиду высокого риска кардиотоксичности; до и в процессе терапии антрациклинами и/или трастузумабом необходим контроль ФЛЖ с помощью ЭхоКГ с частотой 1 раз в 3 мес. (или чаще при наличии показаний).

⁸ Режим с уплотненным введением химиопрепаратов рекомендуется рассмотреть при быстро пролиферирующих (с высоким Ki67) вариантах РМЖ.

⁹ Рекомендуется больным, получившим неоадъювантную ХТ антрациклинами и/или таксанами и трастузумабом (± пертузумабом) в стандартном объеме, при наличии инвазивной резидуальной опухоли, соответствующей уРТ ≥ T1b или урN+или RCB II–III, рекомендуется постнеоадъювантная терапия трастузумаб эмтанзином 3,6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 14 циклов. В исследовании KATHERINE адъювантная ГТ и адъювантная ЛТ проводилась одновременно с введением трастузумаб эмтанзина. При досрочном прекращении введения трастузумаб эмтанзина в связи с токсичностью следует продолжить введение трастузумаба до общей продолжительности анти-HER2-терапии 1 год, включая дооперационный этап.

2.2.1.5. Адъювантная гормонотерапия рака молочной железы

Адъювантная ГТ показана всем больным гормонозависимым РМЖ независимо от возраста, функции яичников, стадии заболевания, HER2-статуса, проведения нео-/адъювантной ХТ или анти-HER2-терапии. Гормонозависимыми считаются опухоли с определяемой экспрессией РЭ в $\geq 1\%$ клеток инвазивного РМЖ. Выбор режима ГТ зависит от функции яичников (табл. 6, 7).

Таблица 6. Лекарственные препараты, рекомендуемые для адъювантной гормонотерапии рака молочной железы

Антиэстрогены ¹	Тамоксифен 20 мг/сут. внутрь ежедневно
Ингибиторы ароматазы ^{2,3}	Летрозол 2,5 мг/сут. внутрь ежедневно Анастрозол 1 мг/сут. внутрь ежедневно Эксеместан 25 мг/сут. внутрь ежедневно
Аналоги ГРГ ⁴	Гозерелин 3,6 мг п/к 1 раз в 28 дней Трипторелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней Бусерелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней Лейпрорелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней

¹ Могут использоваться независимо от функции яичников; овариальная супрессия в дополнение к антиэстрогенам рекомендуется больным с сохранной функцией яичников при наличии факторов высокого риска рецидива (см. табл. 7); определение мутаций гена CYP2D6 для решения вопроса о назначении тамоксифена в рутинной практике не рекомендуется; следует избегать совместного назначения тамоксифена и ингибиторов CYP2D6.

² Рекомендуется использовать только у больных в постменопаузе, противопоказаны больным с сохранной функцией яичников; у больных с сохранной функцией яичников для назначения ингибиторов ароматазы требуется овариальная супрессия.

³ Дольковый рак более чувствителен к ингибиторам ароматазы.

⁴ Рекомендуется использовать только у больных с сохранной функцией яичников при необходимости овариальной супрессии; назначаются в сочетании с антиэстрогенами или ингибиторами ароматазы; аналоги ГРГ рекомендуется вводить 1 раз в 28 дней.

Таблица 7. Рекомендуемые режимы адъювантной гормонотерапии рака молочной железы в зависимости от функции яичников

Режимы гормонотерапии	Примечания
Пременопауза	
Тамоксифен 5 лет	
Тамоксифен 2–3 года → ингибиторы ароматазы 2–3 года (суммарно — 5 лет)	Для больных, достигших стойкой менопаузы к моменту окончания приема тамоксифена
Тамоксифен 10 лет	При наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза ¹
Тамоксифен 5 лет → ингибиторы ароматазы 2 года	Для больных, достигших стойкой менопаузы к моменту окончания приема тамоксифена, при наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза ¹
Овариальная супрессия + тамоксифен или ингибиторы ароматазы 5 лет	При наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза ^{1, 2, 3, 4}

Режимы гормонотерапии	Примечания
Постменопауза	
Тамоксифен 5 лет	
Ингибиторы ароматазы 5 лет	
Ингибиторы ароматазы 2–3 года, далее — тамоксифен 2–3 года	При использовании режимов переключения предпочтительно на первом этапе использовать ингибиторы ароматазы
Тамоксифен 2–3 года → ингибиторы ароматазы 2–3 года (суммарно — 5 лет)	
Ингибиторы ароматазы 7 лет	При наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза ¹
Тамоксифен 10 лет	При наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза ¹
Тамоксифен 5 лет → ингибиторы ароматазы 2 года	При наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза ¹

¹ К факторам неблагоприятного прогноза относятся T3–4, N+, G3, гиперэкспрессия/амплификация HER2, высокий Ki67, выраженная лимфоваскулярная инвазия.

² Рекомендуемая продолжительность овариальной супрессии составляет 5 лет.

³ Овариальная супрессия необходима в течение всего срока приема ингибиторов ароматазы.

⁴ При промежуточном прогнозе (T2N0 и G2) в случае назначения овариальной супрессии (в сочетании с тамоксифеном или ингибиторами ароматазы) возможен отказ от адъювантной ХТ.

Терапия ингибиторами ароматазы ассоциируется с меньшей частотой тромбоэмболических осложнений и рака эндометрия и с большей частотой остеопороза (и связанных с ним переломов костей) и осложнений со стороны сердечнососудистой системы по сравнению с тамоксифеном. Ингибиторы ароматазы третьего поколения (летрозол, анастрозол, эксеместан) равно эффективны и сопоставимы по профилю токсичности.

Критериями постменопаузы являются:

- билатеральная овариэктомия;
- возраст ≥ 60 лет;
- возраст < 60 лет:
 - в отсутствие ХТ, терапии тамоксифеном или торемифеном и овариальной супрессии: аменорея в течение ≥ 12 мес. в сочетании с постменопаузальными уровнями ФСГ и эстрадиола;
 - в процессе терапии тамоксифеном или торемифеном: постменопаузальные уровни ФСГ и эстрадиола.

Аменорея, развившаяся в процессе или по окончании ХТ (нео -/адъювантной), не является достаточным признаком постменопаузы, и для оценки функции яичников необходимо определение ФСГ и эстрадиола.

Для достижения овариальной супрессии могут быть использованы следующие методы:

- лекарственный (аналоги ГРГ; см. табл. 6):
 - вызывает обратимое подавление функции яичников;

- не всегда обеспечивает полное подавление функции яичников, особенно у женщин молодого возраста; для подтверждения полной овариальной супрессии необходимо определение эстрадиола в сыворотке крови 1 раз в 3 мес.; определение ФСГ в период лечения аналогами ГРГ неинформативно; прием ингибиторов ароматазы следует начинать через 6–8 нед. после первого введения аналогов ГРГ;
- аналоги ГРГ рекомендуется вводить ежемесячно;
- хирургический (билатеральная овариэктомия); вызывает необратимое подавление функции яичников;
- лучевой; вызывает необратимое подавление функции яичников.

У молодых женщин, особенно не завершивших репродуктивную функцию, для достижения овариальной супрессии рекомендуется назначение аналогов ГРГ, подавляющих функцию яичников обратимо.

2.2.1.6. Остеомодифицирующие препараты в адъювантной терапии

Больным гормонозависимым РМЖ в постменопаузе (в т. ч. получающим овариальную супрессию) с целью профилактики остеопороза и снижения риска рецидива болезни рекомендуется назначить:

- бисфосфонаты (золедронат 4 мг в/в 1 раз в 6 мес.) в течение 2–3 лет;
- колекальциферол 400–800 МЕ/сут. внутрь ежедневно + кальция карбонат 500–1000 мг/сут. внутрь ежедневно длительно;
- контроль минеральной плотности костей (денситометрия) 1 раз в год.

Примечание: Оптимальным считается начало терапии остеомодифицирующими агентами не позднее 6 месяцев после начала адъювантной эндокринотерапии.

2.2.1.7. Неоадъювантная лекарственная терапия первично операбельного рака молочной железы

Очередность лекарственного и хирургического лечения не влияет на безрецидивную и общую выживаемость. Неоадъювантная лекарственная терапия первично операбельного РМЖ позволяет:

- 1) выполнить органосохраняющую операцию и/или улучшить косметический эффект;
- 2) оценить эффект лекарственной терапии и своевременно прекратить ее в случае прогрессирования (с выполнением хирургического лечения);
- 3) оценить выраженность патоморфологического ответа и назначить дополнительную адъювантную терапию.

Неоадъювантная лекарственная (химиотерапия ± анти-HER2) терапия может быть рекомендована при соблюдении следующих условий:

- доказанный инвазивный первично операбельный РМЖ (T0–1N1M0, T2N0M0, T2N1M0, T3N0M0, T3N1M0);

- тройной негативный фенотип или HER2-положительный статус с целью выполнения органосохраняющей операции, определения прогноза и индивидуализации постнеоадъювантной терапии в случае наличия резидуальной опухоли;
- может быть рассмотрена у больных люминальным В раком высокого риска (G3, высокий Ki67) при наличии четких показаний для проведения ХТ данного объема и желании больной выполнить органосохраняющую операцию;
- согласие больной на выполнение органосохраняющей операции; с пациенткой должны быть обсуждены необходимость ЛТ в случае выполнения органосохраняющего лечения, а также вероятность повторной операции при обнаружении резидуальной опухоли в краях резекции;
- абсолютные показания к проведению данного вида лекарственной терапии по результатам дооперационного обследования; при отсутствии достаточной информации (например, о размерах опухолевого узла, состоянии подмышечных лимфоузлов, наличии инвазивного компонента при внутрипротоковом РМЖ) на первом этапе рекомендуется оперативное лечение с изучением удаленной опухоли и патоморфологическим стадированием.

Больным люминальным HER2-негативным РМЖ при планировании на первом этапе хирургического лечения на период выполнения предоперационных обследований может быть назначен короткий (в течение 2–3 нед.) «тестовый» курс ГТ. Определение Ki67 в динамике (в материале биопсии и в удаленном материале первичной опухоли после «тестового» курса предоперационной ГТ) может служить дополнительным прогностическим фактором (табл. 3).

Перед началом неоадъювантной лекарственной терапии должно быть проведено полноценное клиничко-лабораторное обследование (см. раздел 2.1. «Диагностика»), в том числе биопсия опухоли с гистологическим исследованием и определением РЭ, РП, HER2 и Ki67. Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при первично операбельном РМЖ в случае неоадъювантной лекарственной терапии представлен на рис. 3 и 4.

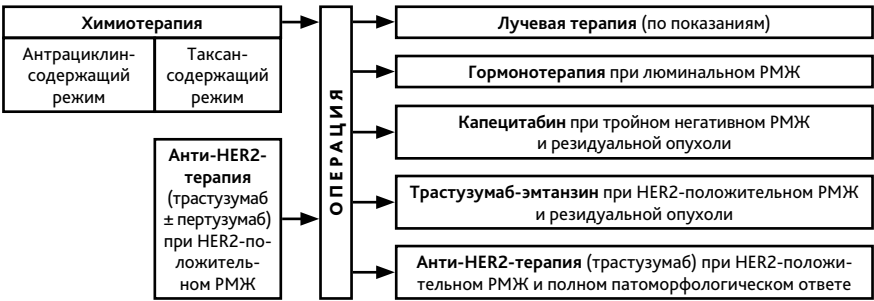


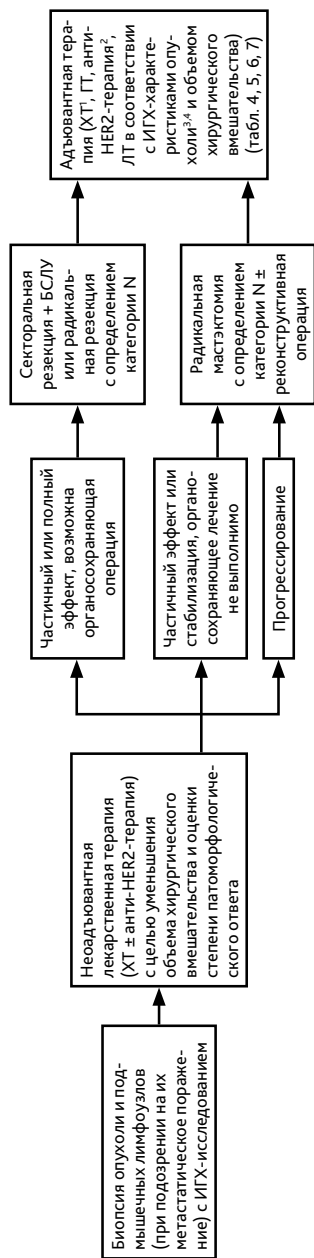
Рисунок 3. Рекомендуемая последовательность использования различных видов лечения в случае неоадъювантной терапии.

Режимы неоадъювантной лекарственной терапии представлены в табл. 8.

Основные принципы неоадъювантной лекарственной терапии:

- все необходимые курсы ХТ рекомендуется проводить до операции, так как это повышает вероятность достижения полной морфологической регрессии;
- если все запланированные курсы ХТ проведены до операции, адъювантная ХТ, как правило, не назначается. Больным РМЖ с тройным негативным фенотипом, получившим неоадъювантную ХТ в стандартном объеме, при наличии инвазивной резидуальной опухоли рекомендуется адъювантная ХТ капецитабином. Больным HER2-позитивным раком при наличии резидуальной опухоли, соответствующей RCB II–III или $ypN \geq 1b$ или $ypN + v$ в качестве адъювантной терапии рекомендуется трастузумаб эмтанзин (табл. 4, 5);
- если по каким-либо причинам на дооперационном этапе не удалось провести все запланированные курсы ХТ, то недостающие курсы проводятся после операции;
- 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 лечения) клинического эффекта не следует сокращать объем лечения менее чем до 6–8 курсов.
- после завершения неоадъювантной терапии, при отсутствии клинических признаков прогрессирования болезни, оценку эффекта следует производить с помощью осмотра и инструментальных методов, зафиксировавших патологические изменения в молочной железе и регионарных зонах до начала лечения.

При отсутствии достаточных материальных ресурсов, гарантирующих проведение оптимальной неоадъювантной лекарственной терапии (антрациклины, таксаны, трастузумаб, пертузумаб, колониестимулирующие факторы, если таковые показаны), целесообразно на первом этапе выполнить хирургическое лечение. Неоадъювантная ХТ при первично операбельном люминальном А варианте РМЖ не рекомендуется.



1 Адъювантная ХТ не рекомендуется больным, получившим неадъювантную ХТ в полном объеме; в отдельных случаях, когда на дооперационном этапе ХТ по каким-либо причинам не была полностью завершена, рекомендуется проведение недостающих циклов в послеоперационном периоде. Больным РМЖ с тройным негативным фенотипом (отрицательные РЭ, РП и HER2), получившим неадъювантную ХТ антрациклинами и таксанами в полном объеме, при наличии инвазивной резидуальной опухоли рекомендуется постнеадъювантная ХТ капецитабином (2000–2500 мг/м²/сут. в 1-й–14-й дни каждые 3 нед. в течение 6 мес. или 1300 мг/м²/сут. внутрь ежедневно в течение 1 года) (табл. 4).

2 Больным HER2-положительным РМЖ, получившим стандартную неадъювантную лекарственную терапию антрациклинами и/или таксанами в сочетании с трастузумабом (± пертузумаб), при наличии инвазивной резидуальной опухоли, соответствующей уРТ≥ 1b или уРН+или RCB II–III рекомендуется постнеoadъювантная терапия трастузумабом эмтанзином 3,6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 14 циклов (табл. 5).

3 Патоморфологическое исследование должно включать оценку степени выраженности патоморфологического ответа с использованием классификации уРТ/Н или системы RCB.

4 Желательно ИГХ исследование резидуальной опухоли с коррекцией постнеoadъювантной терапии при необходимости.

Рисунок 4. Рекомендуемая тактика лечения первично операбельного РМЖ (0, I, IIa, IIb, IIIa стадии) в случае неoadъювантной лекарственной терапии.

Таблица 8. Рекомендуемые режимы неоадьювантной лекарственной терапии рака молочной железы

HER2-отрицательный	
АС×4 → D×4 ¹	АС (доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 цикла → доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла
АС×4 → P×12 ^{1,2}	АС (доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 цикла → паклитаксел 80 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла
АС×4 → P×4 ^{1,3,4}	АС (доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 2 нед., 4 цикла → паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 2 нед., 4 цикла
АС×4 → P×12 ^{1,3,4,10}	АС (доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 2 нед., 4 цикла → паклитаксел 80 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 2 нед., 4 цикла
АС×4 → (P + карбо) ×12 ^{1,2,3,4,5}	АС (доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 2 или 3 нед., 4 цикла → паклитаксел 80 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла
HER2-положительный	
DCH×6 ^{4,6,7}	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + карбоплатин AUC 6 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., 6 циклов
(DCH + пертузумаб) ×6 ^{4,6,7,8}	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + карбоплатин AUC 6 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. + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 6 циклов
АС×4 → (D + трастузумаб) ×4 ^{1,6,7,9}	АС (доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 курса → доцетаксел 75 мг/м ² 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., 4 цикла
АС×4 → (P + трастузумаб) ×12 ^{1,2,6,7,9}	АС (доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 курса → паклитаксел 80 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 12 введений
АС×4 → (P + трастузумаб) ×4 ^{1,6,7,9}	АС (доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 цикла → паклитаксел 175 мг/м ² 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., 4 цикла
АС×4 → (P + трастузумаб) ×12 ^{1,2,3,4,6,7,9}	АС (доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 2 нед., 4 курса → паклитаксел 80 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 2 нед., 4 курса + трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 2 нед., 12 введений
АС×4 → (P + трастузумаб) ×4 ^{1,3,4,6,7,9}	АС (доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 2 нед., 4 цикла → паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 2 нед., 4 цикла + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 2 нед., 8 введений
АС×4 → (D + трастузумаб + пертузумаб) ×4 ^{1,3,4,6,7,8,9}	АС (доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 2–3 нед., 4 цикла → доцетаксел 75 мг/м ² 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. + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла

¹ Доксорубин может быть заменен на эпирубин в курсовой дозе 90–100 мг/м² (режим ЕС).² При использовании еженедельных введений паклитаксела объем стандартной премедикации может быть сокращен (на усмотрение лечащего врача) и проводится по схеме: 1–2-й курсы — дексаметазон 10 мг в/м или внутрь за

12 и 6 часов до введения паклитаксела, блокаторы рецепторов H1 (дифенгидрамин 50 мг или эквивалентные дозы аналогов) в/в струйно за 30–60 мин. до введения паклитаксела, блокаторы рецепторов H2 (фамотидин 50 мг или эквивалентные дозы аналогов) в/в струйно за 30–60 мин. до введения паклитаксела. При отсутствии реакций гиперчувствительности на первых двух курсах в дальнейшем возможно введение дексаметазона 8 мг в/в за 30–60 мин. до введения паклитаксела, а введение блокаторов H1/H2 гистаминовых рецепторов — только в случае предшествовавших реакций гиперчувствительности. Введение паклитаксела может проводиться при $ACH \geq 1,0 \times 10^9$ /л и количестве тромбоцитов $\geq 100,0 \times 10^9$ /л.

³ Режим с уплотненным введением химиопрепаратов следует рассмотреть при быстро пролиферирующих (с высоким Ki67) вариантах РМЖ.

⁴ Рекомендуется профилактическое назначение Г-КСФ (филграстим 5 мкг/кг п/к через 24–72 часа после окончания введения химиопрепаратов и до восстановления нормального числа нейтрофилов после надира или пэгфилграстим 6 мг или эмпэгфилграстим 7,5 мг п/к, не менее чем через 24 часа после окончания и не ранее чем за 14 дней до введения химиопрепаратов).

⁵ Режимы с включением производных платины могут быть использованы при тройном негативном фенотипе.

⁶ Введение анти-HER2-препаратов (трастузумаба, пертузумаба) должно начинаться одновременно с безантрациклиновым таксан-содержащим режимом.

⁷ Возможно использование лекарственной формы трастузумаба для п/к введения в дозе 600 мг/5 мл (независимо от массы тела пациента) 1 раз в 3 нед.; нагрузочная доза не требуется.

⁸ Режим может быть использован в качестве неоадъювантной терапии при опухолях $\geq T2$ или N+.

⁹ Не рекомендуется одновременное введение антрациклинов (доксорубицина, эпидорубицина) и анти-HER2-препаратов (трастузумаба, пертузумаба) ввиду высокого риска кардиотоксичности; до и в процессе терапии антрациклинами и/или трастузумабом необходим контроль ФВЛж с помощью ЭхоКГ с частотой 1 раз в 3 мес. (или чаще при наличии показаний).

2.2.2. Местнораспространенный первично не операбельный инвазивный рак молочной железы (стадии IIIA (кроме T3N1M0), IIIB и IIIC, в т. ч. инфильтративно-отечная форма)

Рак молочной железы стадий IIIA (кроме T3N1M0), IIIB и IIIC, в т. ч. инфильтративно-отечная форма является первично не операбельным и требует лекарственной терапии в качестве первого этапа лечения. Основными целями неоадъювантной лекарственной терапии является уменьшение размеров опухоли с целью достижения операбельного состояния и получение прогностической информации, основанной на степени выраженности лекарственного патоморфоза и необходимой для индивидуализации постнеоадъювантной терапии. Локальное лечение (хирургическое, лучевое) на первом этапе не показано. Тактика лечения местно-распространенного первично не операбельного РМЖ представлена на рис. 3, 5.

Первичное обследование проводится в стандартном объеме (см. раздел 2.1), включая дополнительные диагностические методы, позволяющие исключить наличие отдаленных метастазов, вероятность которых у данной категории больных значительно выше, чем у больных с первично операбельным процессом (см. раздел 2.1. «Диагностика»).

Неоадъювантная лекарственная терапия проводится по тем же правилам, что и при первично операбельном РМЖ (табл. 8). Больным в менопаузе с люминальным подтипом РМЖ может быть рекомендована неоадъювантная ГТ, которую следует проводить в течение 4–8 мес. или до достижения максимального эффекта. Препаратами выбора для неоадъювантной ГТ являются ингибиторы ароматазы.

Алгоритм назначения адъювантной лекарственной терапии аналогичен таковому при первично операбельном РМЖ:

- адъювантная ХТ, как правило, не назначается, если все запланированные курсы проведены до операции; больным РМЖ с тройным негативным и HER2-положительным фенотипом, получившим неоадъювантную ХТ антрациклинами и таксанами в полном объеме, при наличии резидуальной опухоли может быть назначена дополнительная адъювантная ХТ капецитабином (при тройном негативном РМЖ) или трастузумаб эмтанзином (при HER2-положительном РМЖ) (табл. 4, 5);
- адъювантная ГТ назначается всем больным с гормонозависимыми опухолями (см. раздел 2.2.1.4., табл. 6, 7);
- адъювантная анти-HER2-терапия назначается всем больным при HER2-положительных опухолях.

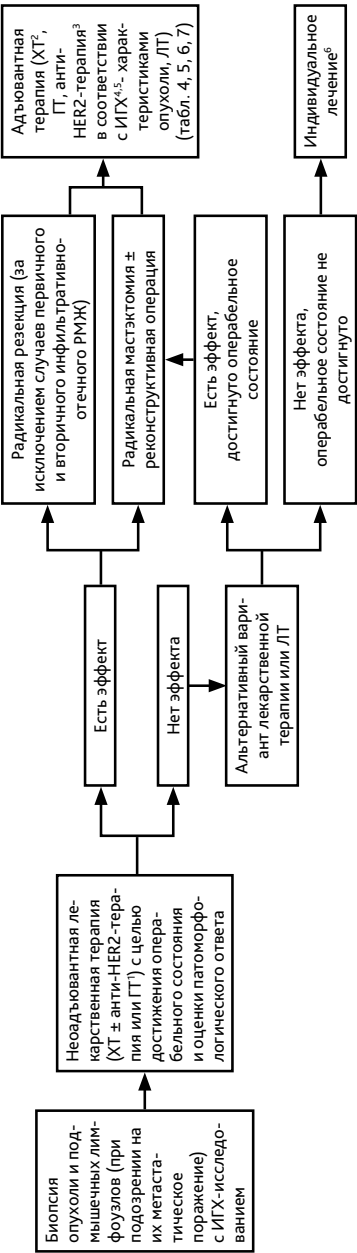
2.2.3. Наблюдение после первичного лечения раннего и местно-распространенного рака молочной железы

Основной целью наблюдения является максимально раннее выявление местных рецидивов и рака контралатеральной молочной железы, так как это обеспечивает возможность радикального лечения. Наблюдение после первичного лечения предполагает осмотр и выяснение жалоб от 1 до 4 раз в год (в зависимости от конкретной клинической ситуации) в течение первых 5 лет, далее — ежегодно.

Рекомендуется ежегодно выполнять двухстороннюю (в случае органосохраняющей операции) или контралатеральную маммографию в сочетании с УЗИ регионарных зон и области послеоперационного рубца. При отсутствии жалоб и симптомов, подозрительных в отношении прогрессирования болезни, лабораторное и инструментальное обследование (определение опухолевых маркеров, R-графическое, УЗИ, радиоизотопное, КТ, МРТ, ПЭТ/КТ) не рекомендуется.

Женщины с неудаленной маткой, получающие адъювантно тамоксифен, должны осматриваться гинекологом ежегодно. Любые патологические состояния, подозрительные в отношении рака эндометрия, подлежат максимально быстрой уточняющей диагностике. Рутинное (в отсутствие жалоб) выполнение УЗИ и биопсии эндометрия (раздельное диагностическое выскабливание) не рекомендуется.

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, витамина D и бисфосфонатов (см. раздел 2.2.1.5).



1 Неoadъювантная ГТ может быть рекомендована больным в менопаузе с люминальным А подтипом РМЖ.

2 Адъювантная ХТ не рекомендуется больным, получившим неoadъювантную ХТ в полном объеме; в отдельных случаях, когда на дооперационном этапе ХТ по каким-либо причинам не была полностью завершена, рекомендуется проведение недостающих циклов в послеоперационном периоде. Больным РМЖ с тройным негативным фенотипом (отрицательные РЭ, РП и HER2), получившим стандартную неoadъювантную ХТ антрациклинами и таксанами в полном объеме, при наличии инвазивной резидуальной опухоли рекомендуется постнеoadъювантная ХТ капецитабином (2000–2500 мг/м²/сут. в 1–14-й дни каждые 3 нед. в течение 6 мес. или 1300 мг/м²/сут. внутрь ежедневно в течение 1 года) (табл. 4).

3 Больным HER2-положительным РМЖ, получившим стандартную неoadъювантную лекарственную терапию антрациклинами и/или таксанами в сочетании с трастузумабом (± пертузумаб), при наличии инвазивной резидуальной опухоли, соответствующей $urT \geq 1b$ или $urN + 1b$ RCB II–III в качестве постнеoadъювантной терапии рекомендуется трастузумаб эмтанзин 3,6 мг/кг в 1-й день 1 раз в 3 нед, 14 циклов (табл. 5).

4 Патоморфологическое исследование должно включать оценку степени выраженности патоморфологического ответа с использованием классификации urT₀N или системы RCB.

5 Желательно ИГХ исследование резидуальной опухоли с коррекцией постнеoadъювантной терапии при необходимости.

6 Оперативное лечение не показано, если в результате лекарственной и лучевой терапии не достигнуто operable состояние, за исключением случаев, когда хирургическое лечение может улучшить качество жизни.

Рисунок 5. Рекомендуемая тактика лечения местнораспространенного первично не operable РМЖ (стадии IIIA (кроме T3N1M0), IIIB и IIIC, в т. ч. инфильтративно-отечная форма).

Следует информировать пациенток о пользе здорового образа жизни, включающего рациональную диету, достижение и поддержание идеальной массы тела, ведение активного образа жизни.

3. РЕЦИДИВНЫЙ И МЕТАСТАТИЧЕСКИЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

3.1. Диагностика

При наличии клинических подозрений необходимо подтверждение диагноза с помощью инструментальных методов обследования с выполнением общего и биохимического анализов крови (см. раздел 2.1. «Диагностика»). 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 и рецидивных очагах при прогрессировании после первичного лечения раннего и местно-распространенного РМЖ.

Всем больным показано генетическое тестирование с определением герминальных мутаций BRCA1/2 (если не проводилось ранее) для решения вопроса об объеме возможного хирургического лечения (при рецидивном РМЖ) и назначении ингибиторов PARP (при метастатическом HER2-отрицательном РМЖ).

У больных метастатическим гормонозависимым HER2-негативным РМЖ целесообразно определение мутаций в гене PIK3CA для решения вопроса о назначении алпелисиба в комбинации с фулвестрантом (табл. 9).

У больных метастатическим тройным негативным РМЖ, не получавших лечение по поводу метастатической болезни, целесообразно определение с помощью теста Ventana SP142 уровня экспрессии PD-L1 на иммунокомпетентных клетках (первичной опухоли или, предпочтительно, биопсийного материала из метастатического очага) для решения вопроса о назначении «паклитаксела + альбумина» в комбинации с атезолизумабом (табл. 10).

3.2. Лечение изолированных местных рецидивов

Терапия изолированных местных рецидивов имеет целью излечение и должна проводиться аналогично лечению первичной опухоли с подключением необходимых методов диагностики (клиническое обследование с целью уточнения степени распространения болезни, определение РЭ, РП, HER2 и Ki67 в рецидивной опухоли; см. раздел 2.1 «Диагностика») и лечения (см. раздел 2.2 «Лечение»). После удаления изолированного местного рецидива рекомендуется назначение лекарственной терапии, выбор которой должен быть индивидуальным и учитывать иммунофенотип первичной и рецидивной опухоли, предшествующее нео-/адъювантное лечение и срок ремиссии, общее состояние больного, в т. ч. остаточные явления токсичности ранее проведенного лечения. Рекомендуется:

- при тройном негативном фенотипе: адъювантная ХТ (необходимо учесть суммарную дозу антрациклинов, если они назначались ранее) (табл. 4);

- при люминальном HER2-отрицательном фенотипе: только адъювантная ГТ; выбор препарата определяется предшествующей ГТ, если таковая проводилась, и функцией яичников (табл. 7);
- при HER2-положительном фенотипе: ХТ + анти-HER2-терапия ± ГТ (в зависимости от уровня экспрессии РЭ и РП) (табл. 5).

Следует рассмотреть назначение ЛТ во всех случаях, когда она не проводилась ранее, а также при наличии возможности дополнительного безопасного облучения пораженной зоны.

Наблюдение после лечения по поводу местных рецидивов аналогично таковому при первичном РМЖ.

3.3. Лечение метастатического рака молочной железы

Лечение метастатической 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 (экспрессия РЭ и РП, HER2, Ki67, мутации PIK3CA, экспрессия PD-L1, герминальные мутации BRCA1/2) и клинико-анамнестических особенностей больного. До начала терапии необходимо клинико-лабораторное обследование для определения степени распространенности заболевания и оценки функции внутренних органов (см. раздел 2.1. «Диагностика»).

Системная терапия при необходимости может дополняться локальными видами лечения (лучевым и/или хирургическим).

При метастазах в костях показано назначение ОМА:

- золедронат 4 мг в/в 1 раз в 4–12 нед.
- памидронат 90 мг в/в 1 раз в 3–4 нед.
- ибандронат 6 мг в/в 1 раз в 3–4 нед. или 50 мг/сут. внутрь ежедневно
- клодронат 1500 мг в/в 1 раз в 4 нед. или по 300 мг в/в в течение 5–7 дней каждые 4 нед. или 1600 мг внутрь ежедневно
- деносумаб 120 мг п/к 1 раз в 4 нед.

Подробнее — см. раздел «Использование остеомодифицирующих агентов для профилактики и лечения патологии костной ткани при злокачественных новообразованиях».

3.3.1. Лекарственная терапия метастатического гормонозависимого рака молочной железы (гормонотерапия)

Методом выбора терапии гормонозависимого (люминального) РМЖ является ГТ даже при наличии висцеральных метастазов. Исключение составляют:

- быстропрогрессирующие варианты РМЖ, сопровождающиеся висцеральным кризом, в том числе развившимся в процессе предшествующих линий ГТ;
- иные клинические ситуации, требующие максимально быстрого достижения противоопухолевого эффекта;

- случаи истощенности возможностей ГТ.

Признаками висцерального криза являются:

- множественное метастатическое поражение внутренних органов;
- клинические и/или лабораторные признаки нарушения функции внутренних органов, создающие угрозу жизни пациента и требующие быстрого достижения противоопухолевого эффекта.

Асцит и плеврит не являются признаками висцерального криза и не должны служить основанием для отказа от ГТ (в пользу ХТ) в отсутствие клинических и/или лабораторных признаков нарушения функции внутренних органов после локального воздействия (плеврoцентез, лапарoцентез).

После завершения ХТ, назначенной в связи с висцеральным кризом, возможно назначение «поддерживающей» гормонотерапии с учетом предшествующих линий.

Алгоритм назначения лекарственной терапии при метастатическом гормонозависимом РМЖ представлен на рис. 6.

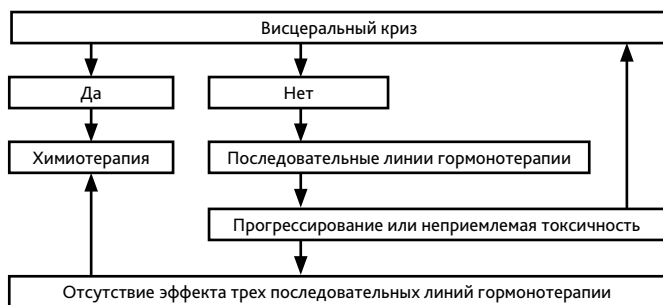


Рисунок 6. Рекомендуемый алгоритм назначения лекарственной терапии при метастатическом гормонозависимом раке молочной железы.

ГТ одной линии проводится до прогрессирования болезни (данные осмотра и инструментального обследования или появление/усиление симптомов, связанных с опухолевым ростом) или признаков неприемлемой токсичности. В отсутствие признаков висцерального криза рекомендуется последовательное назначение всех возможных линий ГТ. Неэффективность трех последовательных линий ГТ свидетельствует об устойчивости к данному виду лечения и необходимости назначения ХТ. При выборе варианта ГТ следует учитывать функцию яичников (пре- или постменопауза), предшествующую ГТ и ее эффективность, сопутствующую патологию. Больным с сохранной функцией яичников рекомендуется выполнить овариальную супрессию любым доступным способом (см. раздел 2.2.1.4.) и назначить ГТ, рекомендованную больным в постменопаузе (рис. 7, табл. 9). В отдельных случаях (например, при отказе больной от овариальной супрессии) могут быть назначены селективные модуляторы РЭ. Одновременное использование ХТ и ГТ не рекомендуется.

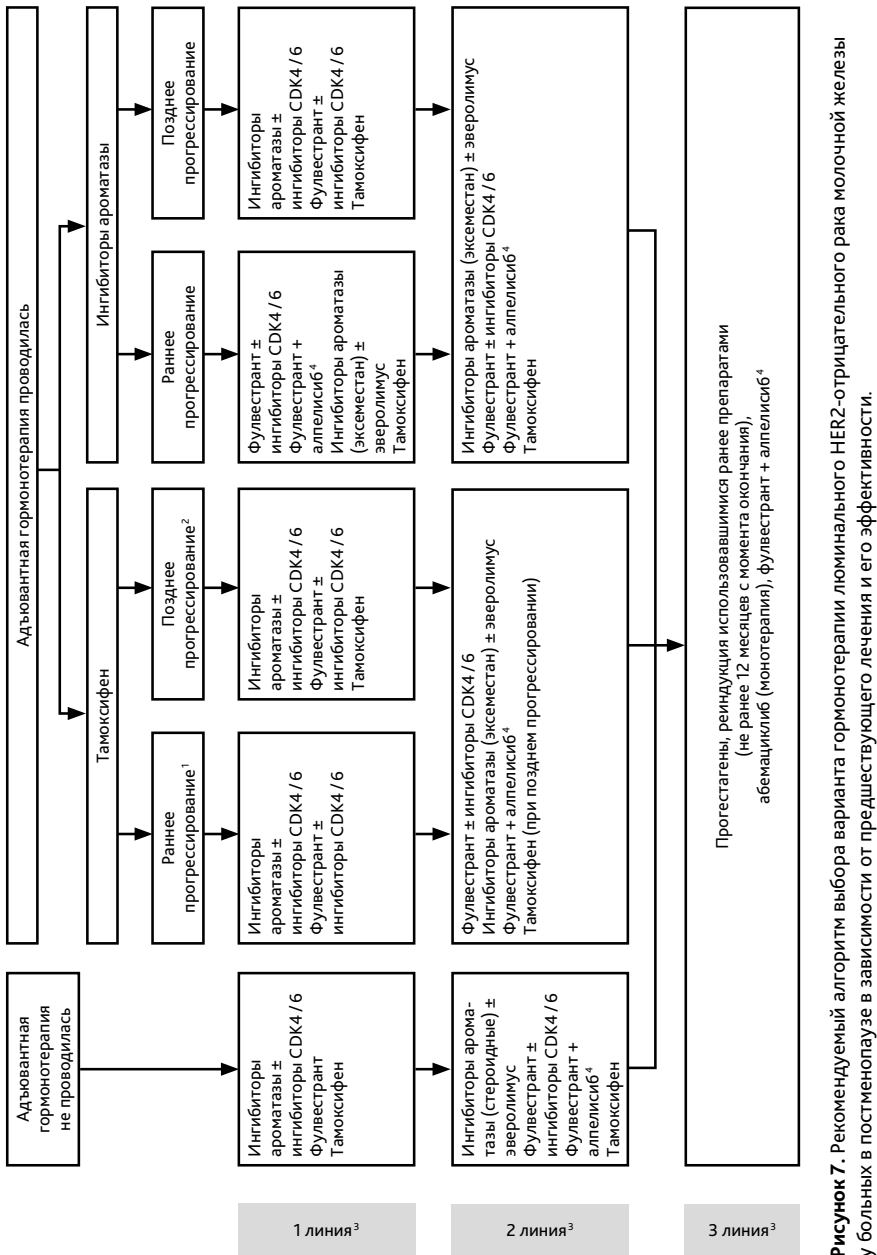


Таблица 9. Рекомендуемые режимы лекарственной терапии метастатического гормонозависимого HER2-отрицательного рака молочной железы (гормонотерапия)

Аналоги ГРГ ¹	Гозерелин 3,6 мг п/к 1 раз в 28 дней Бусерелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней Лейпрорелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней Любой из препаратов назначается на весь период ГТ
Ингибиторы ароматазы третьего поколения + ингибиторы CDK4/6 ^{2,3,4}	Анастрозол 1 мг/сут. или летрозол 2,5 мг/сут. или эксеместан 25 мг/сут. внутрь ежедневно + палбоциклиб 125 мг/сут. или рибоциклиб 600 мг/сут. внутрь в 1–21-й дни, интервал 1 нед. (длительность цикла 28 дней) или абемациклиб по 300 мг/сут. внутрь (в два приема) ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности
Фулвестрант + ингибиторы CDK4/6 ^{2,3,4}	Фулвестрант 500 мг в/м 1 раз в мес. (в первый месяц — по 500 мг в 1-й и 15-й дни) + палбоциклиб 125 мг/сут. или рибоциклиб 600 мг/сут. внутрь в 1–21-й дни, интервал 1 нед. (длительность цикла 28 дней) или абемациклиб по 300 мг/сут. внутрь (в два приема) ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности
Селективные модуляторы рецепторов эстрогенов ⁵	Тамоксифен 20 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности Торемифен 60 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности
Антагонисты рецепторов эстрогенов ²	Фулвестрант 500 мг в/м 1 раз в мес. (в первый месяц — по 500 мг в 1-й и 15-й дни) (длительность цикла 28 дней) до прогрессирования или неприемлемой токсичности
Ингибиторы ароматазы третьего поколения (нестероидные) ²	Анастрозол 1 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности Летрозол 2,5 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности
Ингибиторы ароматазы третьего поколения (стероидные) ²	Эксеместан 25 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности
Эксеместан + эверолимус ^{2,6}	Эксеместан 25 мг/сут. внутрь ежедневно + эверолимус 10 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности
Фулвестрант + алпелисиб ⁷	Фулвестрант 500 мг в/м 1 раз в мес. (в первый месяц — по 500 мг в 1-й и 15-й дни) + алпелисиб 300 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности
Прогестагены ²	Медоксипрогестерон 500–1000 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности Мегестрол 160 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности
Абемациклиб ^{8,9}	Абемациклиб 400 мг/сут. внутрь (в два приема) ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности

¹ Только для больных с сохранной функцией яичников при необходимости овариальной супрессии; назначаются в сочетании с другими средствами ГТ (селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов, антагонистами рецепторов эстрогенов, ингибиторами ароматазы, прогестагенами); ГРГ рекомендуется вводить 1 раз в 28 дней.

² Только для больных в менопаузе; у больных с сохранной функцией яичников требуется овариальная супрессия (назначение аналогов ГРГ или овариэктомия).

³ При развитии токсичности рекомендуется редукция доз палбоциклиба до 100 мг/сут. и 75 мг/сут., рибоциклиба — до 400 мг/сут. и 200 мг/сут., абемациклиба — до 200 мг/сут. и 100 мг/сут. внутрь (в два приема) (см. инструкции по при-

нению препаратов). Не рекомендуется назначение Г-КСФ для профилактики нейтропении, связанной с применением ингибиторов CDK4/6.

⁴ Комбинации ингибиторов CDK 4/6 с ингибиторами ароматазы или фулвестрантом рекомендуются только при HER2-негативных опухолях и являются предпочтительными опциями первой и второй линий лечения, поскольку обеспечивают значимый выигрыш в безрецидивной и общей выживаемости и обладают приемлемым профилем токсичности.

⁵ Для больных в пременопаузе и менопаузе; определение мутаций гена CYP2D6 для решения вопроса о назначении тамоксифена в рутинной практике не рекомендуется; следует избегать совместного назначения тамоксифена и ингибиторов CYP2D6.

⁶ Для больных 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 ± одна линия ХТ); нет данных об эффективности другой линии ГТ с включением эверолимуса при прогрессировании на фоне терапии экзестаном и эверолимусом.

⁷ Рекомендуется при наличии мутаций PIK3CA больным распространенным гормонозависимым HER2-отрицательным РМЖ с прогрессированием на фоне моно- или комбинированной ГТ. Аллелисиб не следует назначать больным с сахарным диабетом I типа, а также неконтролируемым диабетом II типа. До начала применения аллелисиба следует определить уровень глюкозы плазмы натощак и уровень HbA1c (гликированного гемоглобина). При уровне HbA1c > 7,0% перед назначением терапии аллелисибом требуется консультация эндокринолога.

⁸ При прогрессировании на фоне ГТ и одной или нескольких линий ХТ.

⁹ При развитии токсичности возможна редукция дозы абемациклиба до 300 мг/сут., 200 мг/сут. и 100 мг/сут. внутрь (в два приема) (см. инструкцию по применению препарата). Не рекомендуется назначение Г-КСФ для профилактики нейтропении, связанной с применением абемациклиба.

Больным гормонозависимым HER2-положительным РМЖ, не нуждающимся в немедленном начале ХТ, может быть назначена ГТ ингибиторами ароматазы, тамоксифеном или фулвестрантом в сочетании или без анти-HER2-терапии (табл. 9, 11).

3.3.2. Лекарственная терапия метастатического HER2-негативного рака молочной железы (химиотерапия)

ХТ показана следующим категориям больных:

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

Стандарта ХТ первой линии рецидивного и метастатического РМЖ нет. Выбор режима должен быть индивидуальным и учитывать особенности опухоли и больного, а также состав и эффективность предшествующей, в т. ч. адъювантной/неоадъювантной ХТ, если таковая проводилась. Рекомендуется последовательное назначение химиопрепаратов в монотерапии. В качестве комбинированной терапии могут использоваться антрациклин-содержащие режимы, а также режимы, включающие платиновые производные. Комбинировать между собой антрациклины, таксаны, винорелбин, капецитабин не рекомендуется. В табл. 10 представлены режимы ХТ, рекомендуемые при рецидивном и метастатическом РМЖ.

ХТ с использованием одной и той же комбинации может продолжаться до прогрессирования болезни, доказанного клинически и/или с помощью методов инструментальной диагностики, или неприемлемой/дозолимитирующей токсичности. Длительная стабилизация болезни расценивается как положительный эффект лечения и не должна являться основанием для прекращения или смены терапии в отсутствие серьезной токсичности. Не

существует стандартных подходов к проведению второй и последующих линий ХТ, равно как и каких-либо данных, свидетельствующих о преимуществах того или иного препарата или режима. Продолжение ХТ после третьей линии может обсуждаться для больных в удовлетворительном общем состоянии, ответивших на предшествующие линии ХТ.

Таблица 10. Рекомендуемые режимы химиотерапии метастатического HER2-отрицательного рака молочной железы

Антрациклиновые ^{1,2}
• АС: доксорубин 60 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосамид 600 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед.; до прогрессирования или непереносимой токсичности или достижения суммарной дозы доксорубина 450–500 мг/м² (с учетом нео-/адъювантной терапии); • ЕС: эпирубин 60–75 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосамид 600 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед.; до прогрессирования или непереносимой токсичности или достижения суммарной дозы эпирубина 900 мг/м² (с учетом нео-/адъювантной терапии); • доксорубин 60–75 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед. до прогрессирования или непереносимой токсичности или достижения суммарной дозы доксорубина 450–500 мг/м² (с учетом нео-/адъювантной терапии); • эпирубин 60–90 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед. до прогрессирования или непереносимой токсичности или достижения суммарной дозы эпирубина 900 мг/м² (с учетом нео-/адъювантной терапии)
Таксановые
• Паклитаксел 80 мг/м² в/в еженедельно; до прогрессирования или непереносимой токсичности^{3,4} • паклитаксел 90 мг/м² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед.; до прогрессирования или непереносимой токсичности⁴ • паклитаксел 175 мг/м² в/в 1 раз в 3 нед.; до прогрессирования или непереносимой токсичности³ • доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед.; до прогрессирования или непереносимой токсичности • паклитаксел 80 мг/м² в/в + карбоплатин АUC 2 в/в еженедельно; до прогрессирования или непереносимой токсичности⁴ • (паклитаксел + альбумин) 260 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед.; до прогрессирования или непереносимой токсичности • паклитаксел 90 мг/м² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни + бевацизумаб 10 мг/кг в/в в 1-й и 15-й дни каждые 28 дней или 15 мг/кг каждые 21 день до прогрессирования или непереносимой токсичности^{4,5} • доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед. + бевацизумаб 15 мг/кг в/в в 1-й день каждые 3 нед.; до прогрессирования или непереносимой токсичности⁵
Другие
• CMF: циклофосамид 100 мг/м² внутрь в 1-й–14-й дни + метотрексат 40 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни + фторурацил 600 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 4 нед.; до прогрессирования или непереносимой токсичности • капецитабин 2000–2500 мг/м² внутрь в 1-й–14-й дни каждые 3 нед.; до прогрессирования или непереносимой токсичности • винорелбин 25 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни в/в каждые 3 нед.; до прогрессирования или непереносимой токсичности • винорелбин 60 мг/м² внутрь в 1-й, 8-й, 15-й дни; с 22-го дня—80 мг/м² 1 раз в нед.; • гемцитабин 800–1200 мг/м² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед.; до прогрессирования или непереносимой токсичности • гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни + цисплатин 75 мг/м² в/в в 1-й день (или карбоплатин АUC 5 в/в в 1-й день) каждые 3 нед.; до прогрессирования или непереносимой токсичности • цисплатин 75 мг/м² в/в в 1-й день или карбоплатин АUC 6 в/в в 1-й день каждые 3 нед.; до прогрессирования или непереносимой токсичности • циклофосамид 50 мг/сут. внутрь ежедневно + метотрексат по 2,5 мг внутрь 2 раза в день в 1-й и 2-й дни каждой недели (метрономный режим); до прогрессирования или непереносимой токсичности

• иксабепилон 40 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед. (при резистентности к антрациклинам, таксанам, капецитабину); до прогрессирования или неприемлемой токсичности • иксабепилон 40 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед. + капецитабин 2000 мг/м² внутрь в 1-й–14-й дни каждые 3 нед.; до прогрессирования или неприемлемой токсичности⁶ • эрибулин 1,4 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед.; до прогрессирования или неприемлемой токсичности • этопозид 100 мг/сут. внутрь в 1-й–10-й дни каждые 3 нед.; до прогрессирования или неприемлемой токсичности
Химиоиммунотерапия
• (паклитаксел + альбумин) 100 мг/м² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни + атезолизумаб 840 мг в/в в 1-й и 15-й дни каждые 4 нед.⁷

¹ Суммарная доза антрациклинов с учетом всех линий терапии, включая нео-/адьювантную, не должна превышать 450–500 мг/м² для доксорубина и 900 мг/м² для эпурибуцина.

² До и в процессе терапии антрациклинами необходим контроль ФВЛж с помощью ЭхоКГ с частотой 1 раз в 3 мес. (или чаще при наличии показаний).

³ Предпочтительно еженедельное введение паклитаксела.

⁴ При использовании еженедельных введений паклитаксела объем стандартной премедикации может быть сокращен (на усмотрение лечащего врача) и проводится по схеме: 1–2-й курсы — дексаметазон 10 мг в/м или внутрь за 12 и 6 часов до введения паклитаксела, блокаторы рецепторов H1 (дифенгидрамин 50 мг или эквивалентные дозы аналогов) в/в струйно за 30–60 мин. до введения паклитаксела, блокаторы рецепторов H2 (фамотидин 50 мг или эквивалентные дозы аналогов) в/в струйно за 30–60 мин. до введения паклитаксела. При отсутствии реакций гиперчувствительности на первых двух курсах в дальнейшем возможно введение дексаметазона 8 мг в/в за 30–60 мин. до введения паклитаксела, а введение блокаторов H1/H2 гистаминовых рецепторов — только в случае предшествовавших реакций гиперчувствительности. Введение паклитаксела может проводиться при АЧН ≥ 1,0 × 10⁹/л и количестве тромбоцитов ≥ 100,0 × 10⁹/л.

⁵ Рекомендуется при HER2-негативном РМЖ, в т. ч. при РМЖ с тройным негативным фенотипом.

⁶ При неэффективности предшествующей терапии таксанами и антрациклинами. Не следует назначать данный режим при повышении АЛТ/АСТ более 2,5 ВГН и/или билирубина выше ВГН.

⁷ Для больных тройным негативным РМЖ в качестве первой линии лечения при экспрессии PD-L1 на ≥ 1% иммунокомпетентных клеток (определение экспрессии PD-L1 на иммунокомпетентных клетках рекомендуется проводить с помощью теста Ventana SP142).

3.3.3. Лекарственная терапия BRCA1/2-ассоциированного HER2-негативного метастатического рака молочной железы

Больным BRCA1/2-ассоциированным HER2-негативным метастатическим РМЖ, получавшим ранее химиотерапию антрациклинами и таксанами с нео-/адьювантной и/или лечебной целью, рекомендуется назначение PARP-ингибиторов (табл. 11). У больных BRCA-ассоциированным гормонозависимым РМЖ оптимальная последовательность назначения PARP-ингибиторов и ГТ (± ингибиторы CDK4/6) не определена; с учетом известного увеличения продолжительности жизни при назначении ГТ в сочетании с ингибиторами CDK4/6 рекомендуется эту опцию использовать в первую очередь.

Таблица 11. Рекомендуемая терапия BRCA1/2-ассоциированного HER2-негативного метастатического рака молочной железы

Олапариб (в таблетках) по 300 мг внутрь × 2 раза в день ежедневно, цикл 28 дней
Талазопариб 1 мг/сут. внутрь ежедневно, цикл 28 дней

3.3.4. Лекарственная терапия метастатического HER2-положительного рака молочной железы

Больные HER2-положительным РМЖ должны получать анти-HER2-терапию в сочетании с ХТ или ГТ (при люминальных опухолях) или в самостоятельном виде. При первом эпизоде прогрессирования на фоне терапии трастузумабом возможно продолжение лечения этим же препаратом со сменой химио-/гормонотерапевтического компонента. Рекомендуемые режимы анти-HER2-терапии представлены в табл. 12.

Таблица 12. Рекомендуемые режимы лекарственной терапии HER2-положительного метастатического рака молочной железы

Трастузумаб + пертузумаб + таксаны (предпочтительный режим I линии лечения): трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + таксаны (доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. 6 курсов или паклитаксел 80 мг/м² в/в еженедельно 18 введений или паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. 6 циклов); после завершения химиотерапии таксанами — продолжение анти-HER2-терапии трастузумабом 6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. и пертузумабом 420 мг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности^{1,2} или Трастузумаб-эмантанзин 3,6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности³ или 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. (± пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., если не назначался ранее) в сочетании с одним из следующих режимов химиотерапии^{4,5}: • паклитаксел 80 мг/м² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед. + карбоплатин AUC 2 в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности⁶; • паклитаксел 80 мг/м² в/в еженедельно до прогрессирования или неприемлемой токсичности⁶; • паклитаксел 90 мг/м² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности⁶; • доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности; • винорелбин 25 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни в/в каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности; • винорелбин 60 мг/м² внутрь в 1-й, 8-й, 15-й дни; с 22-го дня — 80 мг/м² 1 раз в нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности; • капецитабин 2000 мг/м² внутрь в 1-й–14-й дни каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности; • гемцитабин 800–1200 мг/м² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности; • гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни + цисплатин 75 мг/м² в/в в 1-й день (или карбоплатин AUC 5 в/в в 1-й день) каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности; • циклофосфамид 50 мг/сут. внутрь ежедневно + метотрексат по 2,5 мг внутрь 2 раза в день в 1-й и 2-й дни каждой недели (метрономный режим) до прогрессирования или неприемлемой токсичности; • иксабепилон 40 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед. (при резистентности к антрациклинам, таксанам, капецитабину) до прогрессирования или неприемлемой токсичности; • эрибулин 1,4 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности; • этопозид 100 мг/сут. внутрь в 1-й–10-й дни каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности.

Возможно продолжение монотерапии трастузумабом без химиотерапевтического препарата в случае возникновении непереносимой токсичности последнего

или

Лапатиниб 1250 мг/сут. внутрь ежедневно + капецитабин 2000 мг/м²/сут. внутрь в 1-й–14-й дни каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности

или

Лапатиниб 1000 мг/сут. внутрь ежедневно + трастузумаб 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. до прогрессирования или неприемлемой токсичности.

HER2-положительный люминальный РМЖ^{7,8}

- ингибиторы ароматазы + трастузумаб до прогрессирования или неприемлемой токсичности
- ингибиторы ароматазы + лапатиниб 1500 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности
- ингибиторы ароматазы + трастузумаб + лапатиниб 1000 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности
- фулвестрант + трастузумаб до прогрессирования или неприемлемой токсичности
- тамоксифен + трастузумаб до прогрессирования или неприемлемой токсичности

Если лечение было начато с режима «трастузумаб (± пертузумаб) + химиотерапия», после завершения 6 курсов ХТ к трастузумабу (± пертузумабу) может быть добавлена ГТ.

¹ Увеличение количества циклов доцетаксела свыше 6 не приводит к улучшению безрецидивной и общей выживаемости.

² Режим может быть рекомендован больным, не получавшим пертузумаб нео-/адьювантно, а также больным, получавшим пертузумаб нео-/адьювантно, если с момента завершения терапии трастузумабом до прогрессирования болезни прошло не менее 1 года.

³ Для больных, получавших трастузумаб, является предпочтительным в качестве первой линии лечения, если с момента окончания нео- или адьювантной терапии прошло менее 1 года.

⁴ Возможно использование лекарственной формы трастузумаба для п/к введения в дозе 600 мг/5 мл (независимо от массы тела пациента) 1 раз в 3 нед.; нагрузочная доза не требуется.

⁵ До и в процессе терапии трастузумабом необходим контроль ФВЛж с помощью ЭхоКГ с частотой 1 раз в 3 мес. (или чаще при наличии показаний).

⁶ При использовании еженедельных введений паклитаксела объем стандартной премедикации может быть сокращен (на усмотрение лечащего врача) и проводиться по схеме: 1–2-й курсы — дексаметазон 10 мг в/м или внутрь за 12 и 6 часов до введения паклитаксела, блокаторы рецепторов H1 (дифенгидрамин 50 мг или эквивалентные дозы аналогов) в/в струйно за 30–60 мин. до введения паклитаксела, блокаторы рецепторов H2 (фамотидин 50 мг или эквивалентные дозы аналогов) в/в струйно за 30–60 мин. до введения паклитаксела. При отсутствии реакций гиперчувствительности на первых двух курсах в дальнейшем возможно введение дексаметазона 8 мг в/в за 30–60 мин. до введения паклитаксела, а введение блокаторов H1/H2 гистаминовых рецепторов — только в случае предшествовавших реакций гиперчувствительности. Введение паклитаксела может проводиться при АЧН $\geq 1,0 \times 10^9$ /л и количестве тромбоцитов $\geq 100,0 \times 10^9$ /л.

⁷ В отсутствие признаков висцерального криза.

⁸ Все препараты используются в стандартных дозах и режимах; назначение ингибиторов ароматазы и фулвестранта возможно женщинам в состоянии менопаузы.

При прогрессировании на фоне одного из режимов лечения следует перейти на другой режим с включением анти-HER2-препаратов.

3.4. Наблюдение за больными при метастатическом раке молочной железы

3.4.1. Наблюдение в процессе лечения. Оценка эффекта

Наблюдение в процессе лечения имеет целью оценить пользу проводимой терапии (эффект) и ее возможные осложнения (токсичность) и внести необходимые коррективы (смена режима, редукция доз, отмена лечения, назначение симптоматической терапии и т. д.). Наблюдение включает периодический осмотр и оценку различных симптомов, лабораторных данных и результатов инструментального обследования.

Оценку эффекта рекомендуется проводить после каждые 2–3 мес. ГТ и каждые 2–3 курсов ХТ 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 конкретной клинической ситуации. Результаты осмотра и обследования классифицируются следующим образом:

- объективный эффект: существенное уменьшение размеров и/или количества опухолевых очагов; является показанием для продолжения проводимой терапии в отсутствие серьезной токсичности;
- стабилизация болезни: отсутствие значимых изменений размеров и количества опухолевых очагов; при удовлетворительном общем состоянии и хорошей переносимости лечение может быть продолжено;
- прогрессирование заболевания является показанием к смене лечения. При подозрении на прогрессирование болезни по данным осмотра необходимо выполнить уточняющие обследования, в т. ч. с оценкой зон, не обследовавшихся до начала терапии. Признаками прогрессирования являются:
 - появление и/или усугубление симптомов, обусловленных опухолевым ростом (например, боли или одышки);
 - существенное увеличение размеров или появление новых опухолевых очагов, выявляемых при осмотре;
 - ухудшение общего состояния (дифференцировать с токсичностью лечения);
 - немотивированная потеря веса (дифференцировать с токсичностью лечения);
 - повышение ЩФ, АЛТ, АСТ, билирубина (дифференцировать с токсичностью лечения);
 - гиперкальциемия;
 - появление новых и/или существенное увеличение имевшихся ранее очагов по данным объективных методов обследования; при оценке результатов рентгенографии, сканирования костей и ПЭТ следует иметь в виду, что процессы репарации метастазов в костях, начавшиеся в результате эффективной противоопухолевой терапии (в сочетании с ОМА), сопровождаются повышенным метаболизмом, что может создавать формальную картину прогрессирования за счет появления на сканограммах новых остеобластических очагов и увеличения накопления РФП в имевшихся ранее очагах, особенно при первом оценочном исследовании.

3.4.2. Наблюдение после окончания лечения

Больные с метастатическим процессом должны наблюдаться с частотой, позволяющей проводить максимально возможное паллиативное лечение, обеспечивающее контроль симптомов, наилучшее качество и максимальные сроки жизни.

4. ОСОБЕННОСТИ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОК МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

4.1. Рак молочной железы у пациенток детородного возраста

Молодой возраст сам по себе не является фактором, определяющим выбор более агрессивного лечения. Тактика лекарственной терапии должна определяться общепринятыми (для больных старшей возрастной группы) характеристиками: степенью распространения опухоли, ее биологическими особенностями, сопутствующей патологией и предпочтениями больной.

Пациентки детородного возраста должны использовать надежные средства контрацепции в период лекарственной терапии и ближайшее время после нее. На этапе обследования следует информировать пациенток о возможном негативном влиянии лекарственного лечения на функцию яичников и фертильность. При желании пациентки в будущем иметь детей желательна консультация врача-репродуктолога для обсуждения возможных вариантов вспомогательных репродуктивных технологий (при потенциально излечимых стадиях РМЖ). Рекомендуемыми методами сохранения фертильности являются:

- криоконсервация эмбрионов;
- криоконсервация ооцитов.

Криоконсервация ткани яичников является экспериментальным методом сохранения фертильности и в рутинной практике не рекомендуется. Безопасность стимуляции супер-овуляции у больных люминальным РМЖ не доказана; использование данного метода возможно только в рамках клинических исследований. Данные о возможности сохранения фертильности с помощью аналогов ГРГ противоречивы. Методы вспомогательных репродуктивных технологий могут применяться только при наличии заключения онколога.

4.2. Рак молочной железы у беременных

При выявлении РМЖ у беременной женщины пациентка должна быть направлена в специализированное лечебное учреждение.

4.3. Рак молочной железы у мужчин

Рекомендации по лечению РМЖ у мужчин в целом экстраполированы из аналогичных рекомендаций для женщин, однако, имеются некоторые различия. В частности, генетическое тестирование рекомендуется всем мужчинам, страдающим РМЖ. Принципы локальной

терапии не отличаются от таковых для женщин. В качестве нео- и адъювантной терапии используются те же режимы ХТ (+анти-HER2-терапия по показаниям), что и у женщин. В качестве адъювантной гормонотерапии используется тамоксифен в течение 5–10 лет или, при противопоказаниях к приему тамоксифена, аналоги ГРГ в сочетании с ингибиторами ароматазы. Адъювантная монотерапия ингибиторами ароматазы не рекомендуется, так как ассоциируется с более низкими отдаленными результатами по сравнению с монотерапией тамоксифеном, возможно вследствие недостаточной супрессии эстрадиола. Системная терапия распространенной болезни проводится в соответствии с аналогичными рекомендациями по лечению женщин. При назначении ингибиторов ароматазы рекомендуется одновременное введение аналогов ГРГ (или орхидэктомия). Согласно имеющимся данным, монотерапия фулвестрантом у мужчин так же эффективна, как и у женщин. Новые препараты, такие как ингибиторы CDK4/6, m-TOR, PIK3CA, систематически не изучались в соответствующих клинических исследованиях у мужчин, страдающих РМЖ. Однако, доступные данные реальной клинической практики свидетельствуют о сопоставимой эффективности этих препаратов у мужчин и позволяют рекомендовать их по показаниям, аналогичным таковым при лечении женщин. Рекомендации по назначению ХТ, анти-HER2-терапии, иммунотерапии и PARP-ингибиторов аналогичны таковым для женщин.

Наблюдение после первичного лечения: имеются лишь ограниченные данные, поддерживающие скрининг (прогрессирования) РМЖ у мужчин. Оценку плотности костной ткани рекомендуется проводить каждые 2 года у мужчин, получающих аналоги ГРГ с адъювантной целью. Принципы терапии при снижении минеральной плотности костей не отличаются от таковых для женщин.

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-10

Цитирование: Тюляндина А.С., Коломиец Л.А., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Покатаев И.А., Румянцев А.А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников, первичного рака брюшины и рака маточных труб. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11). 10

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА ЯИЧНИКОВ, ПЕРВИЧНОГО РАКА БРЮШИНЫ И РАКА МАТОЧНЫХ ТРУБ

Коллектив авторов: Тюляндина А.С., Коломиец Л.А., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Покатаев И.А., Румянцев А.А., Тюляндин С.А., Урманчеева А.Ф., Хохлова С.В.

Ключевые слова: рак яичников, CA125, АФП, β-ХГЧ, циторедукция, мутации генов BRCA1/2, химиотерапия, рецидив

Клиническое течение и методы лечения первичного рака брюшины и рака маточных труб аналогичны таковым при раке яичников (РЯ), в связи с этим все три нозологические формы рассматриваются совместно в одном разделе.

1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Таблица 1. Система стадирования рака яичников по TNM и FIGO (8-е издание, 2016 г.)

TNM	FIGO	
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
T1c1	IC1	Повреждение капсулы во время операции
T1c2	IC2	Повреждение капсулы до операции или опухоль на поверхности яичника/маточной трубы
T1c3	IC3	Злокачественные клетки в асцитической жидкости или смывах с брюшины
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

TNM	FIGO	
T2b	IIB	Распространение на другие ткани таза
T3 и/или N1	III	Опухоль поражает один или оба яичника с гистологически подтвержденными внутрибрюшинными метастазами за пределами таза и/или метастазами в регионарных лимфатических узлах (внутренних, наружных и общих подвздошных, запирательных, крестцовых или поясничных лимфоузлах)
N1	IIIA1	Метастазы только в забрюшинных лимфатических узлах
	IIIA1 (i)	Метастазы в лимфатических узлах размерами до 10 мм
	IIIA (ii)	Метастазы в лимфатических узлах размерами более 10 мм
T3a	IIIA2	Микроскопические гистологически подтвержденные внутрибрюшинные метастазы за пределами таза ± метастазы в забрюшинных лимфатических узлах
T3b	IIIB	Макроскопические внутрибрюшинные метастазы за пределами таза до 2 см включительно в наибольшем измерении ± метастазы в забрюшинных лимфатических узлах
T3c	IIIC	Внутрибрюшинные метастазы за пределами таза более 2 см в наибольшем измерении ± метастазы в забрюшинных лимфатических узлах (включая распространение опухоли на капсулу печени и селезенки без поражения паренхимы органов)
M1	IV	Отдаленные метастазы (исключая внутрибрюшинные метастазы)
	IVA	Плевральный выпот со злокачественными клетками
	IVB	Метастазы в паренхиматозных органах и других органах вне брюшной полости (в том числе паховых лимфатических узлах и лимфатических узлах за пределами брюшной полости)

2. ДИАГНОСТИКА

Диагноз РЯ устанавливается на основании гистологического исследования материала, полученного во время операции или при биопсии на дооперационном этапе. При невозможности выполнения на первом этапе оперативного вмешательства или биопсии лечение начинается с предоперационной ХТ, в этом случае диагноз может быть установлен на основании данных цитологического исследования, уровня СА125 и клинической картины. К злокачественным эпителиальным опухолям яичников относят следующие гистологические типы (классификация ВОЗ, 4-е издание, 2014 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.

Классификацией ВОЗ предусматривается разделение серозного гистологического подтипа на две степени злокачественности — низкую (*low grade*) и высокую (*high grade*), в то время как для оценки эндометриоидных и муцинозных опухолей следует использовать трехуровневую систему оценки степени злокачественности (опухоли низкой, умеренной и высокой степени злокачественности). Степень злокачественности опухоли обязательно должна быть отражена в патоморфологическом заключении, так как это может иметь значение для определения тактики лечения¹.

Объем обследования:

- осмотр, сбор анамнеза болезни, семейного анамнеза;
- клинический анализ крови;
- биохимический анализ крови с показателями функции печени, почек;
- коагулограмма;
- определение концентрации СА125 в плазме крови;
- для женщин моложе 40 лет: определение в концентрации в плазме крови АФП и β -ХГЧ, ЛДГ для исключения герминогенных опухолей, а также ингибина — для исключения стромальных опухолей;
- УЗИ органов брюшной полости и малого таза, шейно-надключичных, паховых областей и забрюшинного пространства, вен нижних конечностей по показаниям;
- рентгенография органов грудной клетки;
- ЭГДС;
- колоноскопия;
- КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием и/или МРТ брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием с целью оценки возможности оптимальной циторедуктивной операции и/или ПЭТ-КТ (данный метод не следует использовать для оценки эффективности ХТ и в процессе наблюдения, рекомендуется только для оценки степени распространенности опухолевого процесса при решении и вопроса о его резектабельности);
- для женщин старше 40 лет: маммография для исключения рака молочной железы с метастазами в яичниках;
- определение концентрации HE-4 в плазме крови и определение индекса ROMA при отсутствии морфологической верификации диагноза;
- определение РЭА и СА19-9 в крови при подозрении на муцинозную карциному.

При многоцикловом лечении необходимые показатели для мониторинга определяются перед каждым курсом ХТ, перечень и сроки их выполнения подробно описаны в главе по общим принципам проведения противоопухолевой терапии (пункт 2.6).

Всем больным с серозными и эндометриоидными карциномами высокой степени злокачественности показано определение патогенных мутации генов BRCA1/2 в образце крови и/или опухоли методом ПЦР для поиска типичных наследственных мутаций. При

¹ Режим/препарат зарегистрирован в РФ, но не входит в клинические рекомендации, одобренные Минздравом РФ.

отрицательном результате данного метода необходимо выполнение полного геномного секвенирования опухолевого образца для выявления редких герминальных и соматических мутаций в генах BRCA1/2. У больных с герминальными мутациями желательна проведение генетического консультирования.

Возможно определение в опухолевом образце MSI методом ИГХ для планирования иммунотерапии¹.

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

3. ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНОГО РАКА ЯИЧНИКОВ, РАКА БРЮШИНЫ И РАКА МАТОЧНЫХ ТРУБ

3.1. Хирургическое лечение и хирургическое стадирование

Лечение всех стадий РЯ целесообразно начинать с выполнения полной или оптимальной циторедуктивной операции. Полная циторедукция включает экстирпацию матки с придатками, удаление большого сальника на уровне большой кривизны желудка и всех видимых проявлений опухолевого процесса и означает отсутствие макроскопически определяемой остаточной опухоли. Оптимальная циторедукция включает экстирпацию матки с придатками, удаление большого сальника и видимых проявлений опухолевого процесса и допускает наличие остаточных опухолевых узлов, размеры каждого из которых ≤ 10 мм. Неоптимальная циторедукция включает экстирпацию матки с придатками, удаление большого сальника, а также видимых проявлений опухолевого процесса, при этом размеры хотя бы одного из макроскопически определяемых остаточных опухолевых очагов > 10 мм в диаметре.

Выполнение лимфаденэктомии у больных III–IV стадиями целесообразно при полной или оптимальной циторедукции в случае подозрения на метастатическое поражение лимфоузлов по данным предоперационного обследования или интраоперационной ревизии. Удалению подлежат внутренние, наружные, общие подвздошные, запирательные, преаортальные, парааортальные, аортокавальные, прекавальные и паракавальные, крестцовые лимфоузлы до уровня почечных сосудов.

Протокол операции должен содержать информацию об остаточной опухоли (размеры, количество очагов, локализация).

При визуальной картине I–II стадий обязательно выполнение процедур хирургического стадирования, которое включает следующее:

- выполняют срединную лапаротомию с обходом пупка слева для полноценной ревизии органов брюшной полости и малого таза и адекватного доступа к большому сальнику;
- при отсутствии морфологической верификации диагноза во время операции следует проводить срочное морфологическое исследование;

¹ Режим/препарат зарегистрирован в РФ, но не входит в клинические рекомендации, одобренные Минздравом РФ.

- при обнаружении асцита жидкость аспирируют для цитологического исследования; при отсутствии асцита выполняют цитологическое исследование смывов с брюшины, в том числе с куполов диафрагмы, латеральных каналов и малого таза;
- проводят тщательную ревизию всех отделов брюшной полости, в том числе поддиафрагмального пространства, большого и малого сальника, тонкой и толстой кишок и их брыжеек, париетальной и висцеральной брюшины, а также забрюшинного пространства, все подозрительные участки подвергают биопсии; должна быть осмотрена вся поверхность брюшины; спаечный процесс, препятствующий ревизии, должен быть отмечен;
- в отсутствие диссеминации по данным ревизии выполняют биопсию брюшины прямокишечно-маточного углубления, мочевого пузыря, стенок малого таза, латеральных каналов, а также правого и левого куполов диафрагмы;
- выполняют тотальную тазовую и поясничную лимфаденэктомию до уровня почечных сосудов;
- удаляют большой сальник на уровне большой кривизны желудка;
- удаление аппендикса целесообразно при муцинозном раке и при подозрении на его поражение.

Органосохраняющее хирургическое вмешательство (односторонняя аднексэктомия с резекцией второго яичника, оментэктомия, тазовая и поясничная лимфаденэктомия и выполнение процедур стадирования) в виде исключения возможно у молодых больных, желающих сохранить фертильность, при высокодифференцированных серозной, эндометриоидной или муцинозной карциномах IA и IC1 стадий при наличии возможности тщательного диспансерного наблюдения и доказанном отсутствии наследственного характера заболевания. При эндометриоидном гистологическом варианте в этих случаях следует выполнить биопсию эндометрия для исключения синхронного рака эндометрия.

При невыполнении процедур стадирования при I–II стадии во время первой операции рекомендуется выполнение повторной операции с целью стадирования.

Малоинвазивные хирургические вмешательства, в частности лапароскопические, могут быть использованы только для верификации диагноза, определения стадии или для прогнозирования объема циторедуктивной операции.

Операция «second-look» не рекомендуется.

3.2. Лекарственное лечение

3.2.1. Аджьювантная и лечебная химиотерапия

Решение вопроса о проведении ХТ после операции основано на информации о стадии процесса, морфологическом варианте опухоли и степени злокачественности (табл. 2).

Таблица 2. Алгоритм назначения химиотерапии в зависимости от стадии и морфологических особенностей опухоли

Стадия и морфологические особенности опухоли	Вариант лечения
IA и IB стадии в сочетании с несветлоклеточным гистологическим типом и низкой степенью злокачественности	Адьювантная ХТ не показана
IA и IB стадии в сочетании со светлоклеточным гистологическим типом или высокой степенью злокачественности	4–6 циклов адьювантной платиносодержащей ХТ
IA и IB стадии при отсутствии процедур полного хирургического стадирования	6 циклов адьювантной платиносодержащей ХТ или повторное оперативное вмешательство с полным хирургическим стадированием с последующей ХТ по показаниям
IC–IV стадии вне зависимости от гистологического типа опухоли	6 циклов лечебной платиносодержащей ХТ

При невозможности выполнения на первом этапе хирургического вмешательства в оптимальном объеме (неудовлетворительное общее состояние вследствие значительного распространения опухолевого процесса, серьезная сопутствующая патология) следует начинать лечение с ХТ с последующей промежуточной циторедуктивной операцией в максимально короткие сроки (после 2–3 циклов ХТ). Количество курсов предоперационной ХТ не должно быть более 4-х. После операции проводятся дополнительно 3–4 цикла ХТ по той же схеме вне зависимости от выраженности лечебного патоморфоза. В случае прогрессирования в процессе предоперационной ХТ возможен отказ от выполнения интервальной циторедукции.

Использование внутрибрюшинной гипертермической химиоперфузии (HIPEC) не рекомендуется в рутинной клинической практике.

В табл. 3 представлены рекомендуемые режимы адьювантной и лечебной (первой линии) ХТ.

При прогрессировании на фоне ХТ первой линии (платинорефрактерный рак) возможна попытка монокимиотерапии одним из неплатиновых препаратов (табл. 4). Во всех других случаях, в том числе при неполном эффекте и наличии остаточной опухоли, целесообразно завершить лечение после 6 (максимум — 8) циклов ХТ и перейти к динамическому наблюдению или поддерживающей терапии до появления признаков прогрессирования заболевания.

Таблица 3. Рекомендуемые режимы химиотерапии первичного рака яичников

Показания	Режим химиотерапии
1) IA и IB стадии при наличии факторов высокого риска рецидива болезни (высокая степень злокачественности, светлоклеточный гистологический тип, отсутствие полного хирургического стадирования)	Паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день, карбоплатин AUC 6 в/в в 1-й день каждые 3 нед. ¹
	Паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день, цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед. ¹
	Паклитаксел 80 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни, карбоплатин AUC 6 в/в в 1-й день каждые 3 нед. ¹
	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день, цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед. ¹
	Паклитаксел 60 мг/м ² в/в еженедельно, карбоплатин AUC 2 в/в еженедельно
2) IC–IV стадии	Паклитаксел 135 мг/м ² в/в в 1-й день, цисплатин 75 мг/м ² внутривенно во 2-й день, паклитаксел 60 мг/м ² внутривенно в 8-й день каждые 3 нед. (допустима замена цисплатина на карбоплатин AUC6 внутривенно во 2-й день) ²
	Доксорубин 50 мг/м ² в/в в 1-й день, карбоплатин AUC 6 в/в в 1-й день 21-дневного курса
	Доксорубин 50 мг/м ² в/в, цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день 21-дневного курса ³

¹ У больных с III–IV стадиями и отсутствием мутаций BRCA1/2 к ХТ может быть добавлен бевацизумаб в следующих случаях: 1) при наличии резидуальных опухолевых узлов >10 мм; 2) при невозможности выполнения циторедуктивной операции (в данный момент и в перспективе); 3) при IV стадии. Не следует использовать бевацизумаб при проведении предоперационной ХТ. Введение бевацизумаба (7,5 или 15 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед.) может быть начато с первого или второго курса ХТ и продолжено после ее завершения до общего количества 18–22 введения (или до прогрессирования, если оно наступит раньше).

² Внутривенная ХТ используется при II–IV стадии после выполнения первичной циторедуктивной операции в оптимальном объеме (т. е. с максимальным размером остаточных опухолевых узлов ≤10 мм) и требует предварительной имплантации внутривенного порта.

³ Комбинация СР (производное платины и циклофосфамид) не рекомендуется в связи с низкой клинической эффективностью.

3.2.2. Поддерживающая терапия после химиотерапии первой линии

3.2.2.1. Бевацизумаб

При назначении бевацизумаба в сочетании с ХТ возможно его продолжение в качестве поддерживающего лечения в дозах 7,5 или 15 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед. до общего количества 18–22 введения (или до прогрессирования, если оно наступит раньше). Если в процессе ХТ первой линии в сочетании с бевацизумабом у больной была выявлена мутация генов BRCA1/2, рекомендовано перевести больную на поддерживающее лечение олапарибом, отменив бевацизумаб¹.

¹ Режим/препарат зарегистрирован в РФ, но не входит в клинические рекомендации, одобренные Минздравом РФ.

3.2.2.2. Олапариб

Пациенткам с серозным РЯ высокой степени злокачественности III–IV стадий рекомендовано назначение поддерживающей терапии олапарибом при соблюдении следующих условий:

- наличие герминальной или соматической мутаций в генах BRCA1/2;
- противоопухолевый ответ (полный или частичный) на ХТ первой линии.

Поддерживающая терапия олапарибом (в таблетках) проводится в дозе 300 мг × 2 раза в сутки внутрь в течение 2-х лет или до прогрессирования или непереносимой токсичности. При сохранении частичного ответа через 2 года после начала терапии лечение может быть продолжено на период свыше 2 лет, если, по мнению врача, это может принести пользу пациентке. Желательно начать поддерживающую терапию олапарибом в течение 8 нед. после окончания ХТ.

3.2.2.3. Гормонотерапия

В случае серозного рака низкой степени злокачественности II–IV стадий после окончания ХТ возможна поддерживающая эндокринная терапия ингибиторами ароматазы (в стандартных дозах) или тамоксифеном 20–40 мг/сут. в течение 3 лет или до прогрессирования. Необходимость определения экспрессии РЭ и РП в опухоли для оценки предполагаемой чувствительности к эндокринной терапии не доказана и не является обязательной.

3.3. Наблюдение после первичного лечения

Принципы наблюдения за больными РЯ после первичного лечения до конца не определены. Результаты крупного международного исследования MRC OV-05 продемонстрировали отсутствие необходимости тщательного инструментального обследования с целью максимально раннего выявления рецидива. ХТ второй линии целесообразно начинать при появлении клинических симптомов. Раннее начало ХТ второй линии, например, при маркерном рецидиве, не увеличивает продолжительность жизни, но ухудшает ее качество за счет побочных эффектов лечения.

По этой причине члены рабочей группы предлагают следующий алгоритм наблюдения за больными:

- определение концентрации СА125 в плазме крови, осмотр гинеколога и УЗИ брюшной полости и малого таза, забрюшинного пространства 1 раз в 3 мес. в течение первых 2 лет, 1 раз в 4 мес. — в течение 3-го года, далее — каждые 6 мес.;
- углубленное обследование (КТ брюшной полости и малого таза, рентгенография/КТ грудной клетки, ПЭТ/КТ в случае планирования хирургического лечения) показано при росте СА125, появлении жалоб или выявлении патологии при гинекологическом осмотре или УЗИ.

4. ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВОВ РАКА ЯИЧНИКОВ, РАКА БРЮШИНЫ И РАКА МАТОЧНЫХ ТРУБ

4.1. Критерии прогрессирования и показания к началу лекарственной терапии

Прогрессированием РЯ является наличие любого из перечисленных ниже критериев:

- клинические (осмотр, пальпация) или радиологические (данные инструментального обследования) признаки прогрессирования;
- повышение уровня СА125, подтвержденное двумя последовательными анализами, выполненными с интервалом не менее 1 недели, с соблюдением следующих условий:
 - повышение концентрации СА125 в 2 раза выше ВГН при нормальных предшествующих значениях;
 - повышение уровня СА125 в 2 раза выше своего наименьшего значения, зарегистрированного во время лечения и наблюдения (при отсутствии нормализации маркера).

Признаки прогрессирования НЕ ЯВЛЯЮТСЯ АБСОЛЮТНЫМ ПОКАЗАНИЕМ для начала новой линии ХТ, а служат для оценки эффективности предыдущего лечения, в т. ч. определения длительности бесплатинового интервала. Показанием для ХТ второй и последующих линий является рост опухолевых очагов и наличие жалоб, связанных с опухолевым ростом.

4.2. Повторные циторедуктивные вмешательства

У некоторых больных с рецидивами РЯ могут выполняться повторные циторедуктивные вмешательства. После ранее выполненной полной первичной циторедукции может обсуждаться хирургическое лечение рецидивов РЯ при соблюдении следующих условий:

- длительность бесплатинового интервала > 6 мес.;
- наличие одной или нескольких рецидивных опухолей;
- отсутствие клинически значимого асцита;
- удовлетворительное общее состояние больной (по шкале ECOG 0 баллов).

Повторная циторедуктивная операция целесообразна только в том случае, если хирург считает возможным выполнение полной циторедукции (без макроскопически определяемой остаточной опухоли). Хирургическое вмешательство следует планировать до начала ХТ по поводу рецидива. Сроки выполнения хирургических вмешательств по поводу рецидива рака low-grade определяются индивидуально¹.

¹ Режим/препарат зарегистрирован в РФ, но не входит в клинические рекомендации, одобренные Минздравом РФ.

4.3. Выбор режима химиотерапии

Выбор режима ХТ основан на оценке предполагаемой чувствительности к производным платины, определяемой косвенно по длительности бесплатинового интервала, который рассчитывается от даты последнего введения производного платины до даты прогрессирования. Выделяют следующие типы рецидивов:

- платиночувствительный: длительность бесплатинового интервала >6 мес.;
- платинорезистентный: длительность бесплатинового интервала <6 мес.;
- платинорефрактерный: прогрессирование во время платиносодержащей ХТ первой линии либо в течение 1 мес. после ее завершения.

При платиночувствительном рецидиве показано назначение комбинации цисплатина или карбоплатина с другим противоопухолевым препаратом, не использовавшимся ранее (табл. 4). При длительности бесплатинового интервала >24 мес. возможно повторное назначение комбинации производного платины и таксанов.

При длительности бесплатинового интервала менее 6 мес. и при невыраженных симптомах онкологического процесса рекомендуется бесплатиновая монокимиотерапия. При прогрессировании опухоли в дальнейшем повторное применение платиносодержащей ХТ является предпочтительным, если ранее не было зарегистрировано прогрессирования опухоли во время ХТ производными платины. При выраженных симптомах, связанных с прогрессированием опухолевого процесса, или при наличии мутации в генах BRCA целесообразно сразу возобновить платиносодержащую ХТ, если ранее не было зарегистрировано прогрессирования опухоли во время ХТ производными платины (табл. 4).

В случае прогрессирования заболевания в процессе двух последовательных линий ХТ целесообразность продолжения лечения сомнительна. В этом случае рекомендуется рассмотреть возможность проведения симптоматической терапии или включения пациентки в клинические исследования.

При использовании в первой линии ХТ бестаксановой комбинации включение таксанов в режим второй линии является предпочтительным (в комбинации с производными платины — при платиночувствительном рецидиве и монокимиотерапия таксанами — при платинорезистентном рецидиве). Рекомендуемое количество циклов ХТ второй линии составляет 4–6 при наличии эффекта и удовлетворительной переносимости. Вопрос о продолжении ХТ после 6 циклов следует рассматривать индивидуально. Метрoномная терапия проводится до прогрессирования или непереносимой токсичности.

У больных с аденокарциномой low-grade возможно назначение ГТ в качестве самостоятельной линии лечения после повторной циторедуктивной операции по поводу рецидива или при прогрессировании заболевания. Лечение проводится до прогрессирования или непереносимой токсичности¹.

Алгоритм терапии последующих рецидивов аналогичен описанному выше.

¹ Режим/препарат зарегистрирован в РФ, но не входит в клинические рекомендации, одобренные Минздравом РФ.

Таблица 4. Рекомендуемые режимы химиотерапии рецидивов рака яичников

	Режим химиотерапии
Комбинированная химиотерапия	Карбоплатин AUC5–6 в/в в 1-й день 21-дневного цикла в сочетании с одним из нижеследующих препаратов: • доксорубин 40–50 мг/м² в/в в 1-й день 21-дневного цикла; • пегилированный липосомальный доксорубин 30 мг/м² в/в 1-й день 28-дневного цикла (доза карбоплатина не превышает AUC5); • паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день 21-дневного цикла (или 60–80 мг/м² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни 21-дневного цикла, в случае еженедельного введения паклитаксела возможно еженедельное введение карбоплатина¹ AUC2–3 в/в кап в 1-й, 8-й, 15-й дни 21-дневного цикла); • гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1-й, 8-й дни 21-дневного цикла (доза карбоплатина не превышает AUC4); • топотекан 0,75 мг/м² в/в 1-й–3-й дни 21-дневного цикла. Цисплатин 60–75 мг/м² в/в в 1-й день 21-дневного цикла в сочетании с одним из нижеследующих препаратов: • доксорубин 40–50 мг/м² в/в в 1-й день 21-дневного цикла; • паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день 21-дневного цикла или 60–80 мг/м² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни 21-дневного цикла • доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день 21-дневного цикла; • гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1-й, 8-й дни 21-дневного цикла; • винорелбин 25 мг/м² в/в в 1-й, 8-й дни 21-дневного цикла; • этопозид 100 мг внутрь в 1-й–7-й дни 21-дневного цикла; • иринотекан 60 мг/м² в 1-й, 8-й, 15-й дни 28-дневного цикла (в случае комбинации с иринотеканом рекомендуемая доза цисплатина не превышает 60 мг/м² в/в в 1-й день 28-дневного цикла); приоритетный режим для светлоклеточного рака после таксан-содержащей ХТ. Оксалиплатин 100–130 мг/м² в/в в 1-й день в сочетании с одним из следующих препаратов: • доксорубин 40–50 мг/м² в/в в 1-й день 21-дневного цикла; • пегилированный липосомальный доксорубин 30 мг/м² в/в в 1-й день 21-дневного цикла; • гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1-й, 8-й дни 21-дневного цикла; • капецитабин 2000 мг/м² в 1-й–14-й дни 21-дневного цикла (приоритетный режим для муцинозного рака после таксан-содержащей ХТ). Оксалиплатин 85 мг/м² в/в в 1-й день, фолиат кальция 400 мг/м² в/в в 1-й день, фторурацил 400 мг/м² в/в болюс в 1-й день, фторурацил 2400 мг/м² в/в инфузия в течение 46 часов, интервал между циклами 14 дней (приоритетный режим для муцинозного рака после таксан-содержащей ХТ)

	Режим химиотерапии
Монохимио-терапия, метрономная химиотерапия, иммунотерапия	Этопозид 100 мг внутрь в 1-й–10-й дни 21-дневного цикла или 50 мг внутрь в 1-й–21-й дни 28-дневного цикла; Доксорубин 50–60 мг/м² в/в в 1-й день 21-дневного цикла; Винорелбин 25 мг/м² в/в в 1-й, 8-й дни 21-дневного цикла; Топотекан 1,25 мг/м² 1-й–5-й дни 21-дневного цикла или 3,7–4 мг/м² в/в 1-й, 8-й, 15-й дни 21-дневного цикла; Пегилированный липосомальный доксорубин 40–50 мг/м² в 1-й день 28-дневного цикла; Гемцитабин 1000 мг/м² 1-й, 8-й, 15-й дни 28-дневного цикла; Паклитаксел 60–80 мг/м² в/в в еженедельно; Доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день 21-дневного цикла; Пеметрексед 500 мг/м² в/в в 1-й день 21-дневного цикла; Метрономная ХТ: циклофосфамид 50 мг внутрь ежедневно без перерыва ± метотрексат по 2,5 мг внутрь 2 раза в день 2 дня в неделю; Пембролизумаб¹ 200 мг/м² в/в в 1-й день 21-дневного цикла или 400 мг/м² в/в кап 1-день 42-дневного цикла (при наличии в опухоли MSI-H)
Эндокрино-терапия	Летрозол 2,5 мг в сутки внутрь ежедневно; Анастрозол 1 мг в сутки внутрь ежедневно; Тамоксифен 20–40 мг в сутки внутрь ежедневно; Мегестрол 160 мг в сутки внутрь ежедневно

¹ Режим/препарат зарегистрирован в РФ, но не входит в клинические рекомендации, одобренные Минздравом РФ.

4.4. Поддерживающая терапия при рецидивах рака яичников

4.4.1. Бевацизумаб

Добавление бевацизумаба (7,5 или 15 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед.; 5 или 10 мг/кг каждые 2 недели в зависимости от режима ХТ¹) показано больным с рецидивами заболевания. Назначение поддерживающей терапии бевацизумабом у больных с мутацией BRCA1/2 рекомендовано после получения PARP-ингибитора в предыдущих линиях в поддерживающем режиме. Терапию бевацизумабом следует начинать с 1–2 цикла ХТ. После окончания ХТ введение бевацизумаба следует продолжить до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности.

4.4.2. PARP-ингибитор олапариб

Назначение PARP-ингибитора олапариба в качестве поддерживающей терапии рекомендуется при наличии всех следующих критериев:

- карцинома высокой степени злокачественности при патогенной мутации (герминальной или соматической) в генах BRCA1/2;
- объективный эффект после проведения последней платиносодержащей ХТ, назначенной по поводу платиночувствительного рецидива.

При лечении рецидивов РЯ олапариб может быть назначен вне зависимости от мутационного статуса генов BRCA1/2. В то же время, члены рабочей группы отмечают, что

в настоящее время отсутствует убедительная доказательная база, поддерживающая применение олапариба у всех пациенток с «диким» типом указанных генов. При лечении данной категории больных возможность назначения олапариба следует рассматривать в тех случаях, когда течение заболевания свидетельствует о повышенной чувствительности опухолевых клеток к ДНК-повреждающим агентам (например, у больных серозной и эндометриоидной аденокарциномой *high grade* с длительным бесплатиновым интервалом и/или высокой чувствительностью к препаратам платины).

Прием олапариба (по 400 мг 2 раза в сутки внутрь в лекарственной форме «капсулы для приема внутрь» или 300 мг 2 раза в сутки внутрь в лекарственной форме «таблетки для приема внутрь») желательно начать в течение 8 нед. после окончания платиносодержащей ХТ, лечение препаратом следует продолжать до прогрессирования или возникновения непереносимой токсичности.

4.5. Лучевая терапия

Некоторые несерозные гистологические типы, например, светлоклеточный, муцинозный или эндометриоидный, во многих случаях локализованы в тазу, а метастазирование может быть ограничено регионарными лимфатическими узлами. При развитии резистентности несерозных гистотипов к лекарственной терапии возможно применение ЛТ рецидивных очагов и метастазов.

4.6. Профилактика реакций гиперчувствительности

При лечении пациенток с анамнезом аллергических реакций (реакций гиперчувствительности) на платиновые агенты рекомендуется оценить возможность продолжения терапии платиновыми препаратами, используя следующий алгоритм.

- 1) Оценить выраженность аллергической реакции. В случае развития аллергической реакции степени 1–3 по шкале CTC-AE следует рассмотреть возможность продолжения терапии с использованием десенсибилизирующей схемы введения препарата. В случае развития аллергической реакции 4 степени по CTC-AE (жизнеугрожающая реакция гиперчувствительности) препарат, вызвавший её развитие, должен быть отменен и не назначаться в последующем до консультации специалиста, имеющего опыт в проведении десенсибилизирующей терапии (аллерголог или онколог-химиотерапевт).
- 2) При выборе протокола десенсибилизации следует руководствоваться данными специальной литературы. Протокол десенсибилизации должен включать дробное введение препарата, вызвавшего аллергическую реакцию, и профилактическое применение препаратов, снижающих риск гиперчувствительности (H1-гистаминоблокаторы, ГКС). При лечении пациенток с реакциями гиперчувствительности обязательно следование выбранному протоколу десенсибилизации при проведении каждого последующего курса лечения.
- 3) Перед проведением терапии с использованием десенсибилизирующей схемы следует убедиться, что персонал клиники знаком с симптомами аллергических реакций,

порядком действий в случае их возникновения. Должен быть обеспечен быстрый доступ к необходимым препаратам (H1-гистаминоблокаторы, ГКС, адреналин) и/или к реанимационной службе.

- 4) При повторном развитии реакций гиперчувствительности, несмотря на следование протоколу десенсибилизации, дальнейшие решения по тактике лечения следует принимать индивидуально, с учетом соотношения риска и пользы от продолжения терапии, а также выраженности реакции гиперчувствительности.
- 5) В некоторых случаях может быть целесообразной замена платинового агента, вызвавшего реакцию гиперчувствительности, на другой препарат того же класса (например, карбоплатина на цисплатин или оксалиплатин). При замене препарата следует учитывать спектр его токсичности и эффективности в составе используемого режима лечения.

В настоящее время отсутствуют данные, демонстрирующие преимущество какого-либо конкретного протокола перед другими возможными схемами десенсибилизации. В качестве примера можно привести следующий алгоритм действий (протокол десенсибилизации к карбоплатину):

- а) фексофенадин 60 мг (или аналогичный H1-блокатор) внутрь 2 раза в сутки, начиная за 24 ч до проведения Х Т; 120 мг внутрь за 3 часа до ХТ;
- б) дексаметазон 20 мг в/м, в/в или внутрь за 12 ч до ХТ; 20 мг — за 3 часа до ХТ; 20 мг в/в — за 30 мин. до ХТ;
- в) фамотидин 20 мг (или аналогичный H2-блокатор) в/в или внутрь за 30 мин. до ХТ;
- г) дифенгидрамин 50 мг (или аналогичный H1-блокатор) в/в за 30 мин. До ХТ, далее 25 мг каждые 4 часа — 3 введения;
- д) дробное введение карбоплатина (суммарная доза препарата определяется по формуле Кальверта), доза препарата разводится дробно на 4 флакона 0,9% раствора NaCl:
 - 1 флакон — 1/1000 суммарной дозы на 30 мл 0,9% NaCl в/в капельно в течение 30 мин.;
 - 2 флакон — 1/100 суммарной дозы на 50 мл 0,9% NaCl в/в капельно в течение 30 мин.;
 - 3 флакон — 1/10 суммарной дозы на 100 мл 0,9% NaCl в/в капельно в течение 60 мин.;
 - 4 флакон — вся оставшаяся доза препарата на 250 мл 0,9% NaCl в/в капельно в течение ≥ 90 мин.

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-11

Цитирование: Хохлова С. В., Давыдова И.Ю., Коломиец Л.А., Кузнецов В.В., Новикова Е.Г., Трякин А.А., Тюляндина А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных неэпителиальных опухолей яичников. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11). 11

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НЕЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ

Коллектив авторов: Хохлова С. В., Давыдова И.Ю., Коломиец Л.А., Кузнецов В.В., Новикова Е.Г., Трякин А.А., Тюляндина А.С., Урманчеева А.Ф.

Ключевые слова: герминогенные опухоли, дисгерминома, стромальные опухоли, тератома, недисгерминома

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Стадирование злокачественных неэпителиальных опухолей яичников (ЗНЭОЯ) проводится так же, как и эпителиальных, по результатам интраоперационной ревизии и послеоперационного гистологического исследования; используются классификации TNM (8-е издание, 2017 г.) и FIGO (2009 г.) (табл. 1). Морфологическая классификация (ВОЗ 2020 г.) представлена в табл. 2.

Таблица 1. Система стадирования рака яичников по TNM (8-е издание, 2017 гг.) и FIGO (2009 г.)

TNM	FIGO	
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 в сочетании с одним из следующих факторов
T1c1	IC1	Повреждение капсулы во время операции
T1c2	IC2	Повреждение капсулы до операции или опухоль на поверхности яичника/маточной трубы
T1c3	IC3	Злокачественные клетки в асцитической жидкости или смывах с брюшины
T2	II	Опухоль поражает один или два яичника с распространением на малый таз

TNM	FIGO	
T2a	IIA	Врастание и/или метастазирование в матку и/или в одну или обе маточные трубы
T2b	IIB	Распространение на другие ткани таза
T3 и/или N1	III	Опухоль поражает один или оба яичника с гистологически подтвержденными внутрибрюшинными метастазами за пределами таза и/или метастазами в регионарных лимфатических узлах (внутренних, наружных и общих подвздошных, запирательных, крестцовых, поясничных или паховых лимфоузлах)
N1	IIIA1 IIIA1 (i) IIIA (ii)	Метастазы только в забрюшинных лимфатических узлах Метастазы в лимфатических узлах размерами до 10 мм Метастазы в лимфатических узлах размерами более 10 мм
T3a	IIIA2	Микроскопические гистологически подтвержденные внутрибрюшинные метастазы за пределами таза ± метастазы в забрюшинных лимфатических узлах
T3b	IIIB	Макроскопические внутрибрюшинные метастазы за пределами таза до 2 см включительно в наибольшем измерении ± метастазы в забрюшинных лимфатических узлах
T3c	IIIC	Внутрибрюшинные метастазы за пределами таза более 2 см в наибольшем измерении ± метастазы в забрюшинных лимфатических узлах (включая распространение опухоли на капсулу печени и селезенки без поражения паренхимы органов)
M1	IV IVA IVB	Отдаленные метастазы (исключая внутрибрюшинные метастазы) Плевральный выпот со злокачественными клетками Метастазы в паренхиматозных органах и других органах вне брюшной полости (в том числе паховых лимфатических узлах и лимфатических узлах за пределами брюшной полости)

Таблица 2. Морфологическая классификация неэпителиальных опухолей яичников (ВОЗ 2020 г., 5 издание)

ОПУХОЛИ СТРОМЫ И ПОЛОВОГО ТЯЖА
Стромальные опухоли
Фиброма 8810/1 — клеточная фиброма 8600/0 — текома 8601/0 — текома лютеинизирующая 8602/0 — склерозирующая стромальная опухоль 8590/0 — мелкокистозная стромальная опухоль 8590/0 — перстневидноклеточная стромальная опухоль 8650/0 — опухоль из клеток Лейдига 8670/0 — стероидноклеточная опухоль 8670/3 — стероидноклеточная опухоль, злокачественная 8810/3 — фибросаркома
Опухоли полового тяжа
8620/3 — гранулезоклеточная опухоль взрослого типа 8622/1 — гранулезоклеточная опухоль ювенильного типа 8640/1 — опухоль из клеток Сертоли 8623/1 — опухоль полового тяжа с кольцевидными трубками

Смешанные опухоли стромы и полового тяжа
8631/1 — опухоль из клеток Сертоли–Лейдига
8631/0 — опухоль из клеток Сертоли–Лейдига высокодифференцированная
8631/1 — опухоль из клеток Сертоли–Лейдига умереннодифференцированная
8631/3 — опухоль из клеток Сертоли–Лейдига низкодифференцированная
8633/1 — опухоль из клеток Сертоли–Лейдига ретиформная
8590/1 — опухоль полового тяжа
8632/1 — гинандробластома
ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ
9080/0 — тератома доброкачественная зрелая
9080/3 — незрелая тератома
9060/3 — дисгерминома
9071/3 — опухоль желточного мешка
9100/3 — хориокарцинома
9070/3 — эмбриональный рак
9085/3 — смешанная злокачественная герминогенная опухоль
Монодермальные тератомы и опухоли соматического типа, развившиеся в дермоидной кисте
9090/0 — струма яичника
9090/3 — струма яичника злокачественная
9091/1 — струмальный карциноид
9084/3 — тератома со злокачественной трансформацией
9080/0 — кистозная тератома
Герминогенные опухоли в сочетании с опухолями стромы и полового тяжа
90731/1 — гонадобластома
8594/1 — смешанная герминогенная опухоль и опухоль стромы и полового тяжа

2. ДИАГНОСТИКА

План обследования при подозрении на ЗНЭОЯ включает:

- сбор анамнеза, изучение клинических симптомов;
- физикальное, в том числе гинекологическое исследование (бимануальное ректо-вагинальное исследование с цитологическим исследованием мазков с шейки матки);
- общий биохимический и общеклинический анализы крови, анализ мочи;
- определение уровня опухолевых маркеров и гормонов:
 - АФП, β-ХГЧ, ЛДГ определяют при подозрении на герминогенные опухоли яичников;
 - ингибин В и мюллеровскую ингибирующую субстанцию/антимюллеров гормон 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;
 - СА125 и HE-4 может незначительно повышаться при герминогенных опухолях, карциносаркомах яичников;
 - СА 19-9 и РЭА могут незначительно увеличиваться при тератомах яичников.

- R-логическое исследование органов грудной клетки; КТ органов грудной клетки — по показаниям;
- УЗИ органов малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства/КТ органов брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием/МРТ органов брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием;
- обследование ЖКТ (эндоскопическое или R-логическое);
- МРТ головного мозга (по показаниям); при высоком уровне β -Х ГЧ (>50000 мМЕ/мл) или множественных метастазах в легких в связи с высоким риском поражения головного мозга;
- диагностическую гистероскопию, взятие аспирата из полости матки или выскабливание полости матки с гистологическим исследованием (при УЗИ-признаках гиперплазии эндометрия);
- у молодых пациенток с первичной аменореей необходимо генетическое исследование кариотипа с целью исключения дисгенезии гонад [синдрома Swire (XY-генотип) и др.];
- остеосцинтиграфию (при подозрении на метастатическое поражение костей).

3. ЛЕЧЕНИЕ

3.1. Опухоли стромы и полового тяжа (гранулезоклеточные опухоли составляют подавляющее большинство всех опухолей стромы полового тяжа)

3.1.1. Лечение ранних стадий опухолей стромы полового тяжа (ОСПТ) (стадии IA, B, C)

На первом этапе показано хирургическое лечение. Рекомендуемый хирургический доступ — лапаротомия. Лапароскопический доступ возможен в исключительных случаях на ранних стадиях заболевания, при опухолях небольших размеров при условии высокой квалификации хирурга и выполнения операции с учетом всех правил абластики. Больным менопаузального возраста рекомендована экстирпация матки с придатками.

Хирургическое стадирование включает резекцию большого сальника, биопсию подозрительных участков брюшины, взятие мазков с париетальной брюшины диафрагмы, латеральных каналов, малого таза, интраоперационное взятие смывов с брюшной полости для цитологического исследования.

Выполнение лимфодиссекции (тазовой и парааортальной) не является обязательным, однако следует помнить, что метастазы в лимфоузлах при гранулезоклеточных опухолях и других злокачественных опухолях стромы и полового тяжа могут встречаться.

У больных репродуктивного возраста при IA/C стадии ОСПТ, желающих сохранить фертильность, возможно выполнение односторонней аднексэктомии. Биопсию контралатерального яичника выполнять нецелесообразно, если он визуально не изменен.

С учетом высокой вероятности одностороннего поражения яичника при ОСПТ у больных репродуктивного возраста предпочтение отдается органосохраняющим объемам хирургического вмешательства.

При ультразвуковых признаках гиперплазии эндометрия необходимо выполнять раздельное диагностическое выскабливание матки или аспирационную биопсию эндометрия для исключения рака эндометрия.

Больным I стадией ОСПТ с низким риском прогрессирования (целостность капсулы не нарушена, капсула опухоли интактна, по поверхности капсулы опухоли нет) рекомендовано динамическое наблюдение.

Больным I стадией ОСПТ с высоким риском прогрессирования (нарушена целостность капсулы опухоли, IC стадия, низкая дифференцировка опухоли) или промежуточным риском (гетерологичные элементы в ОСПТ) можно предложить два варианта ведения: наблюдение или адъювантную ХТ.

В качестве адъювантной ХТ обычно применяется комбинация ВЕР (4 цикла) или паклитаксел + карбоплатин (4 курса), обладающих схожей эффективностью. У молодых женщин (до 40 лет) отдается предпочтение режиму ВЕР.

Повторные стадирующие операции (удаление большого сальника, биопсия брюшины, взятие смывов из брюшной полости) рекомендованы, если данная процедура не была изначально выполнена.

Если первоначально выполнялась резекция опухолевого измененного яичника у больных предположительно с I стадией заболевания, рекомендована повторная операция в объеме аднексэктомии (у молодых пациенток, желающих сохранить репродуктивную и гормональную функции) или пангистерэктомии (у больных в менопаузе или молодых пациенток, не желающих сохранять репродуктивную и гормональную функции) и выполнение этапов стадирования.

3.1.2. Лечение распространенных стадий и рецидивов опухоли стромы и полового тяжа

Женщинам с распространенными стадиями (стадии II–IV) рекомендовано на первом этапе хирургическое лечение в объеме лапаротомии, экстирпации матки с придатками, удаления большого сальника, взятие смывов и биопсии брюшины, тазовая, парааортальная лимфодиссекция по показаниям (подозрение на метастатическое изменение лимфоузлов).

Всем больным со II–IV стадиями ОСПТ рекомендовано проведение адъювантной ХТ (табл. 3). При наличии изолированной резидуальной опухоли в малом тазу возможно проведение ЛТ.

Наиболее эффективными являются оптимальные циторедуктивные операции. При распространенных стадиях и рецидиве заболевания на I этапе выполняется хирургическое лечение с последующими 3–4 курсами ХТ по схеме ВЕР или 4 курсами паклитаксел + карбоплатин. Если ранее проводилась ХТ по схеме ВЕР, то возможны следующие комбинации лекарственного лечения: «паклитаксел + карбоплатин» или «циклофосамид + доксорубин + цисплатин» (табл. 3).

Определенной эффективностью обладает гормонотерапия (ингибиторы ароматазы (анастрозол, летрозол), мегестрола ацетат, провера, тамоксифен).

При локализованном рецидиве опухоли стромы и полового и тяжа возможно назначение ЛТ.

Иммунотерапия: пембролизумаб может применяться у больных с высокой MSI или с dMMR.

Гранулезоклеточные опухоли, несмотря на относительно благоприятный прогноз, рецидивируют сравнительно часто. Рецидивы могут возникать спустя годы, вплоть до 20 лет, что требует длительного наблюдения за больными, поскольку рецидив и прогрессирование становятся в дальнейшем причиной летальности этой категории больных.

3.2. Герминогенные опухоли яичников

В лечении злокачественных герминогенных опухолей яичников (ЗГОЯ) среди химиотерапевтов принято разделение всех герминогенных опухолей яичников на дисгерминомы и недисгерминомы. Повышенный уровень АФП и высокий уровень β -ХГЧ (>200 мМЕ/л) при дисгерминоме свидетельствует о наличии элементов недисгерминомы (опухоли желточного мешка, хориокарциномы), что требует проведения терапии по принципам лечения недисгерминомы. Наличие повышенного уровня АФП или β -ХГЧ у пациенток со зрелой тератомой свидетельствует о наличии в опухоли злокачественного компонента — незрелой тератомы, опухоли желточного мешка, хориокарциномы и др. Такие больные должны быть направлены к химиотерапевту и в зависимости от гистологической формы, дифференцировки опухоли и стадии заболевания, будут определены показания для ХТ.

3.2.1. Первичное лечение ЗГОЯ

Перед операцией желательно иметь информацию о маркерах герминогенных опухолей яичников (АФП, β -ХГЧ, ЛДГ), поскольку эти данные нацелят врача на правильный и своевременный подход к лечению. Для этого всем пациенткам молодого и репродуктивного возраста с новообразованиями яичников необходимо исследовать уровень данных маркеров. Указать на возможный гистологический характер опухоли яичников, в частности герминогенный или ОСПТ с высокой долей вероятности способно квалифицированное ультразвуковое исследование. Хирургическое стадирование имеет большое значение для определения тактики последующего лечения. Особенно это касается дисгерминомы, при которой в случае I стадии можно избежать ХТ. Хирургическое лечение включает срединную или нижнесрединную лапаротомию и вне зависимости от распространенности процесса — одностороннюю сальпингоовариэктомию у пациенток, желающих сохранить репродуктивную и гормональную функции. Пациенткам, не желающим сохранить репродуктивную и гормональную функции, а также находящимся в постменопаузе, рекомендуется экстирпация матки с придатками.

Так же как и при ОСПТ, лапароскопический доступ может применяться в исключительных случаях на ранних стадиях заболевания при опухолях небольших размеров при условии высокой квалификации хирурга и выполнения операции с учетом всех правил абластики. Повреждение капсулы опухоли, попадание содержимого опухоли в брюшную полость, на брюшину, касание опухоли портов, касание брюшины инструментами, контактирующими с опухолью, должно быть исключено.

Срочное интраоперационное гистологическое исследование удаленного яичника является обязательным для определения адекватного хирургического объема. Резекция контралатерального яичника выполняется только при макроскопических признаках поражения. При дисгенезии гонад (кариотип ХУ устанавливается при обследовании генетиком) производят двустороннюю гонадэктомию. Необходимость выполнения оментэктомии при ЗГОЯ четко не определена вследствие редкости изолированного метастазирования в большой сальник. Тем не менее, выполнение оментэктомии по поперечной ободочной кишке рекомендовано с целью определения стадии заболевания и определения дальнейшей тактики лечения. Для определения стадии заболевания также обязателен забор смывов с париетальной брюшины диафрагмы, латеральных каналов, малого таза для дальнейшего цитологического исследования, производится биопсия подозрительных участков брюшины. Подвздошная и/или парааортальная лимфодиссекция выполняется только при наличии увеличенных лимфоузлов. Принцип хирургического лечения включает удаление всех видимых метастатических образований без резекции смежных органов. С учетом высокой чувствительности опухоли к ХТ объем циторедуктивного вмешательства не должен носить калечащего характера, а также не приводить к потенциальному росту частоты послеоперационных осложнений, которые могут задержать начало ХТ. Своевременное начало ХТ, соблюдение четких временных диапазонов и правильно установленные дозы химиопрепаратов являются залогом успеха в лечении герминогенных опухолей яичников.

При неадекватном стадировании повторная циторедукция с целью рестадирования рекомендуется только в том случае, если в дальнейшем может рассматриваться такая опция как наблюдение.

3.2.1.2. Тактика лечения после хирургического лечения

Дальнейшая лечебная тактика зависит от гистологического типа опухоли и стадии заболевания. В случае смешанного типа ЗГОЯ лечение планируется по наиболее неблагоприятному морфологическому варианту. После операции обязательно повторное определение уровней АФП и β -ХГЧ, если они были повышены исходно. Сохраняющиеся повышенными уровни маркеров свидетельствует о наличии резидуальной опухоли.

3.2.1.2.1. ЛЕЧЕНИЕ ДИСГЕРМИНОМЫ

IA стадия. При адекватном стадировании и подтверждении IA стадии дисгерминомы яичников рекомендовано динамическое наблюдение (график наблюдения — см. пункт 3.2.1.3).

IB–IC стадии. При IB–IC стадии дисгерминомы, а также при клинической I стадии без адекватного хирургического стадирования или в случае отказа от динамического наблюдения рекомендуется проведение 3 курсов ХТ по схеме ВЕР либо 2 цикла адъювантной ХТ карбоплатином АUC7 в монорежиме.

IIA–IV стадии. Рекомендовано проведение 3 циклов ХТ по схеме ВЕР. При уровне ЛДГ >2 ВГН или при наличии висцеральных метастазов рекомендуется проведение 4 циклов ВЕР. В связи с риском поздней токсичности блеомицина в виде пневмонита рекомендовано исключить блеомицин из схемы терапии при лечении пациенток старше 40 лет, а также в случае ранее перенесенных заболеваний легких; для этой категории рекомендуется проведение 4 циклов EP.

3.2.1.2.2. ЛЕЧЕНИЕ НЕЗРЕЛОЙ ТЕРАТОМЫ

IA стадия, G1 степень дифференцировки. При адекватном стадировании и подтверждении IA G1 стадии незрелой тератомы яичников рекомендовано динамическое наблюдение (график наблюдения — см. пункт 3.2.1.3).

IA стадия, G2–G3 степени дифференцировки. Рекомендовано назначение 3 циклов ХТ по схеме ВЕР.

IC–IV стадии. Рекомендовано проведение ХТ по схеме ВЕР. Количество циклов зависит от наличия резидуальной опухоли после хирургического лечения: при отсутствии резидуальной опухоли показаны 3 цикла ХТ по схеме ВЕР, при наличии остаточной опухоли рекомендовано проведение 4 циклов по схеме ВЕР. Наличие повышенных уровней опухолевых маркеров АФП или β -ХГЧ свидетельствует о наличии резидуальной опухоли.

3.2.1.2.3. ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛИ ЖЕЛТОЧНОГО МЕШКА, ХОРИОКАРЦИНОМЫ, ЭМБРИОНАЛЬНОГО РАКА, ПОЛИЭМБРИОМЫ, СМЕШАННОЙ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ГЕРМИНОГЕННОЙ ОПУХОЛИ

Опухоль желточного мешка, хориокарцинома, эмбриональный рак, полиэмбриома, смешанная злокачественная герминогенная опухоль являются высокозлокачественными опухолями, в связи с чем назначение ХТ является обязательным при любой стадии заболевания. Больным с ранними стадиями и/или отсутствием резидуальной опухоли рекомендованы 3 цикла ХТ по схеме ВЕР, при наличии резидуальной опухоли рекомендуются 4 цикла по схеме ВЕР.

Таблица 3. Тактика лечения больных ГОЯ после хирургического стадирования

Тип ГОЯ	Стадия заболевания			
	IA G1	IA G2–3	IB–IC	IIA–IV
Дисгерминома	Наблюдение		2 цикла карбоплатина AUC7	3 цикла ВЕР
Незрелая тератома	Наблюдение	3 цикла ВЕР		3–4 цикла ВЕР ¹
Опухоль желточного мешка, хориокарцинома, эмбриональный рак, смешанная злокачественная герминогенная опухоль	3 цикла ВЕР	3 цикла ВЕР	3 цикла ВЕР	3–4 цикла ВЕР ¹

¹ При отсутствии резидуальной опухоли рекомендованы 3 курса ХТ по схеме ВЕР, при наличии резидуальной опухоли рекомендованы 4 курса ХТ по схеме ВЕР.

3.2.1.3. Принципы динамического наблюдения после хирургического лечения при I стадии дисгерминомы и G1 незрелой тератомы

Рекомендовано тщательное динамическое наблюдение согласно графику при условии выполненного хирургического стадирования.

График наблюдения при дисгерминоме (проводится в условиях поликлиники территориального онкологического диспансера или у районного онколога): физикальный и гинекологический осмотр, уровни β -ХГЧ, ЛДГ; УЗИ органов брюшной полости и малого таза — каждые 3 мес. в течение 1-го года; каждые 4 мес. — в течение 2-го и 3-го года; каждые 6 мес. — в течение 4-го года; далее — ежегодно (до 10 лет). Рентгенография органов грудной клетки выполняется каждые 6 мес. в течение первых 2 лет, далее — ежегодно (до 5 лет).

График наблюдения при незрелой тератоме: физикальный и гинекологический осмотр, уровни АФП, β -ХГЧ — каждые 1–2 мес.; УЗИ органов брюшной полости и малого таза — каждые 2 мес. в течение 1-го года; каждые 3 мес. — в течение 2-го и 3-го года; каждые 6 мес. — в течение 4-го года; далее — ежегодно (до 10 лет). Рентгенография органов грудной клетки выполняется каждые 6 мес. в течение первых 2 лет, далее — ежегодно (до 5 лет).

3.2.2. Принципы проведения химиотерапии

Начало ХТ рекомендовано в ближайшие сроки (10–14 дней) после проведения хирургического этапа лечения и стадирования. В табл. 4 представлены режимы адъювантной или ХТ 1-й линии ЗГОЯ.

При противопоказаниях к назначению блеомицина возможно проведение ХТ по программе ЕР или РЕI в количестве 3–4 циклов в зависимости от наличия остаточной опухоли (при дисгерминоме в случае отсутствия резидуальной опухоли возможной альтернативой являются 3 цикла ЕР, при наличии опухоли — 4 цикла ЕР). У пациенток с распространенной недисгерминомой комбинация РЕI (этопозид, цисплатин, ифосфамид) сопоставима по эффективности с режимом ВЕР, но является более миелотоксичной. При отсутствии резидуальной опухоли показаны 3 цикла ХТ по схеме РЕI, при ее наличии — 4 цикла по схеме РЕI.

Вследствие развития поздней токсичности блеомицина в виде пульмонитов рекомендовано исключить блеомицин из схемы терапии у пациенток старше 40 лет, а также в случае хронических заболеваний легких.

Все циклы ХТ проводятся каждые 3 недели (считая от начала предыдущего курса ХТ). Возможна задержка очередного курса лечения при наличии инфекции, нейтропении с $АЧН < 0,5 \times 10^9/л$ менее или тромбоцитопении с числом тромбоцитов $< 50,0 \times 10^9/л$ в первый день планируемого курса (см. табл. 5). При развитии фебрильной нейтропении, нейтропении IV ст. длительностью свыше 7 дней или нейтропении, осложненной инфекцией, обособно профилактическое назначение Г-КСФ при проведении всех последующих циклов ХТ.

У пациентов в тяжелом общем состоянии, обусловленном распространенностью опухолевого процесса, первый цикл ХТ может быть проведен с редукцией доз препаратов на 40–60% (например, этопозид $100 \text{ мг}/\text{м}^2$ и цисплатин $20 \text{ мг}/\text{м}^2$ в течение двух дней). Режимы ХТ указаны в табл. 4. Необходимо перед каждым циклом ХТ определять опухолевые маркеры, по окончании ХТ — повторить КТ исходных зон поражения.

У пациентов с недисгерминомой увеличение в размерах или появление новых очагов при снижающихся или нормальных на фоне терапии опухолевых маркерах (АФП и β -ХГЧ) вероятнее всего является синдромом растущей зрелой тератомы, а не признаком прогрессирования. В данных ситуациях необходимо завершение запланированного объема ХТ с последующим хирургическим удалением опухоли.

3.2.3. Лечение остаточной опухоли после химиотерапии

3.2.3.1. Дисгерминома

При наличии остаточной опухоли (по брюшине, в забрюшинных лимфоузлах, легких, лимфоузлах средостения и др.) после завершения ХТ и нормализации опухолевых маркеров дальнейшее лечение не показано, проводится динамическое наблюдение. При размере остаточной опухоли > 3 см возможно выполнение ПЭТ/КТ (не ранее чем через 8 нед. после завершения ХТ). При патологическом накоплении РФП в остаточной опухоли рекомендовано ее удаление. При отказе пациентки или технической невозможности хирургического лечения показано динамическое наблюдение.

3.2.3.2. Недисгерминома (опухоль желточного мешка, эмбриональный рак, хориокарцинома, полиэмбриома, незрелая тератома, смешанная герминогенная опухоль)

При наличии остаточной опухоли (по брюшине, в забрюшинных лимфоузлах, легких, лимфоузлах средостения и др.) < 1 см после завершения ХТ и нормализации опухолевых маркеров дальнейшее лечение не показано, проводится динамическое наблюдение. При размере остаточной опухоли ≥ 1 см показано ее удаление. При синдроме растущей зрелой тератомы рекомендовано хирургическое удаление опухоли, ХТ не показана.

При обнаружении в остаточной опухоли элементов злокачественной герминогенной опухоли показана ХТ второй линии (режимы TIP или VelP): 2 цикла — в случае радикального объема операции, 4 цикла — при наличии остаточной опухоли.

3.2.4. Лечение рецидивов ЗГОЯ

Перед началом ХТ рецидива необходимо исключить синдром растущей зрелой тератомы — появление или увеличение в размерах опухолевых узлов на фоне снижающихся/нормальных опухолевых маркеров. В данной ситуации показано хирургическое лечение в объеме радикального удаления всех опухолевых узлов. Как правило, при наличии остаточной опухоли происходит рост узлов, что требует повторных операций. При подтверждении зрелой тератомы при гистологическом исследовании удаленного препарата проведение системного лекарственного лечения не требуется.

Стандартной ХТ рецидива являются комбинации на основе ифосфамида и цисплатина (табл. 4). Оптимальным является режим TIP, альтернативой ему может служить режим VelP. Обычно проводятся 4 цикла. Не показано преимуществ того или иного режима в качестве второй линии терапии. Применение высокодозной ХТ с поддержкой костномозгового

кровотворения по данным небольших наблюдений позволяет достичь обнадеживающих результатов и может применяться во II–III линиях в центрах, имеющих опыт ее проведения. После завершения ХТ показано хирургическое вмешательство с целью максимального удаления остаточной опухоли.

В случае роста маркеров, несмотря на проводимую терапию, исчерпанности возможностей ХТ, локализации опухоли в одной анатомической области возможна попытка ее удаления. Этот подход дает шанс излечить около 25 % пациентов, особенно с поздними рецидивами, умеренно повышенным уровнем АФП и забрюшинной локализацией резидуальной опухоли. При бурном прогрессировании с ростом β -ХГЧ оперативное лечение не показано. У пациенток с высоким уровнем MSI в качестве третьей и последующих линий терапии возможно применение иммунотерапии (пембролизумаб, ниволумаб или комбинации ниволумаба с ипилимумабом).

В лечении поздних рецидивов, возникших по прошествии двух и более лет после окончания предшествующей ХТ, основным методом лечения является хирургический. Особенностью поздних рецидивов является низкая чувствительность к ХТ, 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 ХТ второй линии с последующим выполнением операции.

3.3. Редкие опухоли яичников

3.3.1. Нейроэндокринные опухоли яичников (мелкоклеточный рак яичников и карциноиды яичников)

Нейроэндокринные опухоли отличаются экспрессией одного или нескольких нейроэндокринных маркеров, таких как хромогранин, синаптофизин, нейронспецифическая енолаза. Мелкоклеточный рак яичников характеризуется агрессивным течением, морфологически схож с мелкоклеточным раком легкого. Стандартным хирургическим вмешательством является оптимальная циторедуктивная операция (абдоминальная гистерэктомия с билатеральной сальпингоовариэктомией и оментэктомией) с последующей адъювантной ХТ, аналогичной таковой при мелкоклеточном раке легкого. Гиперкальциемический тип мелкоклеточного рака яичников часто сочетается с гиперкальциемией, гипонатриемией и задержкой жидкости. В качестве симптоматического лечения в таких ситуациях могут использоваться:

- регидратация 0,9 % раствором натрия хлорида;
- терапия бисфосфонатами;
- солевой диурез: 0,9 % раствор натрия хлорида + диуретики (фуросемид).

Карциноиды яичника — это высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли с менее агрессивным течением, которые часто ошибочно принимают за метастазы в яичниках злокачественных опухолей ЖКТ (в первую очередь необходимо исключить первичную опухоль ЖКТ). Молодым женщинам при одностороннем поражении яичника

может быть предложена органосохраняющая операция, в остальных случаях выполняется оптимальная циторедуктивная операция (абдоминальная гистерэктомия с билатеральной сальпингоовариэктомией и оментэктомией). При наличии карциноидного синдрома назначаются аналоги соматостатина. Принципы лечения карциноидов яичника схожи с лечением высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей ЖКТ и изложены в соответствующем разделе.

3.3.2. Карциносаркомы яичников

Это редкий вариант прогностически неблагоприятных злокачественных новообразований яичников, на долю которых приходится не более 2–4% всех злокачественных опухолей яичников. Важным этапом в диагностике карциносаркомы яичников, подобно карциносаркоме матки, является определение соотношения эпителиального и мезенхимального компонентов в опухолевой ткани. В случае преобладания эпителиального компонента лекарственное лечение должно быть аналогичным таковому при раке яичников (используются препараты платины и таксаны), а при преобладании мезенхимального компонента — схожим с лечением сарком мягких тканей (см. раздел по лечению сарком мягких тканей). После циторедуктивной операции (абдоминальная гистерэктомия с билатеральной сальпингоовариэктомией и оментэктомией, хирургическим стадированием) в оптимальном объеме (по возможности) всем пациенткам независимо от стадии показано проведение 4–6 циклов адъювантной ХТ (табл. 4), выбор которой определяется преобладающим компонентом (эпителиальный или мезенхимальный). При возникновении рецидива также важна морфологическая верификация с планированием ХТ в зависимости от преобладающего компонента.

Таблица 4. Рекомендуемые режимы лекарственной терапии злокачественных неэпителиальных опухолей яичников

1. Режимы адъювантной ХТ при опухолях стромы полового тяжа и стероидноклеточных опухолях	
ВЕР	Блеомицин ¹ 30 мг в/в в 1-й, 3-й и 5-й дни+ этопозид 100 мг/м ² в/в в 1-5-й дни+ цисплатин 20 мг/м ² в/в в 1-5-й дни, 4 курса каждые 3 нед.
СРtx	Карбоплатин АUC-6 в/в в 1-й день+ паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день, каждые 3 нед. 6 курсов
ЕР	Этопозид 100 мг/м ² в/в в 1-5-й дни+ цисплатин 20 мг/м ² в/в в 1-5-й дни, каждые 3 нед. 4 курса
2. Режимы ХТ при распространенных стадиях и рецидивах опухолей стромы полового тяжа и стероидноклеточных опухолях (у больных, получавших ранее режим ВЕР)	
СРtx	Карбоплатин АUC-6 в/в в 1-й день+ паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день, 4–6 циклов каждые 3 нед.
ТИР	Паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день+ цисплатин 25 мг/м ² в/в во 2–5-й дни+ ифосфамид 1500 мг/м ² в/в во 2–5-й дни+ месна ² в/в во 2–5-й дни+ Г-КСФ (филграстим) 5 мкг/кг п/к в 6–15-й дни, 4 цикла каждые 3 нед.
CDE	Циклофосфамид 1000 мг/м ² в/в в 1-й день+ доксорубин 45 мг/м ² в/в в 1-й день+ этопозид 100 мг/м ² в/в в 1–3-й дни, 4–6 циклов каждые 3 нед.
CAV	Циклофосфамид 1000 мг/м ² в/в в 1-й день+ доксорубин 50 мг/м ² в/в в 1-й день+ винкристин 1,4 мг/м ² в/в в 1-й день, 4–6 циклов каждые 3 нед.

3. Режимы лекарственной терапии II–III линий при распространенных стадиях и рецидивах опухолей стромы полового тяжа и стероидноклеточных опухолях	
Ифосфамид 1,6 мг/м ² в/в в 1–3-й дни 1-часовая инфузия+ месна ² в/в с 1–3-й дни+ паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 3-й день каждые 3 нед.	
Доцетаксел 75 мг/м ² в/в каждые 3 нед.	
Бевацизумаб 7,5–15 мг/кг в/в каждые 3 нед.	
Тамоксифен 20 мг внутрь 2 раза в сутки ежедневно	
Ингибиторы ароматазы:	
• летрозол 2,5 мг/сут. внутрь ежедневно	
• анастрозол 1 мг/сут. внутрь ежедневно	
• эксеместан 25 мг/сут. внутрь ежедневно	
Аналоги ГРГ:	
• лейпрорелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней	
• гозерелин 3,6 мг п/к 1 раз в 28 дней или 10,8 мг п/к 1 раз в 84 дня	
• бусерелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней	
4. Рекомендуемые режимы ХТ при герминогенных опухолях яичников	
I линия	
ВЕР	Блеомицин ¹ 30 мг в/в в 1-й, 3-й и 5-й дни+ этопозид 100 мг/м ² в/в в 1–5-й дни+ цисплатин 20 мг/м ² в/в в 1–5-й дни, 3–4 цикла каждые 3 нед.
ЕР	Этопозид 100 мг/м ² в/в в 1–5-й дни+ цисплатин 20 мг/м ² в/в в 1–5-й дни, 3–4 цикла каждые 3 нед.
РЕI	Ифосфамид 1200 мг/м ² в/в в 1–5-й дни+ месна ² в/в со 2–5 дни+ этопозид 75 мг/м ² в/в в 1–5-й дни+ цисплатин ³ 20 мг/м ² в/в в 1–5-й дни+ Г-КСФ (филграстим) 5 мкг/кг п/к в 6–12-й дни, 3–4 цикла каждые 3 нед.
II линия	
ТИР	Паклитаксел 120 мг/м ² в/в в 1-й и 2-й дни+ цисплатин 25 мг/м ² в/в во 2–5-й дни+ ифосфамид 1500 мг/м ² в/в во 2–5-й дни+ месна ² в/в во 2–5-й дни+ Г-КСФ (филграстим) 5 мкг/кг п/к в 6–15-й дни, 4 цикла каждые 3 нед.
VeIP	Винбластин 0,11 мг/кг в/в в 1-й и 2-й дни+ ифосфамид 1200 мг/м ² в 1–5-й дни+ месна ² в 1–5-й дни+ цисплатин 20 мг/м ² в/в в 1–5-й дни+ Г-КСФ (филграстим) 5 мкг/кг п/к в 6–15-й дни, 4 цикла каждые 3 нед.
III линия	
TGO	Паклитаксел 80 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни+ гемцитабин 800 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни+ оксалиплатин 130 мг/м ² в/в в 1-й день, 4 цикла каждые 3 нед.
GemOx	Гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни+ оксалиплатин 130 мг/м ² в/в в 1-й день, 4 цикла каждые 3 нед.

¹ Блеомицетина гидрохлорид (изомер А5) и блеомицина сульфат (смесь изомеров А2 и В2) не являются идентичными лекарственными средствами. При использовании блеомицина сульфата в режиме ВЕР используется доза 30 мг, которая вводится в 1-й, 3-й, 5-й (или 1-й, 8-й, 15-й) дни. При использовании менее изученного блеомицетина гидрохлорида рекомендуется снижение курсовой дозы на 30–40%, например, по 30 мг в 1-й и 5-й дни. Введение цисплатина осуществляется на фоне в/в 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;

² Месна применяется в суточной дозе, составляющей 100% от дозы ифосфамида и разделенной на 3 введения в течение дня: непосредственно перед введением ифосфамида и далее через 4 и 8 часов после начала его инфузии. Возможна замена второго и третьего (через 4 и 8 часов) в/в введения месны на пероральный. Для этого она применяется в большей разовой дозе (40% от дозы ифосфамида) в виде раствора в Кока-коле или соке в соотношении от 1:1 до 1:10.

Таблица 5. Схема редукции доз препаратов в режимах ВЕР/ЕР при гематологической токсичности (на основе показателей общеклинического анализа крови на 21-й день от начала предыдущего курса)

Количество тромбоцитов (× 10 ⁹ /л)	≥ 100,0		75–99		50–74		< 50	
АЧН (× 10 ⁹ /л)	Этопозид	Цисплатин	Этопозид	Цисплатин	Этопозид	Цисплатин	Этопозид	Цисплатин
≥ 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	

4. НАБЛЮДЕНИЕ

4.1. Злокачественные герминогенные опухоли

С учетом высокой курабельности герминогенных опухолей и длительной ожидаемой продолжительности жизни необходима профилактика и ранняя диагностика поздних осложнений ХТ (сердечно-сосудистые заболевания, метаболический синдром, гипогонадизм, infertility, легочная токсичность и др.) с привлечением соответствующих профильных специалистов. Для больных герминогенными опухолями яичников после проведенной ХТ рекомендуется:

- физикальный осмотр, определение опухолевых маркеров, УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и пахово-подвздошных областей — каждые 2–3 мес. в первый год, каждые 3 мес. — во второй год, каждые 4 мес. — в третий и четвертый годы, раз в полгода — пятый год и далее — ежегодно;
- рентгенография органов грудной клетки выполняется каждые 6 мес. в первые два года, далее — ежегодно в течение 5 лет.

4.2. Опухоли стромы и полового тяжа

ОСПТ низкого риска, ранние стадии: физикальный осмотр, определение опухолевых маркеров (ингибин, антимюллеров гормон, эстрадиол, тестостерон — в зависимости от гистологической формы опухоли), УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и пахово-подвздошных областей — каждые 6–12 мес. в течение 10 и более лет.

ОСПТ, ранние стадии высокого риска и распространенные стадии: физикальный осмотр, опухолевые маркеры (ингибин, антимюллеров гормон, эстрадиол, тестостерон — в зависимости от гистологической формы опухоли), УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и пахово-подвздошных областей — каждые 4–6 мес. в течение 10 и более лет.

Рентгенография органов грудной клетки — 1 раз в год; КГ органов брюшной полости и/или грудной клетки — по показаниям.

4.3. Редкие опухоли яичников

Физикальный осмотр, опухолевые маркеры (СА125 и др.— в зависимости от гистологической формы опухоли), УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и пахово-подвздошных областей — каждые 3 мес. в течение первых 3 лет, в последующие годы 1 раз в 4–6 мес. КТ/МРТ брюшной полости с контрастированием — по показаниям. Рентгенография органов грудной клетки 1 раз в 6 мес. в течение первых 3 лет, далее — 1 раз в год.

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-12

Цитирование: Давыдова И.Ю., Карселадзе А.И., Кузнецов В.В., Ашрафян Л.А., Максимов С.Я., Новикова Е.Г. и соавт. Практические рекомендации по лечению пограничных опухолей яичников. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11). 12

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ПОГРАНИЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ

Коллектив авторов: Давыдова И.Ю., Карселадзе А.И., Кузнецов В.В., Ашрафян Л.А., Максимов С.Я., Новикова Е.Г., Урманчеева А.Ф., Чекалова М.А., Валиев Р.К.

Ключевые слова: пограничные опухоли яичников, атипически пролиферирующие опухоли, серозные пограничные опухоли, неинвазивная микропапиллярная низкой степени злокачественности (low grade) серозная карцинома, муцинозная пограничная опухоль, эндометриоидная пограничная опухоль

1. ПОГРАНИЧНЫЕ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКОВ (ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА)

1.1. Определение

Пограничные опухоли яичников (ПОЯ) или атипически пролиферирующие опухоли — новообразования с атипичной пролиферацией эпителия без деструктивной стромальной инвазии (за некоторым исключением — см. ниже). ПОЯ составляют 15–20% всех эпителиальных новообразований яичников. Наиболее распространенными гистотипами ПОЯ являются серозные (53%) и муцинозные (43%). Эндометриоидные опухоли, опухоли Бреннера, светлоклеточные, серо-муцинозные пограничные опухоли встречаются редко (3–4%).

В отличие от рака яичников, пограничные опухоли, как правило, определяются на ранних стадиях заболевания и чаще обнаруживаются у женщин пременопаузального возраста. Больные ПОЯ в целом на 10 лет моложе пациенток, страдающих раком яичников (45 и 55 лет). Одним из факторов риска развития ПОЯ является бесплодие, в то время как беременность и лактация, напротив, являются протективными факторами. Установление диагноза ПОЯ является прерогативой исключительно морфологического исследования и представляет непростую задачу. У трети больных ПОЯ моложе 40 лет возможно выполнение органосохраняющих операций. ХТ в отношении пограничных опухолей яичников неэффективна, поэтому не рекомендована вне зависимости от гистологического типа, подтипа опухоли и стадии заболевания. ХТ неэффективна и также не рекомендуется при рецидивах ПОЯ. ПОЯ в большинстве наблюдений характеризуются благоприятным прогнозом. Прогноз ухудшается в случаях, когда на фоне пограничной опухоли выявляется рак low grade.

1.2. Серозные пограничные опухоли яичников

Серозные пограничные опухоли яичников (СПОЯ) составляют 53–65% всех ПОЯ, развиваются преимущественно у женщин репродуктивного возраста и характеризуются, в большинстве своем, благоприятным прогнозом. Именно для серозного гистотипа ПОЯ присущ ряд признаков, не характерных для остальных ПОЯ. К ним относятся билатеральность (40%), перитонеальные импланты (30%), возможность микроинвазии (инвазия опухоли протяженностью не более 3 мм или на площади не более 5 мм²). Отсутствие деструктивной стромальной инвазии характеризует все гистотипы ПОЯ. Несмотря на то, что одним из симптомов СПОЯ является бесплодие, тем не менее, у пациенток с этой патологией может наблюдаться беременность. У беременных пациенток с СПОЯ микроинвазивный рост наблюдается в 80% случаев. Это следует учитывать при морфологической оценке опухоли, поскольку усугубление диагноза может привести к необоснованно завышенным объемам лечения и прерыванию желанной беременности. Стромальная микроинвазия СПОЯ не ухудшает прогноз, консервативные объемы хирургических вмешательств являются вполне приемлемыми у данной группы пациенток репродуктивного возраста. Вопрос о делении имплантов на инвазивные и неинвазивные в настоящее время решается более детально с привлечением ряда сугубо морфологических признаков. Наличие большого количества инвазивных имплантов на сегодняшний день рассматривается как рак низкой степени злокачественности (low grade). У 27% больных клетки серозной пограничной опухоли можно обнаружить в лимфоузлах, однако, в отличие от злокачественных опухолей, на прогноз это не влияет. СПОЯ могут сопровождаться эндосальпингозом, доброкачественным процессом, характеризующимся дистопией эпителия трубного типа по серозной оболочке (брюшина, матка, яичники).

Микропапиллярный вариант СПОЯ (неинвазивная микропапиллярная серозная карцинома низкой степени злокачественности, low grade) составляет 6–26% всех серозных пограничных опухолей. Микропапиллярные СПОЯ чаще встречаются при распространенных стадиях заболевания. При микропапиллярном варианте СПОЯ доля инвазивных имплантов увеличивается. Инвазивные и неинвазивные импланты при микропапиллярном варианте СПОЯ встречаются с одинаковой частотой — у 40% больных; у 20% пациенток отмечаются смешанные инвазивные и неинвазивные импланты. При микропапиллярном варианте СПОЯ наблюдается большая частота рецидивов по сравнению с типичным вариантом СПОЯ и менее благоприятный прогноз.

Прогноз при СПОЯ зависит от стадии заболевания: при начальных стадиях болезни рецидивы развиваются в среднем у 5% больных, при распространенных — у 25% больных. Пятилетняя безрецидивная выживаемость при I–II стадиях составляет 98%, а при III–IV стадиях — 82–90%.

Широкое внедрение органосохраняющих операций позволяет сохранить менструальную функцию у 95–100% больных, а способность к спонтанным беременностям — у 40–72% пациенток. Негативное влияние беременности на прогрессирование заболевания не установлено, поэтому вопрос о предстоящей беременности можно решать спустя 3–6 мес. после органосохраняющего лечения.

Пограничные опухоли яичников несерозных гистотипов (муцинозные, эндометриoidные, Бреннера, светлоклеточные), как правило, представляют собой односторонние образования, для которых не характерны перитонеальные импланты.

Таким образом, пограничные опухоли протекают относительно благоприятно, так как генетические изменения приводят к пролиферативным процессам, но не к метастазам.

1.3. Муцинозные пограничные опухоли яичников

Муцинозные пограничные опухоли яичников (МПОЯ) составляют 35–45% всех пограничных опухолей яичника и занимают второе место после серозных опухолей. Дифференциальная диагностика МПОЯ с инвазивным муцинозным раком яичника и метастазами в яичнике крайне затруднительна. Нередко метастазы злокачественной опухоли аппендикса в яичнике принимают за муцинозную пограничную опухоль яичника, в связи с чем аппендэктомия ранее являлась этапом хирургического лечения МПОЯ. В настоящее время аппендэктомия рекомендована только тем больным, у которых при внимательном осмотре аппендикса определяется патология. Обычно МПОЯ представлены односторонними опухолями крупных размеров. Тем не менее, встречаются и двусторонние опухоли (в 5% случаев — при интестинальном типе МПОЯ и в 30–40% случаев — при эндоцервикальном типе согласно предыдущей гистологической классификации). Импланты для МПОЯ не характерны. Практически всегда МПОЯ диагностируются в I стадии. В случаях обнаружения имплантов при муцинозных опухолях в первую очередь необходимо исключать злокачественную природу первичной опухоли яичника или метастатическое его поражение. Одним из характерных осложнений МПОЯ является псевдомиксома брюшины. 10-летняя выживаемость при МПОЯ составляет 95%.

1.4. Кодирование по МКБ-10

Злокачественное новообразование яичников (C 56)

1.5. Классификация

Международная гистологическая классификация (ВОЗ, 5-е издание, 2020 г.)

СЕРОЗНЫЕ ОПУХОЛИ:

8442/1 Серозная пограничная опухоль

8460/2 Серозная пограничная опухоль — микропапиллярный вариант

8460/2 Серозная карцинома, неинвазивная, low grade

МУЦИНОЗНЫЕ ОПУХОЛИ:

8472/1 Муцинозная пограничная опухоль

ЭНДОМЕТРИОИДНЫЕ ОПУХОЛИ:

8380/1 Эндометриоидная пограничная опухоль

СВЕТЛОКЛЕТОЧНЫЕ ОПУХОЛИ:

8313/1 Светлоклеточная пограничная опухоль

СЕРОЗНО-МУЦИНОЗНЫЕ ОПУХОЛИ:

8474/1 Серомуцинозная пограничная опухоль

ОПУХОЛИ БРЕННЕРА:

9000/0 Опухоль Бреннера пограничной злокачественности

1.6. Стадирование

Стадирование ПОЯ производится по классификации TNM (8-ое издание, 2017 г.) и FIGO (2016 г.), (табл. 1).

Таблица 1. Стадирование рака яичников по TNM и FIGO (8-ое издание, 2017 г.)

TNM	FIGO	
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
T1c1	IC1	Повреждение капсулы во время операции
T1c2	IC2	Повреждение капсулы до операции или опухоль на поверхности яичника/маточной трубы
T1c3	IC3	Злокачественные клетки в асцитической жидкости или смывах с брюшины
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
T2b	IIB	Распространение на другие ткани таза
T3 и/или N1	III	Опухоль поражает один или оба яичника с гистологически подтвержденными внутрибрюшинными метастазами за пределами таза и/или метастазами в регионарных лимфатических узлах (внутренних, наружных и общих подвздошных, запирательных, крестцовых или поясничных лимфоузлах)
N1	IIIA1 IIIA1 (i) IIIA (ii)	Метастазы только в забрюшинных лимфатических узлах Метастазы в лимфатических узлах размерами до 10 мм Метастазы в лимфатических узлах размерами более 10 мм
T3a	IIIA2	Микроскопические гистологически подтвержденные внутрибрюшинные метастазы за пределами таза ± метастазы в забрюшинных лимфатических узлах
T3b	IIIB	Макроскопические внутрибрюшинные метастазы за пределами таза до 2 см включительно в наибольшем измерении ± метастазы в забрюшинных лимфатических узлах
T3c	IIIC	Внутрибрюшинные метастазы за пределами таза более 2 см в наибольшем измерении ± метастазы в забрюшинных лимфатических узлах (включая распространение опухоли на капсулу печени и селезенки без поражения паренхимы органов)
M1	IV IVA IVB	Отдаленные метастазы (исключая внутрибрюшинные метастазы) Плевральный выпот со злокачественными клетками Метастазы в паренхиматозных органах и других органах вне брюшной полости (в том числе паховых лимфатических узлах и лимфатических узлах за пределами брюшной полости)

2. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

ПОЯ не имеют специфической клинической картины. Больные могут предъявлять жалобы на увеличение живота, боли различной интенсивности, ациклические кровянистые выделения. Иногда опухоли могут проявляться бессимптомными образованиями в малом тазу, самостоятельно обнаруживаемыми пациентами. Сравнительно часто пограничные опухоли обнаруживаются при хирургических вмешательствах, связанных с иными причинами.

3. ДИАГНОСТИКА

Специфических серологических критериев для ПОЯ не существует. Тем не менее, уровень СА-125 у больных ПОЯ превышает норму в два раза.

УЗИ является чувствительным методом диагностики ПОЯ и с высокой долей вероятности позволяет заподозрить эпителиальную опухоль яичников. Метод является высокоинформативным, позволяющим выявить опухолевые изменения в яичниках на ранних этапах. Несмотря на схожесть изображений ПОЯ с серозным раком яичников, КТ и МРТ играют важную роль в дифференциальной диагностике.

Диагностика включает:

- сбор анамнеза, изучение клинических симптомов (боли внизу живота, увеличение живота, пальпируемая опухоль в брюшной полости, нарушение менструального цикла, бесплодие);
- физикальное, в том числе гинекологическое обследование;
- биохимический и общеклинический анализы крови, общий анализ мочи;
 - определение уровня опухолевых маркеров СА-125, НЕ-4, РЭА, СА19-9;
- рентгенологическое исследование органов грудной клетки;
- УЗИ (абдоминальное и трансвагинальное);
- МРТ/КТ брюшной полости, малого таза (по показаниям, не являются рутинными методами диагностики ПОЯ);
- обследование ЖКТ (ЭГДС, колоноскопия или ирригоскопия).

4. ЛЕЧЕНИЕ ПОГРАНИЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ

Всем больным ПОЯ показано хирургическое лечение. ХТ не показана ни при одном гистотипе ПОЯ. Для успешного и эффективного консервативного лечения пограничных опухолей необходима высокая квалификация морфолога.

4.1. Серозные пограничные опухоли яичников

4.1.1. Пациентки репродуктивного периода

IA–IC стадии, в том числе микропапиллярный вариант

Пациенткам репродуктивного периода, желающим сохранить фертильность и гормональную функцию яичника, рекомендованы органосохраняющие операции в объеме

резекции/аднексэктомии опухолево измененного яичника/яичников. При резекции яичника целесообразно интраоперационное гистологическое исследование (для исключения инвазивного рака низкой степени злокачественности, low grade).

Биопсия/клиновидная резекция контралатерального яичника при отсутствии в нем видимой патологии не показана. При отсутствии здоровой ткани в яичнике/яичниках показана одно/двусторонняя аднексэктомия, экстирпация матки с придатками.

Хирургический доступ: лапаротомный, лапароскопический.

Больным, не желающим сохранить репродуктивную и гормональную функцию яичника, рекомендована экстирпация матки с придатками. Резекция большого сальника, биопсия брюшины, взятие смывов брюшной полости выполняется всем больным.

IIA–IIIB стадии

Больным, желающим сохранить репродуктивную и гормональную функцию яичника, возможно выполнение органосохраняющих операций в объеме резекции яичника/яичников, аднексэктомии, при невозможности сохранения ткани яичников — одно/двусторонняя аднексэктомия, экстирпация матки с придатками. Больным, не желающим сохранить репродуктивную и гормональную функцию яичника, рекомендована экстирпация матки с придатками.

Резекция большого сальника, биопсия брюшины, взятие смывов брюшной полости выполняются всем больным.

Доступ: лапаротомный, лапароскопический

IIIB–IIIC стадии (за исключением случаев выраженной диссеминации опухоли по париетальной и висцеральной брюшине брюшной полости)

Больным, желающим сохранить репродуктивную и гормональную функцию яичника, возможно выполнение органосохраняющих операций с удалением видимых узлов с брюшины. Целесообразно интраоперационное срочное гистологическое исследование для исключения инвазивного рака.

При невозможности сохранения здоровой ткани яичника — экстирпация матки с придатками.

Больным, не желающим сохранить репродуктивную и гормональную функцию яичника, рекомендована экстирпация матки с придатками.

Резекция большого сальника, биопсия брюшины, взятие смывов брюшной полости выполняется всем больным.

Доступ: преимущественно лапаротомный.

После выполнения органосохраняющего хирургического вмешательства можно рекомендовать беременность через 3–6 мес. (в зависимости от доступа) после операции.

4.1.2. Пациентки, достигшие менопаузы

Увеличение объема хирургического лечения не влияет на прогноз заболевания.

IA–IIIA стадии

Стандартным объемом хирургического лечения является экстирпация матки с придатками.

При выполнении аднексэктомии и выявлении пограничной опухоли при плановом гистологическом исследовании повторную операцию с целью рестадирования можно не выполнять при условии отсутствия подозрений на опухоль контралатерального яичника, отсутствия остаточной опухоли в брюшной полости.

При вовлечении в процесс яичников — двусторонняя аднексэктомия или экстирпация матки с придатками.

Резекция большого сальника, биопсия брюшины, взятие смывов брюшной полости показана всем больным.

Доступ: лапаротомный, лапароскопический.

IIIB–IIIC стадии

Экстирпация матки с придатками, удаление видимых узлов с брюшины.

Резекция большого сальника, биопсия брюшины, взятие смывов брюшной полости показаны всем больным.

В том случае, если первичное хирургическое лечение проведено без удаления неизмененного большого сальника, рекомендовано наблюдение (УЗИ брюшной полости, малого таза, СА-125, HE-4).

При отсутствии по данным УЗИ/КТ/МРТ признаков опухоли в большом сальнике, брюшной полости, яичнике/яичниках рекомендовано динамическое наблюдение.

При наличии макроскопических опухолевых узлов по брюшине, в большом сальнике показано удаление большого сальника, всех видимых узлов брюшной полости.

При неоптимальной (с остаточной опухолью) операции и выявлении после планового гистологического исследования инвазивного рака низкой степени злокачественности (low grade), лечение проводится в соответствии с программой лечения рака яичников. Тактика лечения определяется на консилиуме с участием морфологов, онкогинекологов в экспертной клинике.

4.2. Микропапиллярный вариант серозной ПОЯ

Если операция изначально выполнялась без резекции большого сальника, то при микропапиллярном варианте СПОЯ, независимо от данных обследования, в связи с высокой вероятностью имплантов в большом сальнике целесообразна релапаротомия/релапароскопия, удаление большого сальника, биопсия брюшины. Если при микропапиллярном варианте СПОЯ наблюдается диссеминация, рекомендована лапаротомия, экстирпация матки с придатками, удаление большого сальника, удаление диссеминатов брюшной полости (перитонэктомия).

4.3. Тактика при условно «нерадикальных операциях» (когда не был удален большой сальник, выполнялась резекция яичника)

Пациентку необходимо обследовать. Выполняется УЗИ брюшной полости, малого таза, при необходимости — КТ/МРТ брюшной полости, малого таза, СА-125. При отсутствии данных о наличии опухоли в яичнике, брюшной полости, рекомендовано динамическое наблюдение. При микропапиллярном варианте вероятность имплантов в большом сальнике высока, следует рассмотреть вопрос о повторной операции.

Больным менопаузального возраста, которым выполнялись органосохраняющие операции, повторные вмешательства можно не выполнять, если по данным обследования в резецированном или контралатеральном яичнике, брюшной полости, большом сальнике опухоль не определяется.

4.4. Лечение рецидивов СПОЯ

4.4.1. Рецидив в яичнике/яичниках

Рецидив в яичнике/яичниках возникает в 35–50% наблюдений. У больных репродуктивного возраста (при желании сохранить фертильность) возможна резекция яичника/яичников, при отсутствии здоровой ткани яичника — аднексэктомия, экстирпация матки с придатками. У больных менопаузального периода рекомендуется экстирпация матки с придатками. Резекция большого сальника, биопсия брюшины, взятие смывов брюшной полости выполняется всем больным, которым первоначально данная процедура не выполнялась.

Доступ: лапаротомный, лапароскопический.

4.4.2. Рецидив экстрагонадный/экстрагенитальный

Рецидив за пределами яичника/яичников (экстрагонадный, экстрагенитальный) встречается в 8–15% наблюдений и может быть локальным, мультифокальным. Показано хирургическое лечение в объеме удаления рецидивных опухолевых узлов. У больных с изолированным экстрагонадным рецидивом (без опухолевого поражения яичника/яичников) после органосохраняющего хирургического лечения на первом этапе (резекция яичника/яичников, аднексэктомия) экстирпация матки с придатками не показана.

Повторные рецидивы требуют повторных хирургических вмешательств в объеме оптимальной циторедукции.

4.5. Инвазивный рак низкой степени злокачественности (low grade) на фоне СПОЯ (ранние стадии)

Молодым пациенткам, желающим сохранить репродуктивную и гормональную функцию, при клинической начальной стадии заболевания и поражении одного яичника возможно выполнение односторонней аднексэктомии. Рекомендовано выполнять процедуры

стадирования (удаление большого сальника, биопсия брюшины, тазовая и поясничная лимфодиссекция, взятие смывов с брюшной полости для цитологического исследования) для исключения распространенной стадии заболевания.

Больным с начальными стадиями инвазивного рака низкой степени злокачественности (low grade), не желающим сохранить репродуктивную и гормональную функцию, рекомендовано выполнять экстирпацию матки с придатками, удаление большого сальника, процедуры стадирования. Пациенткам с IA и IB стадией рака яичников низкой степени злокачественности (low grade) адъювантное лекарственное лечение не показано. Вопросы лекарственного лечения рака low grade будут освещены в разделе, посвященному раку яичников (см. соответствующий раздел рекомендаций).

4.6. Инвазивный рак низкой степени злокачественности (low grade) в диссеминатах

Показана оптимальная циторедуктивная операция с дальнейшим лекарственным лечением в соответствии с рекомендациями по лечению рака яичников.

4.6. Пограничные опухоли яичников несерозных гистотипов

При одностороннем поражении рекомендована односторонняя аднексэктомия. При двустороннем процессе (редко — при МПОЯ) — двусторонняя аднексэктомия/экстирпация матки с придатками. Рекомендована также резекция большого сальника, биопсия брюшины, взятие смывов брюшной полости (сложность морфологической диагностики не всегда позволяет обнаружить фокусы аденокарциномы в пограничной опухоли).

В том случае, если первичное хирургическое лечение проведено без удаления неизмененного большого сальника, рекомендовано наблюдение (УЗИ брюшной полости, малого таза, СА-125, НЕ-4, РЭА, СА19-9).

При отсутствии признаков опухоли (по данным УЗИ или КТ или МРТ) в большом сальнике, брюшной полости, яичнике/яичниках рекомендовано динамическое наблюдение.

5. ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Тактика дальнейшего наблюдения зависит от исходной клинической ситуации и объема хирургического вмешательства.

5.1. При серозном гистотипе ПОЯ

5.1.1. Больные, которым выполнены органосохраняющие операции

- Наблюдение гинеколога, сбор анамнеза и жалоб, СА-125, УЗИ брюшной полости и органов малого таза — 1 раз в 3–4 мес. в течение первых 5 лет, далее — 1 раз в 6–8 мес. В последующие 5 лет и далее — 1 раз в 12 мес. в течение 15 лет.
- КТ, МРТ органов малого таза и брюшной полости — по показаниям.

5.1.2. Больные, которым выполнены пангистерэктомия, надвлагалищная ампутация матки с придатками, двусторонняя аднексэктомия

- Наблюдение гинеколога, сбор анамнеза и жалоб, СА-125, УЗИ брюшной полости и органов малого таза — 1 раз в 6 мес. в течение первых 5 лет, далее — 1 раз в 8–12 мес. В последующие 5 лет и далее — 1 раз в 12 мес. в течение 15 лет.
- КТ, МРТ органов малого таза и брюшной полости — по показаниям.

5.1.3. Больные после хирургического лечения диссеминированной серозной пограничной опухоли яичника

- Наблюдение гинеколога, сбор анамнеза и жалоб, СА-125, УЗИ брюшной полости и органов малого таза — 1 раз в 3–4 мес. в течение первых 5 лет, далее — 1 раз в 6–8 мес.; в последующие 5 лет и далее — 1 раз в 12 мес. в течение 15 лет.
- КТ, МРТ органов малого таза и брюшной полости — по показаниям

5.2. При несерозном гистотипе ПОЯ

- Наблюдение гинеколога, сбор анамнеза и жалоб — 1 раз в 6 мес. в первые 5 лет, далее — ежегодный профосмотр.
- УЗИ органов малого таза — каждые 6 мес. в течение первых 5 лет.

5.3. Возможность репродукции у больных ПОЯ

Необходимо помнить, что молодым пациенткам, перенесшим органосохраняющее лечение по поводу ПОЯ, дальнейшая беременность и роды не противопоказаны. Рекомендовать беременность можно через 3–6 мес. после хирургического лечения (срок зависит от хирургического доступа). Абсолютных противопоказаний к применению вспомогательных репродуктивных технологий, назначению гормональных препаратов, комбинированных оральных контрацептивов нет. Если пограничная опухоль или рецидив ПОЯ обнаружены во время беременности, тактику ведения пациентки необходимо обсуждать в экспертных клиниках, поскольку пролонгирование беременности возможно.

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-13

Цитирование: Хохлова С.В., Коломиец Л.А., Кравец О.А., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Тюляндина А.С. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака шейки матки. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11). 13

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Коллектив авторов: Хохлова С.В., Коломиец Л.А., Кравец О.А., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Тюляндина А.С., Урманчеева А.Ф.

Ключевые слова: рак шейки матки, вирус папилломы человека

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

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Диагноз РШМ устанавливается только на основании результатов гистологического исследования.

Для определения стадии РШМ возможно использование любых методов визуализации и/или данных морфологического исследования. В регионах с ограниченными ресурсами возможно установление стадии на основании клинических данных. Стадия РШМ устанавливается до начала специальной терапии, что необходимо для выбора метода и составления плана лечения. Стадия РШМ не изменяется после начала специального лечения. В случаях, когда есть затруднения в точном определении стадии, следует устанавливать более раннюю. Морфологические находки у больных, подвергнутых хирургическому лечению, должны быть отмечены отдельно. Для этой цели подходит номенклатура TNM (буквенной аббревиатурой перед TNM необходимо указывать, на основании каких данных определен статус первичной опухоли (T), лимфатических узлов (N) и отдаленных метастазов (M): клинические данные (cTNM), данные лучевых методов обследования (iTNM), данные послеоперационного морфологического исследования (pTNM).

Определение стадии производится на основании классификации FIGO (2009 г.) и TNM (8-е издание, 2016 г.)

Таблица 1. Классификация РШМ по стадиям (FIGO, 2009 г.) и распространенности опухолевого процесса (TNM, 2016 г.)

TNM	FIGO		
TX	Недостаточно данных для оценки первичной опухоли		
T0	Первичная опухоль не определяется		
Tis1	Рак in situ, преинвазивный рак (эти случаи не входят в статистику заболеваемости РШМ) шейки матки)		
T1	Стадия I ²	Опухоль ограничена маткой (распространение на тело матки не учитывается)	
T1a	IA	Диагноз устанавливается только при гистологическом исследовании	
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 ³	Опухоль, распространившаяся 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 ⁴	Опухоль, вовлекающая стенки таза (при ректальном исследовании отсутствует пространство между опухолью и стенкой таза) или нижнюю треть влагалища, а также все случаи РШМ 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, распространившаяся за пределы таза или прорастающая слизистую мочевого пузыря или прямой кишки (буллезный отек не позволяет отнести опухоль к стадии IV)	
T4	IVA ⁵	Прорастание мочевого пузыря или прямой кишки	
M1	IVB	Отдаленные метастазы	
Состояние регионарных лимфатических узлов		Отдаленные метастазы	
NX	Недостаточно данных для оценки	M0	Отдаленные метастазы отсутствуют
N0	Признаков поражения регионарных лимфатических узлов нет	M1 ⁶	Имеются отдаленные метастазы
N1	Метастазы в регионарных лимфатических узлах		

¹ В классификации FIGO стадию 0 (Tis) не применяют.

² 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. При макроскопически определяемой опухоли ее следует относить 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 влияет на 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.

³ 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.

⁴ При гидронефрозе и нефункционирующей почке, обусловленных сдавлением мочеточника опухолью, диагностируют стадию III.

⁵ Инвазия в слизистую оболочку мочевого пузыря или прямой кишки должна быть подтверждена результатами биопсии.

⁶ Включая метастазы в паховых, поясничных лимфатических узлах, а также на брюшине, за исключением серозных оболочек органов малого таза. Исключены метастазы во влагалище, серозных оболочках малого таза и придатках.

В 2018 г. опубликована новая классификация FIGO (табл. 2). Однако до настоящего времени нет пересмотра классификации TNM. В России определение стадии РШМ по-прежнему производится на основании классификации FIGO (2009 г.) и TNM (8-е издание, 2016 г.).

Таблица 2. Классификация РШМ по стадиям (FIGO, 2018 г.)

Стадия I	Опухоль ограничена шейкой матки (распространение на тело матки не учитывается)
IA	Инвазивная карцинома, диагностирующаяся только микроскопически, с наибольшей глубиной инвазии ≤ 5 мм ^{1,2}
IA1	Стромальная инвазия < 3 мм
IA2	Стромальная инвазия ≥ 3 и < 5 мм
IB	Инвазивная карцинома с глубиной инвазии ≥ 5 мм (больше, чем стадия IA), опухоль ограничена шейкой матки
IB1	Инвазивная карцинома с глубиной инвазии ≥ 5 мм и размером опухоли < 2 см в наибольшем измерении
IB2	Инвазивная карцинома с размером опухоли ≥ 2 и < 4 см в наибольшем измерении
IB3	Инвазивная карцинома с размером опухоли ≥ 4 см в наибольшем измерении
Стадия II	Опухоль, распространившаяся за пределы матки, без перехода на стенки таза и поражения нижней трети влагалища
IIA	Опухоль поражает до двух третей верхней части влагалища без вовлечения параметрия
IIA1	Инвазивная карцинома с размером опухоли < 4 см в наибольшем измерении
IIA2	Инвазивная карцинома с размером опухоли ≥ 4 см в наибольшем измерении
IIB	С вовлечением параметрия, но без распространения на стенку таза

Стадия III	Опухоль распространяется на стенку малого таза и/или вовлекает нижнюю треть влагалища и/или является причиной гидронефроза или нефункционирующей почки и/или поражение тазовых и/или парааортальных лимфатических узлов ³
IIIA	Опухоль вовлекает нижнюю треть влагалища, но не распространяется на стенку таза
IIIB	Опухоль распространяется на стенку таза и/или является причиной гидронефроза или нефункционирующей почки
IIIC	Поражение тазовых и/или парааортальных лимфатических узлов независимо от размера и распространения первичной опухоли (с обозначением индексов г и р) ³
IIIC1	Поражение только тазовых лимфатических узлов
IIIC2	Поражение парааортальных лимфатических узлов
Стадия IV	Опухоль, распространившаяся за пределы таза или прорастающая слизистую мочевого пузыря или прямой кишки (буллезный отек не позволяет отнести опухоль к стадии IV)
IVA	Прорастание мочевого пузыря или прямой кишки ⁴
IVB	Отдаленные метастазы ⁵

¹ Методы визуализации и гистологическое исследование могут быть использованы на всех этапах в дополнение к клиническим данным о размере опухоли и ее распространении.

² При стадии IA горизонтальное распространение опухоли больше не учитывается. Выявление опухлевых эмболов в сосудах не меняет стадию, но должно быть отражено в заключении гистологического исследования, поскольку может повлиять на тактику лечения

³ Добавление обозначений индексов г (методы визуализации) и р (гистологическое исследование) необходимо для уточнения метода, на основании которого установлена стадия IIIC. Например, если метастатическое поражение тазовых лимфатических узлов выявлено методами визуализации, стадия будет IIIC1r, при гистологическом подтверждении поражения тазовых лимфатических узлов — IIIC1p. При этом метод визуализации или методика гистологического исследования должны быть описаны в заключении. При затруднениях в точном определении стадии следует устанавливать более раннюю.

⁴ Инвазия в слизистую оболочку мочевого пузыря или прямой кишки должна быть подтверждена результатами биопсии.

⁵ Включая метастазы в паховых лимфатических узлах, а также на брюшине, за исключением серозных оболочек органов малого таза. Исключены метастазы во влагалище, серозных оболочках органов малого таза и придатках.

Регионарными лимфатическими узлами при РШМ считаются наружные, внутренние, общие подвздошные, параметральные, запирательные и крестцовые парааортальным (FIGO, 2018 г.).

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

Таблица 3. Морфологическая классификация злокачественных опухолей шейки матки (ВОЗ, 2020 г.)

ОПУХОЛИ ИЗ ПЛОСКОГО ЭПИТЕЛИЯ - Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения (поражение плоского эпителия (SIL)): - поражение плоского эпителия легкой степени (LSIL) - поражение плоского эпителия тяжелой степени (HSIL) - Плоскоклеточный рак HPV-ассоциированный - Плоскоклеточный рак HPV-не ассоциированный - Плоскоклеточный рак неспецифического типа
ОПУХОЛИ ИЗ ЖЕЛЕЗИСТОГО ЭПИТЕЛИЯ - Аденокарцинома in situ - Аденокарцинома in situ HPV-ассоциированная - Аденокарцинома in situ HPV-не ассоциированная - Аденокарцинома неспецифического типа - Аденокарцинома HPV-ассоциированная - Аденокарцинома HPV-не ассоциированная желудочного типа - Аденокарцинома HPV-не ассоциированная светлоклеточного типа - Аденокарцинома HPV-не ассоциированная мезонефرويدного типа - Аденокарцинома HPV-не ассоциированная неспецифического типа - Эндометриоидная аденокарцинома неспецифического типа - Карциносаркома неспецифического типа - Аденоплоскоклеточная карцинома - Мукоэпидермоидная карцинома - Аденоидно-базальная карцинома - Карцинома недифференцированная неспецифического типа
СМЕШАННЫЕ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ И МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ - Аденосаркома ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ - Герминогенные опухоли неспецифического типа - зрелая тератома неспецифического типа - опухоль желточного мешка неспецифического типа - опухоль эндодермального синуса - хориокарцинома - дермоидная киста неспецифического типа
НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ - Нейроэндокринные карциномы - мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома - крупноклеточная нейроэндокринная карцинома - Смешанные нейроэндокринные-ненейроэндокринные опухоли - Аденокарцинома смешанная с нейроэндокринной карциномой

2. ДИАГНОСТИКА

- Физикальное исследование, включающее гинекологический осмотр и ректовагинальное исследование
- Кольпоскопия, биопсия всех подозрительных участков шейки матки, при необходимости — конизация

- Рекомендуется проводить гистологическое исследование хирургически удаленного опухолевого препарата, при этом в морфологическом заключении рекомендуется отразить следующие параметры:
 - 1) гистологический тип опухоли;
 - 2) степень дифференцировки опухоли;
 - 3) размеры опухоли (три размера);
 - 4) глубину инвазии опухоли;
 - 5) толщину шейки матки в месте наибольшей инвазии опухоли;
 - 6) наличие/отсутствие опухолевых эмболов в кровеносных и лимфатических сосудах;
 - 7) опухоль в крае резекции влагалища, параметриев, по границам резекции шейки матки (при выполнении конизации/ампутации или трахелэктомии); при близком крае резекции указывается расстояние от края резекции до опухоли;
 - 8) переход опухоли на влагалище;
 - 9) опухолевое поражение параметрия справа, слева;
 - 10) общее число удаленных и поражённых лимфоузлов параметрия справа, слева; размер метастазов в мм (изолированные опухолевые клетки, микрометастазы, макрометастазы);
 - 11) общее число удаленных и поражённых тазовых лимфоузлов справа, слева; размер метастазов в мм (изолированные опухолевые клетки, микрометастазы, макрометастазы);
 - 12) общее число удаленных и поражённых поясничных лимфоузлов; размер метастазов в мм (изолированные опухолевые клетки, микрометастазы, макрометастазы);
 - 13) переход опухоли на тело матки;
 - 14) метастатическое поражение яичников;
 - 15) прорастание опухоли в стенку мочевого пузыря, прямой кишки (при выполнении экзентерации или резекции смежных органов);
 - 16) степень лечебного патоморфоза первичной опухоли и метастазов в лимфоузлах в случае предоперационной терапии со ссылкой на классификацию, по которой оценивается степень лечебного патоморфоза.
- Клинический анализ крови, биохимический анализ крови (показатели функции печени и почек), коагулограмма, общий анализ мочи, ЭКГ
- R-графия органов грудной клетки
- Цистоскопия (по показаниям)
- Ректороманоскопия (по показаниям)
- Экскреторная урография, ренография (по показаниям)
- УЗИ органов брюшной полости, малого таза, забрюшинного пространства, паховых лимфоузлов
- УЗИ шейно-надключичных лимфоузлов (при наличии метастазов в забрюшинных лимфоузлах)
- Определение уровня SCC в сыворотке (при плоскоклеточном раке)
- МРТ органов малого таза с в/в контрастированием (МРТ информативнее КТ при оценке глубины инвазии и перехода опухоли на параметрий и смежные органы)

- КТ малого таза и забрюшинного пространства с в/в контрастированием (по показаниям) (при выявлении метастазов в лимфатических узлах информативность КТ и МРТ одинакова)
- ПЭТ/КТ (по показаниям) (наиболее информативна для выявления поражения лимфатических узлов и отдаленных метастазов)
- Колоноскопия (по показаниям)
- Рентгенография или скintiграфия костей скелета (при подозрении на метастатическое поражение костей)
- МРТ/КТ головного мозга с в/в контрастированием (при подозрении на метастатическое поражение головного мозга)
- КТ/МРТ органов брюшной полости (по показаниям)
- КТ/МРТ органов грудной клетки (по показаниям).

3. ЛЕЧЕНИЕ

В табл. 4 представлены две классификации типов хирургических вмешательств при РШМ по Piver M.S., Rutledge F. (1974 г.) и Querleu D., Morrow C.P. (2008 г.).

Таблица 4. Классификация типов хирургических вмешательств при РШМ

Классификация Piver M. S, Rutledge F. (1974 г.)			
I тип	Экстрафасциальная экстирпация матки		
II тип	Модифицированная расширенная экстирпация матки подразумевает удаление медиальной трети кардинальных, пузырно-маточных и крестцово-маточных связок, верхней трети влагалища и тазовую лимфаденэктомию. Мочеточники туннелируются, но не мобилизуются по нижней-латеральной полуокружности. Маточные сосуды пересекаются на уровне мочеточника		
III тип	Расширенная экстирпация матки по Мейгсу подразумевает полное удаление кардинальных и крестцово-маточных связок от стенок таза, пузырно-маточной связки — от стенки мочевого пузыря, верхней трети влагалища и тазовую лимфаденэктомию. Мочеточники мобилизуются полностью до места впадения в мочевой пузырь. Маточные сосуды пересекаются у места отхождения от внутренних подвздошных сосудов		
IV тип	Расширенная экстирпация матки включает пересечение верхней пузырной артерии, удаление периуретеральной клетчатки и до 3/4 влагалища		
V тип	Комбинированная расширенная экстирпация матки подразумевает удаление дистальных отделов мочеточников и резекцию мочевого пузыря		
Классификация Querleu D., Morrow C. P. (2017 г.)			
Тип	Латеральный параметрий	Передний параметрий	Задний параметрий
A	Середина расстояния между шейкой матки и мочеточником (мочеточник не мобилизуется)	Минимально	Минимально
B1	На уровне мочеточника (мочеточник мобилизуется от латерального параметрия)	Частичное удаление	Частичное удаление
B2	B1 + парацервикальные лимфоузлы	B1	B1

C1	Верхняя часть до стенки таза (латерально) и до уровня глубокой маточной вены (вертикально)	Верхняя часть (над мочеточником) на уровне мочевого пузыря	Верхняя часть до уровня прямой кишки (гипогастральные нервы сохраняются)
C2	Полностью до стенки таза	Полностью до мочевого пузыря	Полностью до крестца
D1	Удаление внутренних подвздошных сосудов и клетчатки за ними	C2	C2
D2	Резекция примыкающих фасциальных и мышечных структур стенки таза	C2	C2

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

3.1. IA1 стадия (инвазия ≤ 3 мм; горизонтальное распространение ≤ 7 мм)

Адекватным объемом хирургического вмешательства при РШМ IA1 стадии в отсутствие эмболов в лимфатических щелях является конизация шейки матки с выскабливанием оставшейся части цервикального канала и, по показаниям, полости матки. При отсутствии опухоли в крае резекции и соскобе из оставшейся части цервикального канала выполнение экстирпации матки нецелесообразно.

При обнаружении в краях резекции шейки матки или в соскобе из оставшейся части цервикального канала дисплазии (CINIII) или клеток рака необходимо провести повторную конизацию. При невозможности реконизации проводится лечение как при IB1 стадии.

При наличии лимфоваскулярной инвазии и отсутствии необходимости сохранения детородной функции показана экстирпация матки (операция I типа) или модифицированная экстирпация матки (операция II типа) и тазовая лимфодиссекция (возможна биопсия сторожевого лимфоузла). У молодых пациенток (до 45 лет) при удалении матки возможно сохранить функцию яичников, выполнив их транспозицию.

При наличии лимфоваскулярной инвазии и необходимости сохранения детородной функции показана конизация шейки матки с выскабливаем оставшейся части цервикального канала или трахелэктомия (операция I или II типа) и тазовая лимфодиссекция (возможна биопсия сторожевого лимфоузла).

3.2. IA2 стадия (инвазия ≥ 3 мм и ≤ 5 мм)

Стандартным хирургическим доступом является лапаротомия. Проспективное рандомизированное исследование продемонстрировало статистически значимо меньшую общую и безрецидивную выживаемость у больных РШМ IA2–IB1 стадий, оперированных в объеме расширенной экстирпации матки лапароскопическим доступом по сравнению с открытым доступом. В связи с этим пациентки РШМ IA2–IB1 стадий должны быть ознакомлены с результатами данного исследования и предупреждены о рисках ухудшения отдаленных

онкологических результатов лечения при выполнении расширенной экстирпации матки лапароскопическим доступом.

Показано выполнение модифицированной расширенной экстирпации матки (тип II/V) и тазовой лимфодиссекции (возможна биопсия сторожевого лимфоузла). У молодых пациенток (до 45 лет) возможно сохранить функцию яичников, выполнив их транспозицию.

Молодым пациенткам, желающим сохранить фертильность, независимо от лимфо-васкулярной инвазии и при отсутствии метастазов в тазовых лимфатических узлах, может быть предложена расширенная трахелэктомия (тип II/V).

При отсутствии лимфоваскулярной инвазии у молодых больных, желающих сохранить фертильность, возможно выполнение ультраконсервативного лечения в объеме ампутации шейки матки, выскабливания оставшейся части цервикального канала (отсутствие опухоли в крае резекции и соскобе из оставшейся части цервикального канала) и тазовой лимфодиссекции (возможна биопсия сторожевого лимфоузла).

При противопоказаниях к хирургическому лечению или по желанию больной может проводиться ЛТ.

3.3. IB1 и IIA1 стадии (опухоль ≤ 4 см)

Применение комбинации хирургического лечения и ЛТ статистически значимо увеличивает частоту осложнений. Поэтому при планировании лечения больных с IB1 и IIA1 стадиями РШМ следует избегать комбинации хирургического лечения и ЛТ.

При IB1 (опухоль ≤ 4 см) стандартным хирургическим доступом является лапаротомия. Проспективное рандомизированное исследование продемонстрировало статистически значимо меньшую общую и безрецидивную выживаемость у больных РШМ IA2–IB1 стадий, оперированных в объеме расширенной экстирпации матки лапароскопическим доступом по сравнению с открытым доступом. В связи с этим пациентки РШМ IA2–IB1 стадий должны быть ознакомлены с результатами данного исследования и предупреждены о рисках ухудшения отдаленных онкологических результатов лечения при выполнении расширенной экстирпации матки лапароскопическим доступом.

При IB1 и IIA1 стадиях (опухоль ≤ 2 см) рекомендована модифицированная расширенная экстирпация матки (тип II/V или C1). У молодых пациенток (до 45 лет) при удалении матки возможно сохранить функцию яичников, выполнив их транспозицию.

Согласно данным проспективных и ретроспективных исследований, больным РШМ IB1 стадии (опухоль ≤ 2 см) при глубине инвазии менее 1 см без лимфоваскулярной инвазии и метастазов в тазовых лимфатических узлах возможно выполнение ультраконсервативного лечения в объеме экстирпации матки (тип I) и тазовой лимфодиссекции. У молодых пациенток (до 45 лет) при удалении матки возможно сохранить функцию яичников, выполнив их транспозицию.

При IB1 и IIA1 стадиях (опухоль > 2 см) рекомендована расширенная экстирпация матки (тип III/C2). У молодых пациенток (до 45 лет) при удалении матки возможно сохранить функцию яичников, выполнив их транспозицию.

При IB1 и IIA1 стадий (опухоль < 4 см) при наличии метастазов в тазовых лимфатических узлах рекомендовано выполнение парааортальной лимфодиссекции. При выполнении

парааортальной лимфодиссекции показано удаление паракавадных, прекавадных, аортокавадных, преаортальных, парааортальных лимфатических узлов как минимум до уровня нижней брыжечной артерии. По показаниям (данные ревизии или лучевых методов диагностики) возможно выполнение поясничной лимфодиссекции до уровня почечных сосудов. При этом удаление матки с первичной опухолью не обязательно (прерванная гистерэктомия) ввиду необходимости проведения послеоперационной ХЛТ.

По данным проспективных исследований при наличии метастазов в тазовых лимфатических узлах с одной стороны и отсутствии метастатического поражения поясничных лимфатических узлов возможно выполнение расширенной параметрэктомии (тип D1) на стороне поражения. Выполнение данного вмешательства возможно только группой квалифицированных специалистов, имеющих соответствующий опыт. При выполнении расширенной параметрэктомии адъювантная ЛТ не показана. Возможно проведение адъювантной ХТ (табл. 6, «Химиотерапия I линии»).

При невозможности хирургического лечения по медицинским показаниям или в связи с отказом пациентки рекомендуется ЛТ или ХЛТ по радикальной программе. Адъювантная гистерэктомия после ЛТ или ХЛТ по радикальной программе не рекомендуется.

Адъювантное лечение проводится в зависимости от наличия факторов риска прогрессирования.

Таблица 5. Факторы риска прогрессирования при раке шейки матки

Высокий риск	Промежуточный риск	Низкий риск
Присутствует хотя бы 1 из факторов	Присутствуют хотя бы 2 из факторов	Отсутствуют факторы либо присутствует только 1 из факторов
Инвазия опухоли в параметрий	Лимфоваскулярная инвазия	Лимфоваскулярная инвазия
Метастазы в подвздошных лимфоузлах	Инвазия опухоли более чем на 1/3 толщины миометрия шейки матки	Инвазия опухоли более чем на 1/3 толщины миометрия шейки матки
Опухоль в крае резекции влагалища	Размер первичной опухоли ≥ 4 см	Размер первичной опухоли ≥ 4 см

Группа высокого риска прогрессирования: показана адъювантная ХЛТ (дистанционная ЛТ + еженедельное введение цисплатина 40 мг/м^2 на протяжении ЛТ). При наличии опухоли в краях резекции влагалища показана адъювантная ХЛТ (сочетанная ЛТ + еженедельное введение цисплатина 40 мг/м^2 на протяжении дистанционной ЛТ). При метастазах в поясничных лимфоузлах проводится облучение расширенным полем. Согласно данным проспективных рандомизированных исследований, при выполнении расширенной экстирпации матки (тип III/C2) в случае обнаружения метастазов в тазовых лимфатических узлах или поражения параметриев в качестве адъювантного лечения возможно проведение 6 курсов адъювантной ХТ (табл. 6, «Химиотерапия I линии»). Эта методика лечения возможна только при наличии команды квалифицированных специалистов, имеющих соответствующий опыт.

Группа промежуточного риска прогрессирования: в случае расширенной экстирпации матки (тип II/B или C1) показана адъювантная дистанционная ЛТ. После расширенной экстирпации матки (тип III/C2) по факторам промежуточного риска адъювантная дистанционная ЛТ не показана (только если выполнен адекватный объем хирургического вмешательства командой квалифицированных специалистов, имеющих соответствующий опыт).

Группа низкого риска прогрессирования: в случае расширенной экстирпации матки (типа II/B или C1) адъювантное лечение не показано.

Согласно данным проспективных рандомизированных исследований, при IB1 и IIA1 стадиях (опухоль < 4 см) после выполнения расширенной экстирпации матки (тип III/C2) в случае выявления метастазов в тазовых лимфатических узлах или поражения параметриев по данным планового гистологического исследования в качестве адъювантного лечения возможно проведение адъювантной ХТ (табл. 6, «Химиотерапия I линии»). Эта методика лечения возможна только при наличии команды квалифицированных специалистов, имеющих соответствующий опыт.

При необходимости сохранить детородную функцию у больных РШМ IB1 стадии (опухоль < 2 см) возможно выполнить расширенную трахелэктомию (тип II/B или C1). При необходимости сохранить детородную функцию у больных РШМ IB1 стадии (опухоль ≥ 2 см) рекомендуется выполнять расширенную трахелэктомию (тип III/C2).

3.4. IB2 и IIA2 стадии (опухоль > 4 см)

Комбинация хирургического лечения с ЛТ крайне нежелательна, так как существенно увеличивает частоту осложнений. Поэтому при планировании лечения больных IB2 и IIA2 стадий РШМ следует избегать комбинации хирургического лечения и ЛТ. Возможны несколько вариантов лечения.

- Стандартом лечения больных IB2 и IIA2 стадий РШМ является ХЛТ по радикальной программе: сочетанная ЛТ + еженедельное введение цисплатины в дозе 40 мг/м² (5–6 введений) на протяжении ЛТ. Проведение адъювантной гистерэктомии после ХЛТ не рекомендовано. Проведение неоадъювантной ХТ перед проведением ЛТ или ХЛТ не рекомендовано. Согласно данным рандомизированных исследований, ХЛТ и неоадъювантная ХТ с последующей операцией являются равно эффективными методиками лечения.
- Вторым возможным вариантом лечения больных IB2 и IIA2 стадий РШМ является неоадъювантная ХТ на основе препаратов платины (табл. 6, «Химиотерапия I линии») с последующей расширенной экстирпацией матки (тип III/C2). Эта методика лечения позволяет снизить вероятность проведения адъювантной ЛТ или ХЛТ после хирургического лечения.
- Третьим возможным вариантом лечения больных IB2 и IIA2 стадий РШМ является расширенная экстирпация матки (тип III/C2).

Хирургическое лечение больных IB2 и IIA2 стадий РШМ проводится по тем же принципам, что и при IB1 и IIA1 стадиях РШМ.

- У больных РШМ IB2 и IIA2 стадий стандартным хирургическим доступом является лапаротомия. С учетом данных проспективного рандомизированного исследования при РШМ IB1 стадии лапароскопический доступ не рекомендуется.
- У молодых пациенток (до 45 лет) возможно сохранить функцию яичников, выполнив их транспозицию.
- При наличии метастазов в тазовых лимфатических узлах обязательно выполняется поясничная лимфодиссекция. При этом удаление матки с первичной опухолью не обязательно (прерванная гистерэктомия) ввиду необходимости послеоперационной ХЛТ. Однако следует помнить, что при размере первичной опухоли более 4 см выше риск ее неизлеченности при проведении ХЛТ по сравнению с опухолями менее 4 см.
- Больным с метастазами в поясничных лимфатических узлах адъювантная ЛТ проводится расширенным полем.
- При наличии метастазов в тазовых лимфатических узлах с одной стороны и отсутствии метастатического поражения поясничных лимфатических узлов возможно выполнение расширенной параметрэктомии (тип D1) на стороне поражения только группой квалифицированных специалистов, имеющих соответствующий опыт. После выполнения расширенной параметрэктомии (тип D1) адъювантная ЛТ не показана. Возможно проведение адъювантной ХТ (табл. 6, «Химиотерапия I линии»).
- Адъювантное лечение проводится по тем же принципам, что и при IB1 и IIA1 стадиях РШМ (см. раздел 3.3).
- Согласно данным проспективных рандомизированных исследований, после выполнения расширенной экстирпации матки (тип III/C2) в случае выявления метастазов в тазовых лимфатических узлах или поражения параметриев по данным планового гистологического исследования в качестве адъювантного лечения возможно проведение адъювантной ХТ (табл. 6, «Химиотерапия I линии»). Эта методика лечения возможна только при наличии команды квалифицированных специалистов, имеющих соответствующий опыт.

Согласно данным проспективных исследований, при необходимости сохранить детородную функцию у больных РШМ IB2 стадии (опухоль >4 см) ряд авторов допускает возможность выполнения расширенной трахелэктомии (тип III/C2). Изучается применение неoadъювантной ХТ перед органосохраняющим лечением у больных РШМ IB2 стадии (опухоль >4 см).

3.5. IIB–IVA стадии

Рекомендованным стандартом является проведение ХЛТ по радикальной программе (сочетанная ЛТ + еженедельное введение цисплатина 40 мг/м² на протяжении дистанционной ЛТ). ЛТ по радикальной программе должна проводиться не более 7–8 недель. Увеличение продолжительности ЛТ терапии снижает выживаемость больных.

Больным с IIB–IVA стадиями РШМ не показано проведение неoadъювантной ХТ перед ХЛТ.

Ряд авторов при РШМ IIB стадии допускают возможность хирургического вмешательства в объеме расширенной экстирпации матки (тип III/C2) на первом этапе или после неoadъювантной ХТ (2–3 курса). Это позволяет избежать проведения адъювантной ЛТ у пациенток без факторов высокого риска прогрессирования (см. раздел 3.3) по данным

послеоперационного гистологического исследования. У молодых пациенток (до 45 лет) при стадии $\leq$ IIb возможно сохранение функции яичников путем их транспозиции из зоны последующего облучения. Недостатками выполнения операции на первом этапе является риск осложнений, связанных с комбинированным или комплексным лечением.

При метастатическом поражении тазовых и/или поясничных лимфатических узлов возможно выполнение лимфаденэктомии с последующей ХЛТ по радикальной программе. При поражении поясничных лимфатических узлов облучение проводится расширенным полем.

Целесообразность адъювантной ХТ после ХЛТ по радикальной программе сомнительна. Только одно рандомизированное исследование указывает на значительное преимущество использования адъювантной ХТ после ХЛТ по радикальной программе. Остальные рандомизированные исследования не показали преимуществ адъювантной ХТ.

У части больных без перехода опухоли на стенку таза альтернативой ХЛТ может служить экзентерация малого таза (особенно при наличии свищей). Выполнение этого вмешательства возможно первичным больным IVA стадии РШМ и больным с центральным рецидивом, вовлекающим мочевого пузырь и/или прямую кишку, не переходящим на стенку таза, при отсутствии диссеминации по брюшине, регионарных и отдаленных метастазов. Чаще выполняется тотальная экзентерация малого таза (включающая удаление мочевого пузыря, матки и прямой кишки).

3.6. IVb стадия

Рекомендуется системная ХТ (см. раздел 3.8.). Вопрос о ЛТ отдельных метастатических очагов или облучении малого таза (при ответе на ХТ) рассматривается индивидуально. В случае небольшого размера первичной опухоли при наличии изолированного метастатического поражения поясничных лимфатических узлов возможно выполнение лимфодиссекции с последующим проведением ХЛТ расширенным полем.

3.7. Прогрессирование РШМ

У пациенток с рецидивом в малом тазу (без отдаленных метастазов), которым ранее проводилась ЛТ, возможны следующие варианты лечения:

- экзентерация малого таза (вопрос об экзентерации малого таза должен решаться до проведения ХТ). Экстирпация матки возможна только у больных после ЛТ/ХЛТ по радикальной программе, если размер рецидивной опухоли в шейке матки не превышает 2 см;
- ХТ;
- симптоматическая терапия.

У пациенток с рецидивом в малом тазу (без отдаленных метастазов), которым ранее не проводилась ЛТ, возможны следующие варианты лечения:

- ХЛТ
- экзентерация малого таза.

При прогрессировании РШМ после ХЛТ следует отдать предпочтение комбинированным химиотерапевтическим режимам как более эффективным (см. раздел 3.8.).

3.8. Химиотерапия РШМ

Доказаны преимущества комбинированных режимов по сравнению с монокимиотерапией у пациенток с диссеминированным/рецидивирующим РШМ (табл. 6). Наибольшей эффективностью в I линии лечения обладает комбинация с использованием препаратов платины, паклитаксела и бевацизумаба. Рекомендуется проведение 6 циклов либо лечение до прогрессирования или непереносимой токсичности. С неоадьювантной целью рекомендуется проводить 2–3 курса ХТ. При прогрессировании заболевания рекомендовано определение PD-L1 и MSI в опухолевом материале. При экспрессии PD-L1 (CPS ≥1) или MSI-H/dMMRv опухоли препаратом выбора является пембролизумаб.

Таблица 6. Рекомендуемые режимы химиотерапии рака шейки матки

Химиолучевая терапия
Цисплатин 40 мг/м² в/в еженедельно на фоне дистанционной ЛТ, 6 введений
Неоадьювантная химиотерапия
- Паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день+цисплатин 75 мг/м² в/в в 1-й день, каждые 3 нед. - Паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день+ карбоплатин AUC 5–6 в/в в 1-й день, каждые 3 нед. - Паклитаксел 80 мг/м² в/в еженедельно+ карбоплатинAUC 2 в/в еженедельно, 6 введений - Ифосфамид 5000 мг/м² в/в 24-часовая инфузия (+ месна 5000 мг/м²) в 1-й день+ цисплатин 75 мг/м² в/в в 1-й день, каждые 3 нед. - Паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день+ ифосфамид 5000 мг/м² в/в 24-часовая инфузия (+ месна 5000 мг/м²) 1 в 1-й день+ цисплатин 75 мг/м² в/в в 1-й день, каждые 3 нед.
Химиотерапия I линии
- Паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день+ цисплатин 75 мг/м² в/в в 1-й день+ бевацизумаб 15 мг/кг в 1-й день, каждые 3 нед. - Паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день+ карбоплатин AUC 5–6 в/в в 1-й день+ бевацизумаб 15 мг/кг в 1-й день, каждые 3 нед. - Паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день+ топотекан 0,75 мг/м² в/в в 1–3-й дни+ бевацизумаб 15 мг/кг в 1-й день, каждые 3 нед. - Паклитаксел³ 175 мг/м² в/в в 1-й день+ цисплатин³ 75 мг/м² в/в в 1-й день, каждые 3 нед. - Паклитаксел³ 175 мг/м² в/в в 1-й день+ карбоплатин³ AUC 5–6 в/в в 1-й день, каждые 3 нед. - Ифосфамид 5000 мг/м² в/в 24-часовая инфузия (+ месна 5000 мг/м²) 1 в 1-й день+ цисплатин 75 мг/м² в/в в 1-й день, каждые 3 нед. - Цисплатин 50 мг/м² в/в в 1-й день+ гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни, каждые 3 нед. - Паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день+ топотекан 0,75 мг/м² в/в в 1–3-й дни, каждые 3 нед. - Цисплатин 75 мг/м² в/в в 1-й день, каждые 3 нед. - Карбоплатин AUC 5–6 в/в в 1-й день, каждые 3 нед.
Химиотерапия II линии ⁴
- Пембролизумаб 200 мг в/в в 1-й день каждые 3 недели (при экспрессии PD-L1 (CPS≥1) или MSI-H/dMMR в опухоли) или пембролизумаб 400 мг в/в в 1-й день каждые 42 дня - Митомин 7,5 мг/м² в/в в 1-й день, каждые 6 нед. - Иринотекан 125 мг/м² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни, каждые 4 нед. - Гемцитабин 800–1000 мг/м² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни, каждые 3 нед.

- Доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день, каждые 3 нед.
- Капецитабин 2500 мг/м² в 1–14-й дни, каждые 3 нед.
- Бевацизумаб 7,5–15 мг/кг в/в в 1-й день, каждые 3 нед.
- Топотекан 1,5 мг/м² в/в в 1–5-й дни, каждые 3–4 нед.
- Ифосфамид 1200–1500 мг/м² в/в в 1–5-й дни (+ месна 1200–1500 мг/м² в 1–5-й дни)¹, каждые 3 нед.
- Винорелбин 30 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни, каждые 3 нед.
- Цисплатин 50 мг/м² в/в в 1-й день, каждые 3 нед. (при рецидиве в сроки > 6 мес. от окончания предшествующего лечения, включавшего производные платины)
- Карбоплатин AUC 5 в 1-й день, каждые 3 нед. (при рецидиве в сроки > 6 мес. от окончания предшествующего лечения, включавшего производные платины)

¹ Месна применяется в суточной дозе, составляющей 100% от дозы ифосфамида и разделенной на три введения в течение дня: непосредственно перед введением ифосфамида, через 4 и через 8 часов после начала его инфузии.

² Добавление бевацизумаба к ХТ рекомендуется пациенткам в удовлетворительном общем состоянии, с низким риском желудочно-кишечной и мочеполовой токсичности.

³ При наличии в анамнезе ЛТ области малого таза начальные дозы паклитаксела, цисплатина и карбоплатина могут быть редуцированы на 20%; при удовлетворительной переносимости возможна эскалация доз до стандартных.

⁴ При поздних рецидивах (> 6 мес. от окончания первичного лечения) возможно повторение ХТ I линии.

3.9. Лучевая терапия РШМ

ЛТ проводится в случаях первичного местнораспространенного опухолевого процесса по радикальной программе. Прерывание курса ЛТ не допускается. Продолжительность курса не должна превышать 7–8 недель. ЛТ может проводиться в послеоперационном периоде (адьювантно) и выполняется через 21–28 дней после операции. Оценка эффекта ЛТ/ХЛТ проводится не ранее чем через 3 мес. после окончания лечения, желательно с помощью МРТ.

3.9.1. Дистанционная лучевая терапия

При проведении дистанционной ЛТ предпочтительным является использование 3D-конформного облучения или ЛТ с модуляцией интенсивности дозы (IMRT), которая представляет собой более конформное дозовое распределение в объеме с минимальным воздействием на окружающие нормальные органы.

Дистанционная ЛТ малого таза проводится до СОД 45–50 Гр (разовая доза в России составляет 2 Гр за фракцию, в мировой практике — 1,8 Гр за фракцию 5 раз в неделю) одновременно с еженедельным введением цисплатина в дозе 40 мг/м². При противопоказаниях к введению цисплатина альтернативой является введение карбоплатина или 5-фторурацила. Возможна самостоятельная дистанционная ЛТ при противопоказаниях к ХТ.

При IMRT рекомендуется ежедневный контроль визуализации за объемом мишени, учет неопределенностей в отношении движения органов (движение матки в зависимости от степени наполнения мочевого пузыря), а также уменьшение дозовой нагрузки на органы риска. Органами риска являются мочевой пузырь, прямая, толстая и тонкая кишки, почки, головки бедренных костей.

Расширенные поля облучения включают парааортальную область как область высокого риска прогрессирования при метастатическом поражении тазовых лимфатических узлов до уровня почечных сосудов (обычно включает L2). В случаях метастатического поражения парааортальных лимфатических узлов верхняя граница поля облучения должна находиться как минимум на уровне почечных сосудов или, по крайней мере, на 3 см выше пораженного парааортального лимфатического узла. Облучение проводится до суммарных доз 45–50 Гр одновременно с облучением малого таза. При поражении регионарных лимфатических узлов возможно увеличение суммарной дозы на эту область до 55–65 Гр в виде интегрированного буста с рекомендуемыми разовыми дозами 2,1–2,2 Гр при использовании технологии IMRT или последовательного буста при 3DCRT. Подводимые дозы зависят от размеров метастатически измененных лимфатических узлов, их локализации, вклада внутриполостной ЛТ и дозы за фракцию, а также доз на органы риска.

Сокращение объема ЛТ малого таза за счет исключения общих подвздошных лимфатических узлов показано при T1b1 стадии РШМ и факторах промежуточного риска прогрессирования.

Продолжительность курса дистанционной ЛТ не должна превышать 5–6 нед. Однако, конформное облучение (такое как IMRT, стереотаксическая ЛТ) не заменяет брахитерапии в рутинной клинической практике лечения больных распространенных форм РШМ. Проведение ЛТ, корректируемой по изображениям (IGRT), рекомендуется как оптимальный вариант IMRT облучения, требует тщательного подхода в деталях оконтуривания всех клинических объемов, органов риска, правильной укладки пациента на столе, учета движения органов во время дыхания, возможной деформации мягких тканей вследствие распространения опухолевого процесса в малом тазу; требуется тщательное дозиметрическое планирование квалифицированным медицинским физиком. Применение IGRT обеспечивает точную воспроизводимость запланированного распределения дозы, нивелирования погрешностей, связанных с подвижностью «мишени» и окружающих нормальных тканей, что, в свою очередь, позволяет уменьшить отступы при планировании объема облучения и снизить лучевую нагрузку на органы риска.

3.9.2. Внутриполостная лучевая терапия (брахитерапия)

Брахитерапия является определяющим и обязательным этапом лечения, при котором заданный локальный объем облучения получает максимальную дозу воздействия практически эквивалентно равную общей дозе, достигнутой от дистанционного этапа облучения. Таким образом, проведение брахитерапии является основным прогностическим фактором в локальном контроле РШМ.

В случаях самостоятельного курса ХЛТ/ЛТ местнораспространенного РШМ рекомендуется повторная МРТ с в/в контрастированием после дистанционной ЛТ для оценки степени резорбции первичного объема опухоли перед проведением брахитерапии. Брахитерапия является малоинвазивным хирургическим методом лечения. Проводится с использованием общей седации или соответствующей анестезии. В зависимости от степени инвазивности процедуры выбирают объем анестезиологического пособия для достижения максималь-

ного эффекта от лечения и комфортного состояния больной — общая (внутривенная), регионарная (эпидуральная), местная.

Рекомендуется проводить брахитерапию под визуальным контролем, с использованием МРТ или КТ изображений для планирования дозового распределения. Альтернативно методом визуального контроля может быть УЗИ. Брахитерапия проводится в конце 4–5-й недели (при малых объемах опухоли до 4 см) или после ХЛТ (при больших объемах опухоли более 4 см).

При брахитерапии учитываются объемы для мишени: резидуальный (остаточный) объем опухоли шейки матки GTV-Tres (после этапа ХЛТ/ЛТ), адаптивный клинический объем опухоли высокого риска CTV-THR (включает всю шейку матки и остаточную опухолевую инфильтрацию), а также клинический объем промежуточного риска CTV-TIR.

При выявлении на момент проведения брахитерапии остаточной опухолевой инфильтрации в параметрии, а также распространения опухоли за пределы шейки матки, например, на влагалище, тело матки, или прилегающий орган, эти мишени включаются в объем CTV-HR.

Используются стандартные аппликаторы для внутриматочной брахитерапии — центральный маточный интрастат и овоиды/кольцевой влагалищный аппликатор.

В случаях распространенного опухолевого процесса шейки матки на момент брахитерапии используются иглы-интрастаты дополнительно к стандартному аппликатору для оптимизации дозового распределения на объем опухоли (гибридная внутриматочная/внутрикравежная брахитерапия) и реализации предписанной дозы на органы риска.

Суммарные дозы брахитерапии составляют 40–45 Гр (EQD2), таким образом, суммарные дозы полного курса ЛТ, включающего дистанционную ЛТ и брахитерапию, составляют на CTV-HR ≥ 80 Гр (EQD90), CTV-IR ≥ 60 Гр (D98), GTV-Tres ≥ 90 Гр (D98).

При отсутствии технической возможности использования технологии IMRT с визуальным контролем возможно проведение самостоятельной 3D-конформной дистанционной ЛТ или ХЛТ (с применением цисплатины) $\pm$ облучение парааортальной области в сочетании с 2D брахитерапией. Следует придерживаться тех же принципов выделения клинических объемов, фракционирования, продолжительности курса ЛТ. Для локального буста на область лимфатических тазовых узлов рекомендуется применять последовательный буст после окончания курса 3D-конформной ЛТ.

Для 2D брахитерапии контроль расчета дозы остается по точке А. Суммарная доза в точке А должна быть ≥ 75 Гр (EQD2) при малых объемах CTV-THR (≤ 3 см) и выше — при CTV-THR (> 4 см). В отчетности необходимо отмечать максимальный размер CTV-THR. Рекомендуемые точки ограничения для 2D брахитерапии и объемы 3D для прямой кишки, мочевого пузыря, влагалища, сигмовидной кишки должны основываться на опубликованных клинических рекомендациях.

Суммарные минимальные и максимальные дозы на органы риска составляют:

- D2cc (минимальная доза в 2-х см³) на мочевой пузырь — < 80 –90 Гр (EQD2₃)
- D2cc (минимальная доза в 2-х см³) на прямую кишку — < 65 –75 Гр (EQD2₃)
- D2cc (минимальная доза в 2-х см³) на сигмовидную кишку — < 70 –75 Гр (EQD2₃)
- D2cc (минимальная доза в 2-х см³) на кишечник — < 70 –75 Гр (EQD2₃)

- D2cc (минимальная доза в 2-х см³) на влагалище (ректо-вагинальная область) — < 65–70 Гр (EQD2₃).

Точка А должна являться отправной точкой для оптимизации плана облучения, хотя точка А трансформировалась в отчетность значений распределения дозы по объемам. Курс брахитерапии проводится за 3–4 фракции. Дистанционная ЛТ с целью подведения локальных бустов на шейку матки, параметрии по объемам GTV-Tres, CTV-THR, CTV-TIR не рекомендуется в рутинной практике даже в случаях использования стереотаксических технологий. Применение центрального блока для параметрального буста при дистанционной конформной ЛТ не рекомендуется.

3.9.3. Адювантная лучевая или химиолучевая терапия

Адювантная ЛТ или ХЛТ проводится по аналогичным принципам планирования объемов облучения и фракционирования, применяющимся в самостоятельных программах. Адювантная (дополнительная) брахитерапия в послеоперационном периоде рекомендуется при высоком риске прогрессирования — положительном крае резекции слизистой влагалища. В случаях более глубокого поражения края резекции (например, параметрально или паравагинально) или макроскопически положительном крае границ необходимо использовать сложные конструкции аппликаторов (например, многоканальный влагалищный аппликатор) или иглы-интрататы для внутритканевой брахитерапии с целью подведения максимально адекватной дозы облучения. Для областей повышенного риска, где невозможно провести брахитерапию, рассматривается возможность увеличения дозы облучения с использованием дистанционной ЛТ.

4. РАК ШЕЙКИ МАТКИ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Пациенткам, не желающим сохранять беременность, выполняют прерывание беременности и проводят лечение в соответствии со стандартами лечения дисплазий и РШМ.

При выявлении РШМ во время желанной беременности необходимо направлять пациенток в специализированные центры с возможностью ведения и лечения данной категории больных мультидисциплинарной командой онкологов, акушеров-гинекологов, неонатологов и возможностью интенсивной помощи недоношенным новорожденным. При диагностике РШМ во время беременности рекомендовано клиническое обследование, гистологическая верификация диагноза, выполнение УЗИ и/или МРТ. Рентгенологические исследования и КТ во время беременности возможны только при экранировании матки.

При подозрении на метастатическое поражение лимфатических узлов по данным объективных методов обследования необходима морфологическая верификация их метастатического поражения.

Тактика лечения определяется в зависимости от стадии заболевания и срока беременности.

- При выявлении LSIL по данным кольпоскопии и цитологического исследования мазков с шейки матки беременность пролонгируют. Цитологическое исследование ш/матки

- выполняют в каждом триместре. Через 6–8 недель после родов выполняют повторное обследование — кольпоскопия, цитологическое исследование мазков с шейки матки.
- При выявлении HSIL по данным кольпоскопии и цитологического исследования мазков с шейки матки, под кольпоскопическим контролем выполняется прицельная биопсия наиболее измененных участков шейки матки с помощью биопсийных щипцов. Получают 2–5 биоптатов объемом 1–5 мм³. Если при кольпоскопии выявляются признаки инвазивного рака (атипичные сосуды), то показана эксцизионная петлевая биопсия (рекомендуемая глубина иссечения 6–10 мм). При гистологическом подтверждении диагноза CIN II–III беременность пролонгируют, кольпоскопию и цитологическое исследование мазков с шейки матки проводят в каждом триместре беременности. Через 6–8 недель после родов выполняют повторное обследование, при подтверждении диагноза CIN III показана конизация шейки матки, выскабливание оставшейся части цервикального канала. При отсутствии подтверждения HSIL после беременности проводится тщательный цитологический мониторинг.
 - Единственным показанием к конизации (широкой петлевой эксцизии) шейки матки во время беременности является микроинвазивный рак шейки матки по данным биопсии. Конизация (широкая петлевая эксцизия) шейки матки позволяет разграничить больных микроинвазивным раком, которых можно наблюдать, и больных, которым показано дальнейшее лечение.
 - При РШМ IA1 стадии в отсутствие опухолевых клеток по краю резекции больную можно наблюдать до завершения беременности. Родоразрешение путем кесарева сечения в этом случае следует проводить только по акушерским показаниям.
 - При выявлении опухолевых эмболов в лимфатических щелях у больных РШМ IA1 стадии по результатам гистологического исследования конуса шейки матки в отсутствие опухолевых клеток по краю резекции больной во II триместре беременности показана двусторонняя тазовая лимфодиссекция, которая может выполняться внебрюшинным доступом открыто или эндоскопически. Рекомендуется выполнение лимфодиссекции до 22 недели беременности. При отсутствии метастазов в тазовых лимфатических узлах беременность пролонгируют. Родоразрешение путем кесарева сечения в этом случае следует проводить только по акушерским показаниям.
 - У пациенток IA2 стадии (установленной по результатам конизации) во II триместре беременности целесообразна двусторонняя тазовая лимфодиссекция, которая может выполняться внебрюшинным доступом открыто или эндоскопически. Рекомендуется выполнение лимфодиссекции до 22 недели беременности. При отсутствии метастазов в тазовых лимфатических узлах беременность пролонгируют до 37–38 недели. Родоразрешение путем кесарева сечения с одномоментным выполнением модифицированной расширенной экстирпации матки (тип II/V). При желании пациентки сохранить детородную функцию трахелэктомию (тип II/V) выполняют отсрочено, через 4–6 недель.
 - При выявлении метастазов в тазовых лимфатических узлах у пациенток IA1 или IA2 стадий РШМ во II триместре беременности целесообразно либо прерывание беременности и лечение в соответствии со стадией заболевания либо, при настоятельном желании женщины пролонгировать беременность, возможно проведение неоадъювантной ХТ.

- При выявлении IA1 или IA2 стадий РШМ (по данным конизации) в III триместре беременность пролонгируют до 37–38 недели. Родоразрешение путем кесарева сечения. Через 4–6 недель после родов выполняется конизация шейки матки и выскабливание оставшейся части цервикального канала. Далее тактика лечения определяется по результатам гистологического исследования удаленного конуса.
- При установлении диагноза IB1 стадии РШМ в I триместре беременности лечение, как правило, начинают сразу. Однако если женщина настаивает на сохранении беременности, возможно пролонгировать ее до II триместра, когда выполняется тазовая лимфодиссекция (до 22 недели беременности). При выявлении метастазов в тазовых лимфатических узлах рекомендовано проведение неоадъювантной ХТ.
- При отсутствии метастазов в тазовых лимфатических узлах у больных РШМ IB1 стадии с опухолями менее 2 см во II триместре беременности возможно отложить лечение до момента родоразрешения или выполнить простую трахелэктомию (тип I/A). Однако необходимо помнить, что проведение органосохраняющих операций на фоне беременности связано с высоким риском прерывания последней.
- При отсутствии метастазов в тазовых лимфатических узлах у больных РШМ IB1 стадии с опухолями 2–4 см во II триместре беременности, рекомендовано проведение неоадъювантной ХТ, которую следует закончить за 3 недели до планируемой даты родоразрешения.
- При установлении диагноза РШМ IB1 стадии после 22 недели беременности возможно проведение неоадъювантной ХТ или отсрочка начала лечения до момента родоразрешения.
- У больных РШМ $\geq$ IB2 стадии при сроках беременности до 22 недель единственным возможным способом сохранения беременности является проведение неоадъювантной ХТ с начала II триместра (не ранее 14 недели беременности).
- При установлении диагноза РШМ $\geq$ IB2 стадии после 22 недели беременности возможно проведение неоадъювантной ХТ или отсрочка начала лечения до момента родоразрешения.
- В качестве неоадъювантной ХТ рекомендуется применять режимы на основе препаратов платины. Наиболее часто применяется режим цисплатин 75 мг/м² или карбоплатин AUC 5 и паклитаксел 175 мг/м² с интервалом 3 недели. ХТ следует закончить за 3 недели до планируемой даты родоразрешения. Родоразрешение выполняется путем кесарева сечения. После родоразрешения лечение проводится в соответствии со стадией заболевания с учетом проведенного ранее лечения (неоадъювантная ХТ).

5. ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- Физикальное обследование, в том числе гинекологический осмотр — каждые 3 мес. в течение первых 2 лет, каждые 6 мес. — в течение 3-го и 4-го года, затем — ежегодно.
- Цитологическое исследование мазков со слизистой культи влагалища — каждые 3 мес. в течение первых 2 лет, каждые 6 мес. — в течение 3-го и 4-го года, затем — ежегодно.

В случае подозрения на рецидив рекомендована биопсия с гистологическим исследованием.

- УЗИ брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства и определение уровня SCC (при плоскоклеточном раке) — каждые 3 мес. в течение первых 2 лет, каждые 6 мес. — в течение 3-го и 4-го года, затем — ежегодно.
- R-графия органов грудной клетки — ежегодно.
- КТ/МРТ — по показаниям.

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-14

Цитирование: Нечушкина В.М., Коломиец Л.А., Кравец О.А., Морхов К.Ю., Новикова Е.Г., Новикова О.В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака тела матки и сарком матки. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11). 14

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА ТЕЛА МАТКИ И САРКОМ МАТКИ

Коллектив авторов: Нечушкина В.М., Коломиец Л.А., Кравец О.А., Морхов К.Ю., Новикова Е.Г., Новикова О.В., Тюляндина А.С., Ульрих Е.А., Феденко А.А., Хохлова С.В.

Ключевые слова: рак тела матки, саркома матки

Рак тела матки (РТМ) — злокачественная опухоль, исходящая из слизистой оболочки тела матки (эндометрия). Выделяют два патогенетических типа РТМ.

- Опухоли I патогенетического типа встречаются чаще, развиваются в более молодом возрасте на фоне длительной гиперэстрогении и гиперплазии эндометрия. У больных РТМ I патогенетического типа часто наблюдаются ожирение, сахарный диабет и гипертоническая болезнь, возможны эстроген-секретирующие опухоли яичников или синдром склерокистозных яичников. Опухоли I патогенетического варианта, как правило, высокодифференцированные, имеют более благоприятный прогноз.
- Опухоли II патогенетического типа обычно низкодифференцированные, имеют менее благоприятный прогноз, возникают в старшем 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.

К саркомам матки относятся мезенхимальные, а также смешанные эпителиальные и мезенхимальные опухоли. Группу злокачественных мезенхимальных опухолей составляют лейомиосаркома, эндометриальные стромальные и родственные опухоли. К смешанным эпителиальным и мезенхимальным опухолям относится аденосаркома. Генетические и молекулярные исследования продемонстрировали сходство молекулярных профилей карциносаркомы матки и низкодифференцированного РТМ, что свидетельствует об эпителиальном происхождении карциносаркомы.

1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Стадии РТМ и сарком матки определяют по данным интраоперационной ревизии и результатам послеоперационного гистологического исследования с помощью клас-

сификации TNM (UICC, 8-й пересмотр, 2016 г.) или FIGO (2009 г.). В табл. 1 представлена классификация стадий РТМ и карциносаркомы, в табл. 2 — классификация стадий лейомиосаркомы и эндометриальной стромальной саркомы матки.

Таблица 1. Стадии рака тела матки и карциносаркомы матки по системе TNM (UICC, 8-й пересмотр, 2016 г.) и классификации FIGO (2009 г.)

TNM	FIGO	Описание
TX		Невозможно оценить состояние первичной опухоли
T0		Первичная опухоль отсутствует
Tis		Рак <i>in situ</i>
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
	IIIC	Метастазы в регионарных лимфатических узлах (тазовых или поясничных)
N1	IIIC1	Метастазы в тазовых лимфатических узлах
N2	IIIC2	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, придатках матки и по тазовой брюшине)

Таблица 2. Стадии лейомиосаркомы и эндометриальной стромальной саркомы матки по системе TNM (UICC, 8-й пересмотр, 2016 г.) и классификации FIGO (2009 г.)¹

TNM	FIGO	Описание
T1	I	Опухоль ограничена маткой
T1a	IA	Опухоль < 5 см
T1b	IB	Опухоль > 5 см
T2	II	Опухоль распространяется за пределы матки, но не выходит за пределы таза
T2a	IIA	Поражение придатков матки
T2b	IIB	Поражение других органов и тканей
T3	III	Поражение органов брюшной полости

TNM	FIGO	Описание
T3a	IIIA	Один очаг
T3b	IIIB	Два очага и более
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
N1	IIIC	Метастазы в регионарных лимфатических узлах (тазовых или поясничных)
M0		Отдаленных метастазов нет
M1	IVB	Отдаленные метастазы

¹ Одновременное поражение тела матки и яичников/тканей малого таза на фоне эндометриоза следует трактовать как первично-множественные опухоли.

2. ДИАГНОСТИКА

Обследование проводят до всех видов лечебных воздействий. К обязательным исследованиям относятся:

- физикальное, в том числе гинекологическое, исследование;
- аспирационная биопсия эндометрия или раздельное диагностическое выскабливание матки;
- УЗИ брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства;
- МРТ малого таза с контрастированием (для оценки глубины инвазии и перехода опухоли на шейку матки); для оценки глубины инвазии миометрия может использоваться УЗИ, выполняемое квалифицированным специалистом;
- общий и биохимический анализы крови, коагулограмма, общий анализ мочи, ЭКГ;
- R-графия грудной клетки.

По показаниям выполняют:

- гистероскопию;
- кольпоскопию;
- цистоскопию;
- ректороманоскопию;
- экскреторную урографию;
- сцинтиграфию костей;
- МРТ брюшной полости и малого таза с контрастированием при подозрении на поражение паренхиматозных органов;
- КТ с контрастированием для оценки состояния лимфатических узлов (при необходимости); следует помнить, что на момент операции метастатически измененные лимфатические узлы оказываются увеличенными менее чем у 10% больных РТМ ранних стадий;
- ПЭТ-КТ (при решении вопроса о целесообразности хирургического лечения для исключения диссеминированного процесса);

- консультацию генетика для пациенток моложе 50 лет или при семейном анамнезе,отягощенном РТМ и/или колоректальным раком.

Диагноз устанавливают по результатам аспирационной биопсии эндометрия или раздельного диагностического выскабливания матки с гистероскопией либо без нее на основании гистологического заключения с обязательным указанием гистологического типа и степени дифференцировки опухоли. Морфологическая классификация РТМ представлена в табл. 3.

Таблица 3. Морфологическая классификация злокачественных опухолей тела матки (ВОЗ, 2020 г.)

Злокачественные эпителиальные опухоли
Эндометриоидная аденокарцинома • POLE-ультрамутированная • с дефицитом MMR • с мутациями p53 • не имеющая специфического молекулярного профиля Серозный рак Светлоклеточный рак Смешанная аденокарцинома Недифференцированный и дедифференцированный рак Карциносаркома Другие
Злокачественные мезенхимальные опухоли
Лейомиосаркома • эпителиоидная лейомиосаркома • миксоидная лейомиосаркома • веретенноклеточная лейомиосаркома Эндометриальная стромальная саркома низкой степени злокачественности Эндометриальная стромальная саркома высокой степени злокачественности Недифференцированная саркома матки Другие
Злокачественные смешанные эпителиальные и мезенхимальные опухоли
Аденосаркома

В послеоперационном морфологическом заключении должно быть представлено следующее:

- гистологический тип опухоли;
- степень дифференцировки опухоли (согласно классификации ВОЗ 2020 г. рекомендуется выделять эндометриоидный рак низкой (low-grade) и высокой (high-grade) степени злокачественности, к опухолям низкой степени злокачественности относятся опухоли G1 и G2, к опухолям высокой степени злокачественности — опухоли G3);
- размеры опухоли;
- глубина инвазии миометрия;
- толщина миометрия в месте наибольшей инвазии опухоли;
- прорастание опухолью серозной оболочки матки;

- опухолевые эмболы в кровеносных и лимфатических сосудах;
- переход опухоли на шейку матки, врастание в строму шейки матки;
- выход опухоли в параметрий;
- общее количество удаленных и пораженных тазовых лимфатических узлов справа и слева;
- общее количество удаленных и пораженных поясничных лимфатических узлов;
- метастатическое поражение яичников, маточных труб;
- любые другие находки.

3. ЛЕЧЕНИЕ

3.1. Рак тела матки

3.1.1. Первичное лечение рака тела матки

Наиболее эффективным методом лечения РТМ независимо от стадии следует считать хирургический метод, применяемый как самостоятельно, так и в комбинации с другими методами. При РТМ возможны лапаротомные, лапароскопические, лапароскопически-ассистированные влагалищные, робот-ассистированные вмешательства при условии того, что выбранный доступ обеспечивает решение задач, стоящих перед хирургическим этапом лечения, в том числе выполнение тазовой и поясничной лимфодиссекции, если таковые показаны. При абсолютных противопоказаниях к хирургическому лечению проводят ЛТ по радикальной программе. При невозможности ЛТ назначают ХТ, а при высококодифференцированной эндометриоидной аденокарциноме — ГТ.

У больных начальным высокодифференцированным РТМ (IA стадии без инвазии миометрия) репродуктивного возраста с целью сохранения фертильности возможна ГТ, которую следует проводить в учреждениях, имеющих такой опыт. Пациентки должны быть информированы о рисках, связанных с консервативным лечением с целью сохранения фертильности, в частности о высокой частоте рецидивов, а также о необходимости удаления матки в будущем (после родов или при достижении возраста, когда планирование беременности неактуально). Предпочтительным вариантом ГТ является сочетание внутриматочной спирали с левоноргестрелом (52 мг) и агонистов гонадотропин-рилизинг гормона. При невозможности применения этой схемы в качестве альтернативных вариантов ГТ могут быть использованы медроксипрогестерона ацетат (500 мг/сут.) или мегестрола ацетат (160 мг/сут.). Длительность лечения не менее 6 мес. Для оценки эффективности лечения рекомендуется гистологическое исследование эндометрия каждые 3 мес. (гистероскопия, раздельное диагностическое выскабливание). В отсутствие полного ответа через 6–12 мес. от начала ГТ показана экстирпация матки. При достижении полного ответа, но не ранее 6 мес. от начала ГТ, возможно планирование беременности. Рекомендуется реализация репродуктивной функции в кратчайшие сроки, возможно применение вспомогательных репродуктивных технологий. При желании пациентки отложить планирование беременности необходимо использовать внутриматочную спираль с левоноргестрелом (52 мг) для профилактики рецидивов. До выполнения профилактической экстирпации

матки показано наблюдение у онкогинеколога, УЗИ органов малого таза каждые 3 мес., гистологическое исследование эндометрия (пайпель-биопсия) каждые 6 мес.

3.1.1.1. Эндометриоидный рак тела матки I стадии

Лечение начинают с хирургического вмешательства. Предоперационную ЛТ не проводят. Выполняют экстрафасциальную экстирпацию матки с придатками и биопсию всех выявленных при ревизии брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства объемных образований. При наличии выпота в брюшной полости жидкость направляют на цитологическое исследование. Получение смывов из брюшной полости не является обязательным. У больных моложе 45 лет при высокодифференцированном РТМ с инвазией менее половины толщины миометрия в отсутствие признаков распространения опухоли за пределы матки возможно сохранение яичников и удаление матки с маточными трубами. Сохранение яичников не рекомендуется при мутациях генов BRCA и синдроме Линча. При серозном РТМ, а также при обнаружении во время операции метастазов в яичниках, когда высок риск имплантационного метастазирования, показано удаление большого сальника. Показания к лимфодиссекции для эндометриоидного рака определяются риском, оцениваемым по результатам предоперационного обследования (табл. 4). При наличии показаний к лимфодиссекции удаляют лимфатические узлы обеих регионарных зон: тазовые и поясничные до почечных сосудов (лимфодиссекция IV уровня).

Лимфодиссекция должна быть адекватной. По данным крупных исследований, при единичных метастазах удаление 21–25 лимфатических узлов статистически значимо повышает вероятность их обнаружения. Лимфодиссекция показана при серозном, светлоклеточном РТМ и карциносаркоме I клинической стадии. Если лимфодиссекция не выполнена, а по данным планового гистологического исследования у больной имеется высокий риск лимфогенных метастазов, в отсутствие противопоказаний больной рекомендуется повторное вмешательство в объеме тазовой и поясничной лимфодиссекции.

Таблица 4. Показания к лимфодиссекции при эндометриоидном РТМ I клинической стадии (консенсус ESGO, ESMO, ESTRO, 2016 г.)

Инвазия миометрия	Степень дифференцировки	Риск лимфогенных метастазов	Тазовая и поясничная лимфодиссекция
< 1/2	Высокая и умеренная	Низкий	Нет
< 1/2	Низкая	Промежуточный	Возможна для уточнения стадии
> 1/2	Высокая и умеренная	Промежуточный	Возможна для уточнения стадии
> 1/2	Низкая	Высокий	Да

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 лимфодиссекции. Несмотря на то, что ни одно из опубликованных на сегодняшний день рандомизированных исследований, посвященных изучению роли

тазовой лимфаденэктомии при РТМ, не продемонстрировало повышение выживаемости при ее выполнении, регионарная лимфодиссекция при РТМ решает следующие задачи:

- уточнение стадии;
- увеличение выживаемости больных с метастазами в лимфатических узлах;
- определение тактики дальнейшего лечения.

С точки зрения профилактики регионарного прогрессирования лимфодиссекцию при РТМ ранних стадий можно рассматривать как альтернативу дистанционной ЛТ, более безопасную с точки зрения отдаленных последствий (поздних осложнений, радиоиндуцированных опухолей), что особенно важно у больных моложе 60 лет. Негативные последствия дистанционной ЛТ при РТМ I стадии продемонстрированы в рандомизированном исследовании и метаанализах. Единого мнения о тактике послеоперационного лечения больных РТМ, у которых выявлены только опухолевые клетки в смывах из брюшной полости, нет. Показания к адъювантному лечению зависят от группы риска, к которой относится больная (табл. 5). Адъювантное лечение эндометриоидного РТМ I стадии согласно рекомендациям консенсуса ESGO, ESMO, ESTRO (2016 г.) представлено в табл. 6.

Таблица 5. Группы риска при РТМ (консенсус ESGO, ESMO, ESTRO, 2016 г.)

Риск	Описание
Низкий	Эндометриоидный РТМ, стадия IA, низкая степень злокачественности (G1 и G2), нет опухолевых эмболов в лимфатических щелях
Промежуточный	Эндометриоидный РТМ, стадия IB, низкая степень злокачественности (G1 и G2), нет опухолевых эмболов в лимфатических щелях
Промежуточный–высокий	Эндометриоидный РТМ, стадия IA, высокая степень злокачественности (G3), стадия IA и IB, низкая степень злокачественности (G1 и G2), опухолевые эмболы в лимфатических щелях
Высокий	Эндометриоидный РТМ, стадия IB, высокая степень злокачественности (G3),
	Эндометриоидный РТМ, стадия II–IV
	Неэндометриоидный РТМ, любая стадия

Таблица 6. Адъювантное лечение эндометриоидного РТМ I стадии (консенсус ESGO, ESMO, ESTRO, 2016 г.)

Риск	Лимфодиссекция выполнена, метастазов в лимфатических узлах нет	Лимфодиссекция не выполнена
Низкий	Нет	
Промежуточный	Брахитерапия или наблюдение, особенно для больных моложе 60 лет	
Промежуточный–высокий	Брахитерапия или наблюдение	Дистанционная ЛТ малого таза — при опухолевых эмболах; брахитерапия — при высокой степени злокачественности (G3),
Высокий	Брахитерапия или дистанционная ЛТ малого таза	Дистанционная ЛТ малого таза

3.1.1.2. Эндометриоидный рак тела матки 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. Методом выбора является хирургическое вмешательство в объеме экстирпации матки с придатками с тазовой и поясничной лимфодиссекцией на I этапе 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. Адъювантное лечение эндометриоидного РТМ II стадии представлено в табл. 7.

Таблица 7. Адъювантное лечение эндометриоидного РТМ II стадии (консенсус ESGO, ESMO, ESTRO, 2016 г.)

Риск	Лимфодиссекция выполнена, метастазов в лимфатических узлах нет	Лимфодиссекция не выполнена
Низкая степень злокачественности (G1 и G2), нет опухолевых эмболов	Брахитерапия	Дистанционная ЛТ малого таза ± брахитерапия
Высокая степень злокачественности (G3), опухолевые эмболы	Дистанционная ЛТ малого таза ± брахитерапия	Дистанционная ЛТ малого таза ± брахитерапия

3.1.1.3. Эндометриоидный рак тела матки III–IV стадий

План лечения определяется индивидуально. Лечение, как правило, начинают с операции. Она позволяет уточнить распространение опухоли и выполнить циторедукцию. Операция на первом этапе обязательна, если при обследовании выявляется объемное образование в области придатков матки. Тазовая и поясничная лимфодиссекция показана при III стадии, выявлении макроскопически увеличенных регионарных лимфатических узлов, а также при IV стадии, если выполнена полная циторедукция. Удаление макрочелюстей метастазов в лимфатических узлах повышает выживаемость больных РТМ. При распространенном РТМ следует стремиться к выполнению полной циторедукции, поскольку она статистически значительно улучшает результаты лечения. Тактика лечения РТМ IIIB стадии определяется индивидуально. По возможности на первом этапе проводят хирургическое лечение. Если операция невозможна, назначают ХТ или ЛТ. В редких случаях при РТМ IV стадии в отсутствие отдаленных метастазов возможна экзентерация малого таза. При РТМ III–IV стадий после циторедуктивных операций целесообразно проведение ХТ. По показаниям проводят ЛТ. ХТ рекомендуется начинать не позднее 4 недель с момента операции.

3.1.1.4. Неэндометриоидный рак тела матки

Неэндометриоидный РТМ (серозный, светлоклеточный рак, смешанная аденокарцинома, недифференцированный рак, карциносаркома) имеет неблагоприятный прогноз. Исключение составляет муцинозный рак, который в подавляющем большинстве случаев

является высокодифференцированным, а по клиническому течению и тактике лечения сходен с высокодифференцированным эндометриоидным РТМ. Хирургическое лечение включает в себя экстирпацию матки с придатками, тазовую и поясничную лимфодиссекцию. Большой сальник удаляют только при серозном РТМ. Имеются данные о том, что лимфодиссекция при карциносаркоме матки не только позволяет уточнить стадию, но и повышает выживаемость больных. При серозном и светлоклеточном РТМ IA стадии (при условии выполнения тазовой и поясничной лимфодиссекции) в отсутствие опухолевых эмболов в лимфатических щелях возможна брахитерапия. Во всех остальных случаях показана ХТ.

3.1.2. Лечение при прогрессировании рака тела матки

Тактика лечения зависит от локализации и срока прогрессирования, облучения данной зоны в анамнезе, гистологического типа опухоли.

- При рецидиве РТМ в культе влагалища или одиночном метастазе во влагалище без предшествующей ЛТ рекомендуется сочетанная ЛТ или удаление опухоли с последующей сочетанной ЛТ.
- При рецидиве РТМ в культе влагалища после брахитерапии рекомендуется удаление опухоли с последующей дистанционной ЛТ.
- При рецидиве в культе влагалища после сочетанной ЛТ возможно удаление опухоли или проведение внутритканевой ЛТ под контролем методов визуализации; при отсутствии условий для проведения хирургического лечения и ЛТ возможна ХТ.
- Следует помнить о низкой эффективности системного лекарственного лечения при прогрессировании в зоне облучения.
- При регионарных метастазах РТМ рекомендуется ЛТ или лимфаденэктомия с последующей ЛТ. Возможно дополнительное системное лекарственное лечение.
- При солитарных поздних отдаленных метастазах РТМ рекомендуется рассмотреть возможность хирургического лечения.
- При отдаленных метастазах высокодифференцированного РТМ, а также при небольших отдаленных не висцеральных 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.
- Во 2-й линии лечения эндометриоидного РТМ целесообразно назначение иммунотерапии. В связи с этим при прогрессировании эндометриоидного РТМ целесообразно определять микросателлитную нестабильность (MSI) или дефекты системы репарации (dMMR) в опухолевых клетках. Для этого применяют ИГХ метод, при невозможности — ПЦР.
- При серозном РТМ целесообразно определять экспрессию HER2, поскольку при HER2-позитивных опухолях возможно назначение трастузумаба в комбинации с ХТ.
- При дальнейшем прогрессировании показана паллиативная помощь или включение в клинические испытания новых цитостатиков или таргетных препаратов.

3.1.3. Режимы химиотерапии, рекомендуемые при раке тела матки

Доказаны преимущества комбинированных режимов ХТ (табл. 8). Монохимиотерапия менее эффективна. Адьювантная ГТ не продемонстрировала свою эффективность и не рекомендуется. При прогрессировании РТМ проводят 6 циклов ХТ либо лечат до прогрессирования или непереносимой токсичности. При прогрессировании высокодифференцированной эндометриоидной аденокарциномы при малых объемах опухоли и индолентном течении возможна ГТ. При позднем рецидиве (более 6 мес. от окончания первичного лечения) возможно повторение 1-й линии ХТ. Если больной ранее проводилась дистанционная ЛТ, дозы паклитаксела, ифосфамида и гемцитабина как в монорежиме, так и в комбинациях рекомендуется редуцировать на 20 %.

Таблица 8. Рекомендуемые режимы лекарственной терапии рака тела матки

Показания	Режим
Адьювантная ХТ	1. Паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день и карбоплатин АUC 5–6 в/в в 1-й день каждые 3 нед. 2. Паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день и цисплатин 60–75 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед. 3. Доксорубин 50–60 мг/м² в/в в 1-й день и цисплатин 50–75 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед.
Лекарственное лечение 1-й линии при прогрессировании	1. Паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день и карбоплатин АUC 5–6 в/в в 1-й день каждые 3 нед. 2. Паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день и цисплатин 60–75 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед. 3. Доксорубин 50–60 мг/м² в/в в 1-й день и карбоплатин АUC 5–6 в/в в 1-й день каждые 3 недели 4. Доксорубин 50–60 мг/м² в/в в 1-й день и цисплатин 60–75 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед. 6. Ифосфамид 1600 мг/м² в/в в 1–3-й дни 1–2-часовая инфузия (+ месна из расчета 100% от дозы ифосфамида в/в одновременно с ним в 1–3-й дни) и паклитаксел 135–175 мг/м² в/в в 3-й день каждые 3 нед. при поддержке Г-КСФ (возможно применение при карциносаркомах матки) 7. Цисплатин 20 мг/м² в/в в 1–5-й дни и ифосфамид 1500 мг/м² в/в в 1–5-й дни в/в 1-часовая инфузия (+ месна из расчета 100% от дозы ифосфамида в/в одновременно с ним в 1–5-й дни каждые 3 нед. при поддержке Г-КСФ (возможно применение при карциносаркомах матки) 8. Паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день, карбоплатин АUC 5–6 в/в в 1-й день каждые 3 нед. и трастузумаб 6 мг/кг (1-е введение—8 мг/кг) в/в каждые 3 нед. (для больных с HER2-позитивным серозным раком эндометрия)
ГТ рекомендовано в качестве первой линии или для лечения рецидива при высокодифференцированной эндометриоидной аденокарциноме, малых объемах опухоли и индолентном течении	1. Медроксипрогестерона ацетат 200–500 мг/сут. внутрь 2. Мегестрола ацетат 160 мг/сут. внутрь 3. Тамоксифен 20 мг внутрь 2 раза в сутки 4. Летрозол 2,5 мг/сут. внутрь 5. Анастрозол 1 мг/сут. внутрь 6. Эксеместан 25 мг/сут. внутрь

Показания	Режим
Лекарственное лечение 2-й линии	1. Пембролизумаб 200 мг в/в каждые 3 нед. или 400 мг в/в каждые 6 нед. (при высокой MSI или наличии dMMR в опухоли) 2. Пембролизумаб 200 мг в/в каждые 3 нед. или 400 мг в/в каждые 6 нед. и ленаватиниб 20 мг 1 раз в сутки внутрь ежедневно (при отсутствии MSI/dMMR в опухоли) 3. Цисплатин 60 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед. 4. Карбоплатин AUC 5 в/в в 1-й день каждые 3 нед. 5. Ифосфамид 1200 мг/м² в/в в 1–3-й дни каждые 3 нед. 1–2-часовая инфузия (+ месна из расчета 100% от дозы ифосфамида в/в одновременно с ним в 1–3-й дни) 6. Топотекан 1,0–1,25 мг/м² в/в в 1–5-й дни каждые 3 нед. 7. Паклитаксел 135 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед. или 60–80 мг/м² в/в в 1, 8 и 15-й дни каждые 3 нед. 8. Оксалиплатин 130 мг/м² в/в каждые 3 нед. 9. Пегилированный липосомальный доксорубин 40–50 мг/м² в/в каждые 4 нед. 10. Доксорубин 50 мг/м² в/в каждые 3 нед. 11. Доцетаксел 75 мг/м² в/в каждые 3 нед. 12. Бевацизумаб 7,5–15 мг/кг в/в каждые 3 нед.

3.2. Саркомы матки

3.2.1. Первичное лечение сарком матки

3.2.1.1. Лейомиосаркома матки

При лейомиосаркоме матки выполняют экстирпацию матки с придатками. У молодых больных лейомиосаркомой матки ранних стадий возможно сохранение яичников, т. к. это не влияет на выживаемость. Удаление тазовых и поясничных лимфатических узлов нецелесообразно, т. к. их поражение наблюдается менее чем в 3 %. При лейомиосаркоме матки ЛТ не показана. Аджьювантная ХТ назначается в следующих случаях:

- при I стадии возможно наблюдение, ХТ возможна при G3;
- при II–IV стадиях возможна ХТ;
- при IV стадии или неоперабельном процессе показана ХТ.

3.2.1.2. Эндометриальная стромальная и недифференцированная саркома матки

Прогноз при эндометриальной стромальной саркоме матки низкой степени злокачественности относительно благоприятный. Показаны экстирпация матки с придатками и удаление макроскопически определяемых опухолей. Эндометриальная стромальная саркома матки низкой степени злокачественности — гормонально-зависимая опухоль. При I стадии болезни метастазы в яичниках наблюдаются крайне редко. Сохранение яичников в этом случае повышает риск рецидива, но не влияет на общую выживаемость, поэтому у молодых больных сохранение яичников может обсуждаться с крайней осторожностью. Тазовая и поясничная лимфодиссекция может быть целесообразна, но метастазы в лимфоузлах, по-видимому, не влияют на общую выживаемость. С учетом высокой экспрессии РЭ и РП и эффективности ГТ при диссеминированной эндометриальной стромальной саркоме

низкой степени злокачественности обсуждается вопрос о назначении адъювантной ГТ. В отсутствие ответа на ГТ при диссеминированной эндометриальной стромальной саркоме низкой степени злокачественности возможно проведение ХТ.

Эндометриальная стромальная саркома матки высокой степени злокачественности и недифференцированная саркома матки — крайне агрессивные опухоли со склонностью к быстрому гематогенному метастазированию. Выполняют экстирпацию матки с придатками. С учетом крайне неблагоприятного прогноза роль лимфодиссекции и циторедуктивных операций сомнительна. Адъювантная ХТ показана независимо от размеров и распространенности первичной опухоли. ЛТ не показана.

3.2.2. Лечение прогрессирования сарком матки

При одиночных метастазах проводят ХТ, при наличии эффекта на втором этапе возможно хирургическое лечение. Возможно также хирургическое лечение с последующей ХТ. При диссеминированном процессе показана ХТ или симптоматическое лечение.

3.2.3. Лекарственное лечение сарком матки

ХТ рекомендуется при лейомиосаркоме, эндометриальной стромальной саркоме матки высокой степени злокачественности и недифференцированной саркоме матки всех стадий. При лейомиосаркоме матки I стадии возможно наблюдение. Режимы выбора адъювантной терапии сарком матки являются 6 курсов монотерапии доксорубицином или комбинации гемцитабина и доцетаксела. При диссеминированной стромальной саркоме матки низкой степени злокачественности и гормонопозитивной лейомиосаркоме матки возможно назначение ГТ. При диссеминированной лейомиосаркоме матки системное лечение начинают с ХТ, а затем переходят к ГТ. При диссеминированной стромальной саркоме матки низкой степени злокачественности, напротив, начинают с ГТ, при дальнейшем прогрессировании проводят ХТ. Тамоксифен при саркомах матки противопоказан.

При прогрессировании лейомиосаркомы, эндометриальной стромальной саркомы матки высокой степени злокачественности и недифференцированной саркомы матки рекомендована как монокимиотерапия, так и не использованные ранее режимы 1-й линии.

Редкие саркомы матки лечат так же, как соответствующие саркомы мягких тканей.

Режимы лекарственной терапии сарком матки представлены в табл. 9 и 10.

Таблица 9. Рекомендуемые режимы лекарственной терапии сарком матки

Показания	Режим
Адьювантная ХТ (6 циклов)	Доксорубин 60–75 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед. ¹ или Гемцитабин 900 мг/м ² в/в в 90-минутная инфузия в 1-й и 8-й дни и доцетаксел 100 мг/м ² в/в в 8-й день каждые 3 нед. (+ Г-КСФ п/к в 9–15-й дни или до восстановления уровня нейтрофилов) ^{2,3}
Диссеминированные опухоли (6 циклов или до прогрессирования)	Гемцитабин 900 мг/м ² в/в в 90-минутная инфузия в 1-й и 8-й дни и доцетаксел 100 мг/м ² в/в в 8-й день каждые 3 нед. (+ Г-КСФ п/к в 9–15-й дни или до восстановления уровня нейтрофилов) ^{2,3} Доксорубин 30 мг/м ² в/в в 1–3-й дни каждые 3 нед. или 60–75 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед. ¹ Доксорубин 60 мг/м ² , дакарбазин 750 мг/м ² , растворенный вместе с доксорубином, в/в 96-часовая инфузия каждые 3 нед. ⁴ Доксорубин 90 мг/м ² , дакарбазин 900 мг/м ² , растворенный вместе с доксорубином, в/в 96-часовая инфузия каждые 4 нед. (+ Г-КСФ п/к в 5–13-й дни или до восстановления уровня нейтрофилов) ^{2,5} Доксорубин 75 мг/м ² в/в 72-часовая инфузия и ифосфамид 2,5 г/м ² /сут. в/в 3-часовая инфузия в 1–4-й дни (+ месна 100% от дозы ифосфамида в/в каждый день одновременно с ним) каждые 3 нед. (Г-КСФ п/к в 5–15-й дни или до восстановления числа нейтрофилов) (режим применяется при эндометриальной стромальной саркоме матки высокой степени злокачественности и недифференцированной саркоме матки) ²
Лекарственное лечение 2-й линии	Дакарбазин 1200 мг/м ² в/в каждые 3 нед. (всего 8 курсов) Гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1, 8 и 15-й дни каждые 4 нед. Эпирубицин 75 мг/м ² в/в каждые 3 нед. Ифосфамид 1500 мг/м ² в/в в 1–5-й дни (+ месна из расчета 100% от дозы ифосфамида в/в одновременно с ним в 1-й день) каждые 4 нед. Пазопаниб 800 мг/сут. внутрь ⁶ Трабектедин 1,5 мг/м ² в/в в 24-часовая инфузия каждые 3 нед. (для назначения при лейомиосаркоме матки ранее должны применяться антрациклины) Эрибулин 1,4 мг/м ² в/в каждые 3 нед. ⁶ Винорелбин 30 мг/м ² в/в в 1 и 8-й дни каждые 3 нед. Доцетаксел 36 мг/м ² в/в в 1, 8 и 15-й дни каждые 4 нед.

¹ Возможна при ECOG -2.² Можно использовать пролонгированные формы Г-КСФ.³ Для пациенток, уже получавших ХТ, проводится редукция дозы гемцитабина до 675 мг/м² в 1-й и 8-й дни и доцетаксела до 75 мг/м² в 8-й день. Лечение проводится с поддержкой Г-КСФ.⁴ Режим изучался при лейомиосаркоме матки.⁵ Режим изучался при лейомиосаркоме мягких тканей. Существует мнение о том, что лейомиосаркому матки следует лечить так же, как саркомы мягких тканей.⁶ Пазопаниб и эрибулин применяют при прогрессировании на цитостатической терапии.

Таблица 10. Рекомендуемые режимы гормонотерапии сарком матки

Показания	Режим
ГТ 1-й линии	Мегестрола ацетат 160 мг внутрь 2 раза в сутки Медروхспирогестерона ацетат 200–500 мг внутрь 1 раз в сутки
ГТ 2-й линии	Летрозол 2,5 мг/сут внутрь ежедневно Анастрозол 1 мг/сут внутрь ежедневно Эксеместан 25 мг/сут внутрь ежедневно
ГТ 3-й линии	Гозерелин 3,6 мг в/м 1 раз в 28 дней Бусерелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней Лейпрорелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней

3.3. Принципы проведения лучевой терапии

- ЛТ применяется только при эпителиальных и смешанных опухолях матки.
- Предусматривается дистанционная ЛТ и/или брахитерапия. Применяется конформная ЛТ с предварительной КТ- или МРТ-топометрией. Учитываются все принципы конформной ЛТ при планировании объема облучения на область малого таза и зон регионарного метастазирования с включением парааортальной области или без нее. Брахитерапия включает в себя как облучение матки при отсутствии хирургического этапа лечения, так и облучение культи влагалища в послеоперационном периоде.
- В планируемый объем облучения рекомендуется включать непосредственно первичную опухоль (при отсутствии хирургического этапа лечения), общие, наружные и внутренние подвздошные лимфатические узлы, параметральную область, верхнюю треть влагалища/паравагинальную область и пресакральные лимфатические узлы (в случаях инвазии опухоли в шейку матки). Расширенные поля облучения по показаниям должны включать объем малого таза, область всех групп подвздошных и парааортальных лимфатических узлов. Верхняя граница поля зависит от клинической ситуации, но должна быть на 1–2 см выше уровня почечных сосудов.
- Органы риска (мочевой пузырь, петли кишечника) могут меняться в объеме в зависимости от степени их наполнения при подготовке к КТ/МРТ-топометрии, особенно у больных после гистерэктомии. Интегрированный целевой объем (ITV), который включает в себя диапазон движения и деформации органов, считается клиническим целевым объемом (CTV) и должен быть полностью включен в планируемый объем лечения (PTV).
- Предписанные дозы дистанционной ЛТ: суммарная доза достигает 46–50 Гр в режиме фракционирования 2 Гр, 5 раз в неделю (фракционирование, принятое в России). Послеоперационная конформная ЛТ с использованием технологии IMRT после хирургического этапа лечения является предпочтительной технологией. Отмечены низкие показатели токсичности при высоком локальном контроле.
- Предписанные дозы брахитерапии: сроки проведения послеоперационного облучения культи влагалища зависят от ее заживления, предпочтительно проводить через 6–8 недель, но не позже 12 недель после операции. При планировании после-

операционной брахитерапии рекомендуется облучать не более верхних 2/3 влагалища на глубину 0,5 см от слизистой. В случаях лимфоваскулярной инвазии или положительных краев резекции облучаемая длина культи влагалища может быть увеличена.

- В России принято использовать радиоактивные источники ^{60}Co и ^{192}Ir .
- Дозы адьювантной ЛТ зависят от применяемой дистанционной ЛТ. При проведении самостоятельной брахитерапии назначают 3 фракции по 7 Гр или 5 фракций по 6 Гр или 4 фракции по 5,5 Гр. Режим 7 Гр $\times$ 3 фракции является наиболее часто применяемым в клинической практике. Использование меньших доз за фракцию может рассматриваться как вариант дополнительного снижения токсичности в отдельных случаях. При проведении дистанционной ЛТ с последующей брахитерапией обычно рекомендуют 2–3 фракции по 4–6 Гр.
- При противопоказаниях к хирургическому лечению проводится самостоятельная сочетанная ЛТ или самостоятельная брахитерапия в зависимости от риска прогрессирования. Суммарные дозы облучения зависят от клинической ситуации. При имеющихся технических возможностях предпочтение отдается технологиям с контролем визуализации. При самостоятельной брахитерапии дозы должны достигать 48 Гр (EQD2) на область тела, шейки матки и верхней трети (1–2 см) влагалища, при сочетанной ЛТ увеличиваются до 65 Гр (EQD2). При использовании МРТ суммарная доза на GTV может быть увеличена до ≥ 80 Гр (EQD2).
- Возможности проведения паллиативной ЛТ определяются распространенностью опухолевого процесса и общим состоянием больной. Суммарные дозы могут достигать 40–50 Гр.
- При рецидиве РТМ в культе влагалища или наличии метастаза во влагалище как единственного проявления заболевания рекомендовано проведение внутритканевой ЛТ. Суммарная доза планируется с учетом ранее проведенного лечения на планируемый объем опухолевого образования и может достигать 30–50 Гр (EQD2) (внутритканевая ЛТ проводится в крупных клиниках, имеющих опыт такого лечения).

4. ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- Физикальное обследование, в том числе гинекологический осмотр — каждые 3 мес. течение 2 лет, затем — каждые 6 мес. в течение еще 3 лет.
- УЗИ органов малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства — каждые 3 мес. в течение 2 лет, затем — каждые 6 мес. в течение еще 3 лет.
- Рентгенография органов грудной клетки — 1 раз в год.
- Цитологическое исследование мазков со слизистой культи — по показаниям.
- МРТ и КТ — по показаниям.

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-15

Цитирование: Мещерякова Л.А., Карселадзе А.И., Кузнецов В.В., Мещеряков А.А., Чекалова М.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных трофобластических опухолей. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11).15

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКИХ ОПУХОЛЕЙ

Коллектив авторов: Мещерякова Л.А., Карселадзе А.И., Кузнецов В.В., Мещеряков А.А., Чекалова М.А.

Ключевые слова: трофобластическая болезнь, злокачественные трофобластические опухоли, пузырный занос, персистирующие трофобластические опухоли, хориокарцинома, трофобластическая опухоль плацентарного ложа, β -ХГЧ, плацентарный лактоген

Злокачественные трофобластические опухоли (ЗТО) — уникальные опухоли человека, возникновение которых всегда ассоциировано с беременностью. ЗТО могут возникнуть как во время беременности, так и после ее завершения независимо от срока окончания беременности и ее исхода. Наиболее частым предшественником ЗТО является пузырный занос, в два раза реже — искусственный и самопроизвольный аборт, затем — роды и эктопическая беременность. ЗТО поражают женщин преимущественно репродуктивного возраста, обладают очень высокой злокачественностью, быстрым отдаленным метастазированием и высокой чувствительностью к ХТ. Главным условием излечения абсолютного большинства больных ЗТО и сохранения у них репродуктивной функции является лечение в соответствии с современными стандартами в условиях высокопрофессионального медицинского учреждения, обладающего всеми диагностическими и терапевтическими возможностями и, главное — успешным опытом лечения ЗТО.

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Для определения стадии ЗТО используется классификация ТМ (табл. 1) и объединенная классификация ВОЗ и FIGO (табл. 2), на основании которой планируется лечение.

Таблица 1. Классификация трофобластических опухолей по ТМ

ТМ	FIGO	Локализация опухоли
Tx		Первичная опухоль не может быть оценена
T0		Первичная опухоль не определяется
T1	I	Опухоль в пределах матки

ТМ	FIGO	Локализация опухоли
T2	II	Опухоль распространяется на другие половые структуры: влагалище, яичник, широкую связку матки, фаллопиеву трубу путем метастазирования или непосредственной инвазии
M1a	III	Метастазы в легком (легких)
M1b	IV	Другие отдаленные метастазы

Таблица 2. Классификация трофобластических опухолей (FIGO, 2003 г. и объединенная классификация FIGO и ВОЗ, 2000 г.)

Стадия	Локализация новообразования			
I	Болезнь ограничена маткой			
II	Новообразование распространяется за пределы матки, но ограничено половыми органами (придатки, широкая связка матки, влагалище)			
III	Метастазы в легких в сочетании или без поражения половых органов			
IV	Другие метастазы			
Определение риска развития резистентности к лекарственной терапии				
Параметры	Количество баллов			
	0	1	2	4
Возраст (в годах)	< 40 лет	> 40 лет	–	–
Исход пред- шествующей беременности	Пузырный занос	Аборт	Роды	
Интервал между окончанием предыдущей беременности и началом ХТ	< 4 мес.	4–6 мес.	7–12 мес.	> 12 мес.
Уровень β-ХГЧ	< 10 ³ МЕ/л ¹	10 ³ –10 ⁴ МЕ/л	10 ⁴ –10 ⁵ МЕ/л	> 10 ⁵ МЕ/л
Наибольший размер опухоли, включая опухоль матки	< 3 см	3–5 см	> 5 см	
Локализация метастазов	Легкие	Селезенка, почка	Органы ЖКТ	Печень, головной мозг
Количество метастазов		1–4	5–8	> 8
Предыдущая ХТ			Один препарат	Два или более препаратов

¹ Низкий уровень β-ХГЧ может быть при трофобластической опухоли на месте плаценты

Выделяют следующие гистологические варианты трофобластической болезни (FIGO, 2003 г.):

- пузырьный занос (9100/0)
 - полный пузырьный занос (9103/0)
 - частичный пузырьный занос (9103/0)
- инвазивный пузырьный занос (9100/1)
- метастатический пузырьный занос (9100/1)
- хориокарцинома (9100/3)
- трофобластическая опухоль плацентарного ложа (9104/1)
- эпителиоидная трофобластическая опухоль (9105/3).

2. ДИАГНОСТИКА

Первым этапом в диагностике ЗТО является выявление жалоб, изучение акушерского анамнеза, оценка общего состояния больной и гинекологический осмотр.

2.1. Жалобы

Большинство женщин репродуктивного возраста предъявляют жалобы на нарушение менструального цикла (аменорею, ациклические кровяные выделения, олигоменорею, маточные кровотечения различной интенсивности и продолжительности). Более редкими являются жалобы на боли внизу живота, в грудной клетке, кашель, кровохарканье, головную боль, различные проявления токсикоза беременных, возможны явления тиреотоксикоза. В отдельных случаях пациентки самостоятельно обнаруживают метастазы во влагалище или опухоль в малом тазу, пальпируемую через переднюю брюшную стенку. Особое внимание следует уделить жалобам на рецидивирующие маточные кровотечения после родов, аборта, эктопической беременности.

2.2. Акушерский анамнез

Наиболее часто болезнь возникает у женщин репродуктивного возраста, хотя может развиваться и у пациенток в перименопаузе. В анамнезе обязательно имеет место беременность, в том числе и эктопическая, завершенная родами, аборт (искусственным или самопроизвольным). Трофобластическая опухоль может возникнуть и в период развивающейся беременности, но чаще развивается после перенесенного пузырьного заноса.

2.3. Физикальное обследование

- Гинекологический осмотр, забор цитологического материала с экто- и эндоцервикса: при гинекологическом осмотре можно обнаружить увеличение размеров матки, не соответствующее сроку беременности или дню после родов, а также размягчение шейки матки. Кроме этого, можно пальпировать опухолевые образования в стенке матки, в малом тазу, во влагалище (чаще выявляются при осмотре в зеркалах). Пато-

гномоничным признаком развития трофобластической болезни является наличие у больной текалютеиновых кист, часто очень больших размеров. В связи с этим существует риск перекручивания ножки кисты либо нарушения целостности стенки кисты с развитием клинической картины «острого живота»; следует обратить внимание на важность бережного осмотра больной с большими размерами матки, большими опухолевыми образованиями в матке, параметриях, стенках влагалища, с влагалищным кровотечением, тека-лютеиновыми кистами. Гинекологический осмотр в таких ситуациях должен ограничиваться наружным осмотром в зеркалах, т. к. тщательное двуручное исследование может спровоцировать разрушение обильно васкуляризованной опухоли и кровотечение, как наружное, так и внутреннее.

- Пальпация живота, аускультация легких.
- Оценка общих проявлений болезни: такие симптомы как слабость, головокружение, бледность кожных покровов, тахикардия, кашель, кровохарканье, одышка, головная боль, боли в животе могут иметь место при значительном распространении опухоли и длительном течении болезни и, как правило, отсутствуют на ранних стадиях.
- При наличии жалоб со стороны ЦНС (нарушение зрения, головная боль, головокружение, эпизоды потери сознания и др.) показана консультация окулиста и невролога (нейрохирурга).

2.4. Лабораторная диагностика

- Определение β -ХГЧ в сыворотке является ключевым в диагностике ЗТО: чувствительность этого теста при трофобластической болезни близка к 100%; наличие у больной репродуктивного возраста нарушений менструального цикла и беременности в анамнезе всегда требует исключения трофобластической болезни с помощью определения уровня β -ХГЧ в сыворотке крови. Увеличение или постоянный уровень (плато) концентрации β -ХГЧ в трех последовательных анализах крови, сданных с интервалом 7 дней в течение 2 нед. (1-й, 7-й и 14-й дни), свидетельствует о развитии ЗТО;
- плацентарный лактоген является вторым обязательно исследуемым маркером, уровень которого может повышаться при трофобластической опухоли плацентарного ложа.

2.5. Морфологическое исследование

Морфологическое исследование является важной составляющей диагностического поиска. Исследованию подвергаются удаленные при выскабливании полости матки ткани, а также материал, полученный в результате предшествующих хирургических вмешательств. ИГХ исследование удаленных тканей имеет большое диагностическое значение при резистентности опухоли, рецидивах и редких формах ЗТО.

Морфологическое подтверждение диагноза при ЗТО не является обязательным: не следует добиваться получения диагностического материала путем повторных выскабливаний матки, т. к. это может привести к перфорации органа. Доказано, что каждое дополнительное выскабливание матки ухудшает течение болезни.

2.6. Инструментальная диагностика

- УЗИ органов брюшной полости и малого таза, забрюшинного пространства должно выполняться в день обращения пациентки.
- R-логическое исследование органов грудной полости должно выполняться в день обращения пациентки.
- КТ органов грудной полости показана:
 - при уровне β -ХГЧ $>10\,000$ МЕ/мл;
 - при выявлении очагового поражения легочной ткани по данным R-логического исследования легких (для уточнения количества, размеров и локализации очагов);
 - при высоком уровне β -ХГЧ и отсутствии каких-либо проявлений болезни.
- МРТ головного мозга с контрастированием выполняется больным с метастазами в легких и/или других органах.
- ПЭТ/КТ выполняется при резистентных диссеминированных опухолях и рецидивах ЗТО.

2.7. Критерии диагноза

Критериями диагноза «трофобластическая неоплазия» или «ЗТО», согласно рекомендациям ВОЗ и FIGO 2000 г., являются:

- увеличение или постоянный уровень (плато) концентрации β -ХГЧ в трех последовательных анализах крови, сданных с интервалом 7 дней в течение 2 нед. (в 1-й, 7-й и 14-й дни) после удаления пузырного заноса;
- повышенный уровень β -ХГ через ≥ 6 мес. после удаления пузырного заноса;
- гистологическая верификация ЗТО: хориокарцинома, опухоль плацентарного ложа, эпителиоидная трофобластическая опухоль.

3. ЛЕЧЕНИЕ

Лечение больных ЗТО должно быть начато в кратчайшие сроки: время обследования и начала лечения в специализированных отделениях по лечению ЗТО не должно превышать 48 часов. Отсрочка лечения может значительно ухудшить течение и прогноз болезни, особенно при диссеминированных формах опухолей.

3.1. Лекарственное лечение

3.1.1. Планирование лечения злокачественных трофобластических опухолей

Основным методом лечения ЗТО является противоопухолевая лекарственная терапия. Стандартная ХТ позволяет достичь полного выздоровления у абсолютного большинства больных без применения дополнительных методов лечения. Успех ХТ определяется соблюдением ряда важных условий:

- Лечение следует проводить только в специализированной клинике, располагающей современными возможностями диагностики и опытом успешного лечения этой категории больных.
- При отсутствии у клинициста опыта лечения ЗТО следует незамедлительно обратиться в экспертное медицинское учреждение (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России), это позволит сохранить женщине жизнь и репродуктивное здоровье.
- Лечение должно начинаться со стандартной ХТ I линии (табл. 3), режим которой определяется принадлежностью пациентки к одной из групп риска развития резистентности опухоли; группа риска определяется по шкале FIGO (2000 г.) с учетом результатов обследования (табл. 2):
 - ≤ 6 баллов соответствуют низкому риску;
 - ≥ 7 баллов соответствуют высокому риску.
- Пациенткам, получавшим ранее нестандартные режимы ХТ, после определения группы риска следует начать стандартную ХТ.
- Кровотечение из опухоли не является противопоказанием к началу ХТ, которую необходимо проводить одновременно с интенсивной гемостатической терапией.
- Неконтролируемое маточное кровотечение может быть купировано с помощью селективной эмболизации маточных артерий.

Больным с верифицированными редкими трофобластическими опухолями (трофобластическая опухоль плацентарного ложа, эпителиоидная трофобластическая опухоль) лечение следует проводить без учета суммы баллов по шкале режимом ЕМА-ЕР (табл. 4) и только в условиях экспертной клиники.

Таблица 3. Рекомендуемые режимы химиотерапии I линии злокачественных трофобластических опухолей¹

Низкий риск	Высокий риск
Mtx/FA: метотрексат 50 мг в/м в 1-й, 3-й, 5-й, 7-й дни кальция фолинат 6 мг в/м во 2-й, 4-й, 6-й, 8-й дни, через 30 часов после введения метотрексата; повторные курсы — с 15-го дня от начала предыдущего курса	ЕМА-СО: этопозид 100 мг/м ² в/в в 1-й и 2-й дни, дактиномицин 500 мкг в/в в 1-й и 2-й дни, метотрексат 100 мг/м ² в/в струйно с последующей 12-часовой инфузией в дозе 200 мг/м ² в 1-й день, кальция фолинат 15 мг в/м через 24 часа от начала введения метотрексата, затем — каждые 12 часов, всего—4 дозы, циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 8-й день, винкристин 1 мг/м ² в/в струйно в 8-й день; повторные курсы — с 15-го дня от начала предыдущего курса

¹ Лечение проводится до нормализации уровня β -ХГЧ, затем — дополнительно 3 консолидирующих курса в аналогичном режиме (для больных с IV стадией — 4 курса)

3.1.2. Контроль эффективности и продолжительность ХТ

Оценка клинического эффекта производится по уровню β -ХГЧ, который должен определяться:

- в группе низкого риска — в 0-й (до начала лечения) и 14-й дни, далее — перед началом каждого курса ХТ;
- в группе высокого риска — в 0-й (до начала лечения), 7-й и 14-й дни, т. е. еженедельно.

Об эффективности лечения свидетельствует прогрессивное снижение уровня β -ХГЧ. Лечение проводится до нормализации уровня маркера, после чего проводятся 3 курса консолидирующей ХТ (для больных с IV стадией — 4 курса) с использованием этого же режима. Лечение может быть прекращено раньше при появлении признаков резистентности, к которым относятся:

- увеличение уровня β -ХГЧ во время или по окончании ХТ (в ближайшие 6 мес.), зафиксированное в трех последовательных анализах крови, сданных в течение 10 дней;
- стабильный уровень (плато) или снижение уровня β -ХГЧ менее чем на 10%, зафиксированное в трех последовательных анализах крови, сданных в течение 10 дней.

3.1.3. Тактика при формировании резистентности опухоли.

Прогноз при резистентности к ХТ I линии определяется эффективностью ХТ II линии, в связи с этим обследование и лечение больных этой категории должно проводиться только в специализированной клинике, имеющей соответствующий опыт. Для планирования лечения необходимо повторное обследование в соответствии с алгоритмом с последующим определением категории риска. В группе исходно низкого риска проводится пересчет суммы баллов по шкале FIGO (2000 г.) с учетом результатов обследования (табл. 2):

- ≤ 6 баллов соответствуют низкому риску; в этой группе проводится ХТ II линии в режиме дактиномицин в 1–5-й дни (табл. 4);
- ≥ 7 баллов соответствуют высокому риску; в этой группе в качестве ХТ II линии назначается режим EMA-CO (табл. 4).

Проведение ХТ II линии в группе больных с высоким риском требует соответствующей квалификации персонала и должно проводиться только в специализированной клинике, имеющей соответствующий опыт. Необходимо незамедлительно обратиться очно либо с помощью телемедицины в экспертное медицинское учреждение (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России). В табл. 4 представлены рекомендуемые режимы химиотерапии II линии для резистентных ЗТО.

Таблица 4. Рекомендуемые режимы химиотерапии II линии при резистентных злокачественных трофобластических опухолях¹

Низкий риск резистентности	Высокий риск резистентности
Дактиномицин 500 мкг в/в струйно с 1-го по 5-й дни (с противорвотной терапией). Повторные курсы — с 15-го дня от начала предыдущего курса	ЕМА-ЕР³: • этопозид 100 мг/м² в/в в 1-й, 2-й и 8-й дни; • дактиномицин 500 мкг в/в в 1-й и 2-й дни; • метотрексат 100 мг/м² в/в струйно с последующей 12-часовой инфузией в дозе 1000 мг/м², в 1-й день; • кальция фолинат 30 мг в/м через 24 часа от начала введения метотрексата, затем — каждые 12 часов, всего 8 доз; • цисплатин 60–100 мг/м² в/в в 8-й день. Повторные курсы — с 15-го дня от начала предыдущего курса
ЕМА-СО (табл. 3) ²	ТР/ТЕ: 1 день: • дексаметазон 20 мг в/м или внутрь за 12 и 6 часов до введения паклитаксела; • кальция фолинат 50 мг в/в струйно медленно за 30 мин. до введения паклитаксела; • циметидин 50 мг в/в струйно медленно за 30 мин. до введения паклитаксела; • паклитаксел 135 мг/м² в/в капельно в 400 мл физ. р-ра в течение 3 часов; • маннитол 10% 500 мл (50 г) в/в в течение 1 часа; • цисплатин 60 мг/м² в/в капельно в 800 мл физ. р-ра в течение 3 часов; • постгидратация — 1200 мл физ. р-ра, 20 ммоль KCl, 1 г MgSO₄ в течение 2 часов. 15 день: • дексаметазон 20 мг в/м или внутрь за 12 и 6 часов до введения паклитаксела; • дифенгидрамин 50 мг в/в струйно медленно за 30 мин. до введения паклитаксела; • циметидин 50 мг в/в струйно медленно за 30 мин. до введения паклитаксела; • паклитаксел 135 мг/м² в/в капельно в 400 мл физ. р-ра в течение 3 часов; • этопозид 150 мг/м² в 800 мл физ. р-ра. Повторные курсы — с 29-го дня от начала предыдущего курса

¹ Лечение проводится до нормализации уровня β -ХГЧ, затем — дополнительно 3 консолидирующих курса в аналогичном режиме (для больных с IV стадией — 4 курса).

² Лечение в 1-й и 2-й дни должно сопровождаться обязательной гидратацией (не менее 2 л физ. р-ра), трансфузией раствора гидрокарбоната натрия и противорвотной терапией.

³ Лечение в 1-й, 2-й и 8-й дни должно сопровождаться обязательной гидратацией (не менее 2 л физ. р-ра), трансфузией раствора гидрокарбоната натрия и противорвотной терапией.

Оценка эффективности в процессе ХТ II линии аналогична таковой для I линии (см. раздел 3.1.2.).

Развитие множественной лекарственной резистентности у больных с высоким риском является крайне неблагоприятным прогностическим фактором. В этом случае следует незамедлительно направить пациентку в экспертный трофобластический центр (ФГБУ

«НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России) для определения дальнейшей тактики лечения. Отсутствие опыта у клиницистов может стать фатальным для больной.

3.1.4. Тактика при выявлении рецидива ЗТО

Основным критерием возникновения рецидива ЗТО является динамическое увеличение сывороточного уровня ХГЧ (в 3-х исследованиях в течение 10–14 дней).

Ранние рецидивы возникают в сроки от 1 до 6 месяцев после окончания консолидирующей ХТ.

Для планирования лечения требуется стандартное обследование пациентки (УЗИ органов малого таза и брюшной полости, КТ грудной полости, у больных с диссеминированным процессом — МРТ головного мозга с контрастом) в кратчайшие сроки.

Следующим этапом производится оценка группы риска для больных исходно низким риском. При сохраняющемся низком риске и отсутствии резистентности при первичном лечении рекомендуется ХТ в режиме дактиномицин в 1–5 дни (табл. 4).

Всем остальным больным с исходно низким риском и рецидивом болезни назначается ХТ в режиме ЕМА-СО (табл. 3).

При раннем рецидиве ЗТО у больных с исходно высоким риском рекомендуется ХТ в режиме ЕМА-ЕР (табл. 4). Резистентность к данному режиму требует экспертного консилиума для определения оптимальной тактики.

Для больных с высоким риском резистентности и поздним рецидивом оптимальным является хирургическое удаление рецидивной опухоли (если опухоль локальна по результатам ПЭТ-КТ) с последующим проведением ХТ. В таких клинических ситуациях всегда требуется экспертный консилиум!

В качестве дополнительного метода лечения при рецидивах ЗТО рекомендуется иммунотерапия: пембролизумаб 200 мг в/в 30-минутная инфузия каждые 3 недели с оценкой динамики по сывороточному уровню β -ХГЧ накануне очередного введения. Лечение проводится до нормализации β -ХГЧ с 4 последующими консолидирующими циклами.

Альтернативой может быть авелумаб 10 мг/кг в/в 60-минутная инфузия каждые 2 недели. Оценка эффекта — по динамическому снижению сывороточного уровня β -ХГЧ накануне очередного цикла. Лечение следует проводить до нормализации β -ХГЧ с дополнительными курсами консолидации — не менее 4 курсов.

3.2. Хирургическое лечение

Показания к хирургическому лечению:

- кровотечение из первичной опухоли или метастаза, угрожающее жизни больной;
- перфорация опухолью стенки матки;
- резистентность первичной опухоли к лекарственной терапии (неэффективность стандартной ХТ I и II линий) при отсутствии отдаленных метастазов;
- резистентность солитарных метастазов опухоли (при отсутствии первичной опухоли и метастазов в других органах) при наличии возможности одномоментного удаления всех резистентных очагов и проведения ХТ после операции;

- локальный рецидив ЗТО (после экспертного консилиума).

Хирургическое лечение при резистентности трофобластической опухоли и рецидивах болезни следует выполнять только в условиях экспертного трофобластического центра.

Оптимальными объемами хирургических вмешательств являются:

- органосохраняющая гистеротомия с иссечением опухоли в пределах здоровых тканей у больных репродуктивного возраста; оптимальный хирургический доступ — лапаротомный;
- резекция пораженного органа с резистентным (рецидивным) метастазом в пределах здоровых тканей (возможно — эндоскопическим путем);
- восстановление целостности матки, ушивание перфорационного отверстия, остановка кровотечения путем перевязки маточных артерий с целью сохранения органа.

3.3. Лучевая терапия

Основным показанием для ЛТ при ЗТО являются метастазы в головном мозге. Оптимальным является дистанционное облучение всего головного мозга, РОД 2 Гр, СОД 30–40 Гр. Поскольку абсолютное большинство больных с метастазами ЗТО в головном мозге излечиваются только с помощью интенсивной ХТ, решение вопроса о необходимости ЛТ должно приниматься только с участием специалиста экспертного трофобластического центра. Стереотаксическая ЛТ резистентных метастазов ЗТО либо рецидивных очагов опухоли выполняется в специализированной клинике после консилиума ведущих специалистов в данной области.

4. ПРОФИЛАКТИКА

Специфической профилактики не существует. Для профилактики рецидивов ЗТО рекомендуется:

- тщательное соблюдение режима ХТ, профилактика осложнений;
- обязательное проведение консолидирующих циклов ХТ после нормализации уровня β -ХГЧ (для больных с I–III стадиями болезни — 3 цикла, для больных с IV стадией — 4 цикла той же ХТ);
- контрацепция после окончания лечения по поводу ЗТО в течение не менее 1 года для больных с I–III стадией, в течение 2 лет — для больных с IV стадией.

5. ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Диспансерному наблюдению подлежат все пациентки. Основным критерием излеченности является стабильно нормальный уровень β -ХГЧ, который необходимо контролировать:

- после удаления пузырного заноса — еженедельно до нормализации, затем — ежемесячно в течение 1 года;
- после окончания лечения по поводу ЗТО:

- первые 3 мес.— 2 раза в мес.;
- первый год — ежемесячно;
- второй год — 1 раз в 2 мес.;
- третий год — 1 раз в 3–4 мес.

Определение сывороточного уровня β -ХГЧ является обязательным у больных, перенесших пузырный занос (независимо от срока давности), в случае выявления у них каких-либо новообразований в легких либо других паренхиматозных органах.

Обязательным является ведение менограммы пациенткой в течение не менее 3-х лет после окончания лечения ЗТО.

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-16

Цитирование: Стряковский Д.Л., Абрамов М.Е., Демидов Л.В., Жукова Н.В., Новик А.В., Орлова К.В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11). 16

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

Коллектив авторов: Стряковский Д.Л., Абрамов М.Е., Демидов Л.В., Жукова Н.В., Новик А.В., Орлова К.В., Проценко С.А., Самойленко И.В., Трофимова О.П., Харкевич Г.Ю., Юрченков А.Н.

Ключевые слова: меланома кожи, мутация в гене BRAF, иммунотерапия, анти-PD1, анти-CTLA4

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

В настоящее время стадирование меланомы кожи (МК) проводится согласно TNM/AJCC (8-е издание Классификации злокачественных опухолей 2017 г.) (табл. 1). В соответствии с требованиями этой классификации для определения стадии должны использоваться следующие критерии:

- для первичной МК — толщина первичной опухоли, наличие или отсутствие ее изъязвления, митотический индекс (количество митозов на 1 мм² при толщине опухоли менее 1 мм)¹;
- для метастазов в регионарных лимфоузлах — количество пораженных лимфоузлов, характер поражения (макро-/микро-), наличие или отсутствие изъязвления первичной опухоли;
- для отдаленных метастазов — их локализация и уровень ЛДГ.

¹ Несмотря на то, что митотический индекс более не является стадиеобразующим признаком, этот показатель по-прежнему играет большую прогностическую роль и его по-прежнему рекомендуется определять для тонких меланом.

Таблица 1. Классификация и определение стадии меланомы кожи TNM/AJCC (8-е издание Классификации злокачественных опухолей 2017 г.)

Первичная опухоль (T)		
Категория T	Толщина, мм	Изъязвление
TX	Оценить первичную опухоль невозможно (например, после удаления кюреткой или в случае регрессии меланомы)	
T0	Признаков первичной опухоли нет	
Tis (меланома <i>in situ</i>)	Не применимо	Не применимо
T1	≤ 1,0 мм	
• T1a	< 0,8 мм	Без изъязвления
• T1b	< 0,8 мм	С изъязвлением
	0,8–1,0 мм	С изъязвлением или без изъязвления
T2	1,01–2,0	a: без изъязвления
		b: с изъязвлением
T3	2,01–4,0	a: без изъязвления
		b: с изъязвлением
T4	> 4,0	a: без изъязвления
		b: с изъязвлением
Регионарные лимфоузлы (N)		
Категория N	Количество пораженных лимфатических узлов	Наличие транзиторных, сателлитных или микро-сателлитных метастазов
NX	Регионарные лимфоузлы не могут быть оценены (например, БСЛУ не выполнялась или регионарные лимфоузлы ранее удалены по другой причине). Исключение: морфологическое стадирование не требуется для меланомы с категорией T1, следует использовать клинические данные	Отсутствуют
N0	Нет признаков поражения регионарных лимфоузлов	Отсутствуют
N1	Один пораженный регионарный лимфатический узел или наличие транзиторных, сателлитных или микро-сателлитных метастазов	
• N1a	Один пораженный клинически не определяемый регионарный лимфо-узел (т. е. выявленный по данным БСЛУ)	Отсутствуют
• N1b	Один пораженный клинически определяемый регионарный лимфоузел	Отсутствуют

• N1c	Нет метастазов в регионарных лимфоузлах	Присутствуют
N2	Два или три пораженных регионарных лимфатических узла или один пораженный регионарный лимфатический узел в сочетании с наличием транзиторных, сателлитных или микросателлитных метастазов	
• N2a	Два или три пораженных клинически не определяемых регионарных лимфоузла (т. е. выявленных по данным БСЛУ)	
• N2b	Два или три пораженных определяемых клинически регионарных лимфоузла	Отсутствуют
• N2c	Один пораженный клинически не определяемый или определяемый регионарный лимфоузел	Присутствуют
N3	Четыре и более пораженных регионарных лимфатических узла или два и более пораженных регионарных лимфатических узла в сочетании с наличием транзиторных, сателлитных или микросателлитных метастазов	
• N3a	Четыре и более пораженных клинически не определяемых регионарных лимфатических узла	Отсутствуют
• N3b	Четыре и более пораженных регионарных лимфатических узла, среди которых хотя бы один определяется клинически, или наличие конгломератов лимфатических узлов	Отсутствуют
• N3c	Два или более клинически не определяемых или определяемых регионарных лимфоузлов или конгломераты регионарных лимфоузлов	Присутствуют
Отдаленные метастазы (M)		
Категория M	Анатомическая локализация метастазов	Уровень ЛДГ
M0	Нет признаков отдаленных метастазов	Не применимо
M1	Есть отдаленные метастазы	
• M1a	Отдаленные метастазы в коже, мягких тканях (включая мышечную) и/или нерегионарных лимфоузлах	Не указан или не определен
– M1a (0)		Не повышен
– M1a (1)		Повышен
• M1b	Отдаленные метастазы в легких в сочетании или без метастазов, соответствующих критериям M1a	Не указан или не определен
– M1b(0)		Не повышен
– M1b(1)		Повышен
• M1c	Отдаленные метастазы во внутренних органах за исключением ЦНС в сочетании или без метастазов, соответствующих критериям M1a и M1b	Не указан или не определен
– M1c(0)		Не повышен
– M1c(1)		Повышен
• M1d	Отдаленные метастазы в ЦНС в сочетании или без метастазов, соответствующих критериям M1a и M1b и M1c	
– M1d(0)		Не повышен
– M1d(1)		Повышен

Группировка по стадиям			
T	N	M	Стадия
Tis	N0	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	
T2a	N0	M0	
T2b	N0	M0	IIA
T3a	N0	M0	
T3b	N0	M0	
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	
T0	N1b, N1c	M0	IIIB
T0	N2b, N2c, N3b или N3c	M0	IIIC
T1a/b–T2a	N1a или N2a	M0	IIIA
T1a/b–T2a	N1b/c или N2b	M0	IIIB
T2b/T3a	N1a–N2b	M0	IIIC
T1a–T3a	N2c или N3a/b/c	M0	
T3b/T4a	Любая категория N $\geq$ N1	M0	
T4b	N1a–N2c	M0	
T4b	N3a/b/c	M0	IIID
Любая, Tis	Любая категория N	M1	IV

2. ДИАГНОСТИКА

2.1. Диагноз МК основывается на данных осмотра, результатах инструментальных исследований и патоморфологическом заключении

- физикальный осмотр, тщательное исследование кожных покровов и видимых слизистых оболочек, пальпация периферических лимфатических узлов;
- дерматоскопия с целью дифференциальной диагностики может быть использована специалистами, имеющими соответствующую квалификацию и опыт интерпретации полученных данных;
- Р-графия органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях (флюорография недопустима!);
- УЗИ периферических лимфоузлов, органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза;
- определение уровня ЛДГ при метастатической меланоме;

- КТ органов грудной полости;
- КТ/МРТ органов брюшной полости с в/в контрастированием;
- КТ/МРТ органов малого таза с в/в контрастированием (при локализации первичной опухоли на коже нижней половины туловища или на нижних конечностях);
- КТ/МРТ головного мозга с в/в контрастированием;
- радиоизотопное исследование костей скелета;
- ПЭТ, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в режиме «все тело» для выявления отдаленных метастазов (начиная с III стадии).

2.2. Морфологическое подтверждение диагноза «меланома» является обязательным

2.2.1. Гистологическое исследование 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^2) при толщине опухоли до 1 мм включительно;
- наличие транзиторных или сателлитных метастазов;
- нейротропизм;
- оценка краев резекции на наличие опухолевых клеток.

2.2.2. Гистологическое исследование метастазов меланомы в регионарных лимфоузлах

- 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).

2.2.3. Гистологическое исследование регионарных лимфоузлов

В случае выполнения БСЛУ при отсутствии признаков их метастатического поражения окраска срезов гематоксилином и эозином должна быть дополнена ИГХ исследованием с применением следующих маркеров: Melan A, HMB45, Tyrosinase, SOX10.

3. ЛЕЧЕНИЕ

3.1. Лечение пациентов с локальными стадиями МК (I–II стадии)

Радикальное иссечение первичной опухоли в пределах здоровых тканей является обязательным этапом лечения локальной МК. Выбор хирургического отступа формируется на основании результатов морфологического исследования, а именно — толщины опухоли. В настоящее время общепринятыми отступами для уже установленной стадии являются:

- 0,5 см — для меланомы *in situ*;
- 1,0 см — при толщине опухоли по Бреслоу ≤ 2 мм;
- 2,0 см — при толщине опухоли > 2 мм.

Модифицированные варианты резекции возможны для сохранения функции при МК 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 4–8 нед. Если эксцизионная биопсия не проводится из-за очевидности диагноза, отступы от видимых краев опухоли никогда не следует расширять более чем на 2 см, так как без точных знаний микростадии это будет приводить к излишним манипуляциям, связанным с закрытием послеоперационной раны (например, различным видам сложной пластики).

Не рекомендуется рутинное выполнение профилактической лимфаденэктомии или предоперационной ЛТ регионарных лимфатических узлов и зоны первичной опухоли. БСЛУ с последующей регионарной лимфаденэктомией при их поражении при толщине опухоли $> 0,8$ мм является необходимой процедурой, которая должна выполняться в специализированных учреждениях. Особое внимание рекомендуется уделить морфологическому исследованию удаленного (ых) сторожевого (ых) лимфатического (их) узла (ов) при БСЛУ: настоятельно рекомендуется выполнить как можно больше срезов, а также, помимо окраски гематоксилином и эозином, использовать ИГХ окрашивание на специфические для МК маркеры (Melan A, тирозиназа, HMB45, SOX10). ИГХ окрашивание рекомендуется рутинно выполнять, в том числе, и при отсутствии признаков метастатического поражения по данным окрашивания гематоксилином и эозином. При отсутствии возможности БСЛУ следует максимально тщательно исследовать регионарные лимфоузлы, используя УЗИ для навигации на подозрительный лимфатический узел с последующей тонкоигольной пункцией и цитологическим исследованием. Не рекомендуется проводить адъювантную терапию ИФН- α при МК благоприятного прогноза, имеющей низкий риск прогрессирования заболевания (IA, IB, IIA стадии), а также в том случае, когда риски, связанные с развитием нежелательных явлений на фоне применения ИФН, перевешивают ожидаемую пользу. Назначение ИФН- α оправдано только для изъязвленных форм IIB и IIC стадии (табл. 2). Адъювантную иммунотерапию рекомендуется начинать не позднее 9 нед. с момента хирургического лечения, после полного заживления послеоперационной раны. Не рекомендуется начинать адъювантное лечение ИФН в том случае, если с момента операции прошло более 9 нед.

Если после иссечения первичной опухоли в краях резекции обнаруживаются опухолевые клетки при инвазивной или десмопластической меланоме, а резекция не представляется возможной, рекомендуется проведение послеоперационной ЛТ на зону первичной опухоли (послеоперационный рубец). Проведение дистанционной ЛТ возможно различными режимами: 60–66 Гр за 30–33 фракции в течение 6–7 нед.; 48 Гр за 20 фракций в течение 4 нед.

Таблица 2. Рекомендуемый режим применения ИФН-α в адъювантной терапии меланомы кожи¹

Низкие дозы	ИФН-α 3–5 млн. Ед. п/к × 3 раза в нед. × 12 мес.

¹ Пациентам всех групп следует предлагать участие в клинических исследованиях при наличии такой возможности.

3.2. Лечение пациентов с метастазами МК в регионарных лимфатических узлах (III стадия)

Меланома кожи III стадии представляет собой неоднородную группу и подразделяется на резектабельный и нерезектабельный местнораспространенный процесс (включая конгломераты лимфоузлов и/или транзиторные или сателлитные метастазы, т. е. клинические стадии IIIB или IIIC стадии). Обязательное лечение при резектабельном процессе включает:

- адекватное иссечение первичной опухоли (если не было выполнено ранее);
- регионарную лимфаденэктомию (у всех пациентов);
- адъювантную терапию, которую рекомендуется начинать не позднее 3 мес. после оперативного лечения (табл. 3);
- приоритетным является участие пациентов в клинических исследованиях;
- адъювантная ХТ не рекомендуется.

С целью снижения частоты локальных рецидивов (без влияния на общую выживаемость) возможно проведение адъювантной ЛТ с воздействием на зону удаленных регионарных лимфоузлов при их массивном поражении, которое характеризуется поражением:

- одного и более околоушного лимфатического узла;
- двух и более шейных или подмышечных лимфатических узлов (или при размерах лимфоузла более 3 см);
- трех и более пахово-бедренных лимфатических узлов (или при их размерах более 4 см).

Дистанционная ЛТ проводится в следующих режимах:

- РОД 2 Гр, СОД 50–66 Гр 5–6 нед.;
- РОД 2,4 Гр, СОД 48 Гр за 4 нед.;
- РОД 6 Гр, СОД 30 Гр (2 раза в нед.).

Использование новых методов дистанционной ЛТ, таких как радиотерапия с модуляцией интенсивности (IMRT) и ротационная терапия с модуляцией объема излучения (VMAT), позволяет снижать степень повреждения здоровых тканей.

Рекомендации по лечению больных нерезектабельной МК IIIC/D будут рассмотрены в разделе 3.4. Рекомендуемый алгоритм первичного обследования и лечения при меланоме представлен на рис. 1.

Таблица 3. Рекомендуемые режимы адъювантной терапии меланомы кожи в зависимости от стадии заболевания и мутационного статуса¹

Стадия	Наличие мутации в гене BRAF V600	Рекомендуемый объем лечения	Объем лечения (при недоступности рекомендуемого)
IIIA	BRAF V600 mut	Ингибиторы BRAF/MEK: дабрафениб 150 мг внутрь × 2 раза в сут. + траметиниб 2 мг внутрь × 1 раз в сут. × 12 мес. или анти-PD1 терапия: пембролизумаб 200 мг в/в 1 раз в 21 день 12 мес. (18 доз) или пембролизумаб 400 мг в/в 1 раз в 6 недель × 12 мес.	ИФН-α 3–5 млн. Ед. п/к × 3 раза в нед. × 12 мес.
IIIA	BRAF V600 wt	Анти-PD1 терапия: пембролизумаб 200 мг в/в 1 раз в 21 день 12 мес. (18 доз) или пембролизумаб 400 мг в/в 1 раз в 6 недель × 12 мес.	ИФН-α 3–5 млн. Ед. п/к × 3 раза в нед. × 12 мес.
IIIB–IIID	BRAF V600 mut	Ингибиторы BRAF/MEK: дабрафениб 150 мг внутрь × 2 раза в сут. + траметиниб 2 мг внутрь × 1 раз в сут. × 12 мес. или анти-PD1 терапия: пембролизумаб 200 мг в/в 1 раз в 21 день 12 мес. (18 доз) или пембролизумаб 400 мг в/в 1 раз в 6 недель × 12 мес. или ниволумаб 3 мг/кг каждые 2 нед в/в капельно, или ниволумаб 240 мг каждые 2 нед в/в капельно, или ниволумаб 480 мг в/в каждые 4 нед. × 12 мес.	ИФН-α 3–5 млн. Ед. п/к × 3 раза в нед. × 12 мес.

Стадия	Наличие мутации в гене BRAF V600	Рекомендуемый объем лечения	Объем лечения (при недоступности рекомендуемого)
IIIB–IIID	BRAF V600 wt	Анти-PD1 терапия: пембролизумаб 200 мг в/в 1 раз в 21 день 12 мес. (18 доз) или пембролизумаб 400 мг в/в 1 раз в 6 недель × 12 мес. или ниволумаб 3 мг/кг каждые 2 нед в/в капельно, или ниволумаб 240 мг каждые 2 нед в/в капельно, или ниволумаб 480 мг в/в каждые 4 нед. × 12 мес.	ИФН-α 3–5 млн. Ед. п/к × 3 раза в нед. × 12 мес.

¹ Пациентам всех групп следует предлагать участие в клинических исследованиях при наличии такой возможности.

3.3. Лечение рецидивов заболевания

После оценки распространения опухолевого процесса проводится соответствующее лечение (рис. 2).

3.4. Лечение меланомы кожи III (нерезектабельной) и IV стадий

Приоритетным является участие пациентов в клинических исследованиях. При выборе тактики лечения метастатической МК рекомендуется молекулярно-генетическое исследование опухоли с целью выявления BRAF-мутации. При отсутствии BRAF-мутации (в меланоме кожи и слизистых оболочек) возможно выполнить молекулярно-генетическое исследование мутаций в генах NRAS (экзон 3) и KIT (экзоны 8, 9, 11, 13, 14, 17, 18). Для анализа предпочтительно использование метастатической опухоли.

У пациентов с мутацией в гене BRAF в 1-й линии терапии рекомендуется использовать либо комбинированное лечение МКА-ингибиторами PD1 и CTLA4 либо комбинацию ингибиторов протеинкиназ (ИПК) BRAF и MEK, либо монотерапию МКА-ингибиторами PD1. При недоступности комбинированного лечения ИПК BRAF и MEK или МКА-ингибиторами PD1 возможно проведение монотерапии ИПК BRAF.

У пациентов с отсутствием мутации в гене BRAF при прогрессировании после адъювантной терапии одним из МКА-блокаторов PD1 предпочтение рекомендуется отдавать комбинации МКА-блокаторов PD1 и блокаторов CTLA4.

Лечение ИПК BRAF и MEK проводится до прогрессирования заболевания или развития выраженных некупируемых токсических явлений.

3.4.1. Иммуноterapia

Вне зависимости от наличия мутации BRAF V600 (и других мутаций) приоритетным лечением 1-й и последующих линий терапии в отсутствие висцерального криза является назначение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа:

- комбинированная иммуноterapia «анти-CTLA4 (ипилиумаб) + анти-PD1 (ниволумаб)» при метастатической МК улучшает показатели выживаемости без прогрессирования и частоты объективных ответов независимо от уровня экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках и наличия мутации в гене BRAF (табл. 2);
- анти-PD1 терапия ниволумабом, пембролизумабом, пролголимабом, по данным рандомизированных исследований, у пациентов с III нерезектабельной и IV стадиями болезни увеличивает общую и безрецидивную выживаемости независимо от уровня экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках и наличия мутации в гене BRAF (табл. 2);
- анти-CTLA4 терапия: при медленно прогрессирующей метастатической и/или местно-распространенной МК (III неоперабельная и IV стадии), ожидаемой продолжительности жизни не менее 12–24 нед. и отсутствии противопоказаний во 2-й и последующих линиях терапии возможно использование ипилиумаба независимо от мутации BRAF (в том числе, после прогрессирования на фоне блокаторов рецептора PD1) (табл. 4).

Таблица 4. Рекомендуемые режимы иммунотерапии распространенной меланомы кожи

Схема лечения	Оценка эффекта
Комбинированная иммуноterapia (анти-PD1+ анти-CTLA4)	
Ниволумаб 1 мг/кг в/в капельно + ипилиумаб 3 мг/кг в/в капельно 1 раз в 3 нед. (суммарно 4 введения) или ниволумаб 3 мг/кг в/в капельно + ипилиумаб 1 мг/кг в/в капельно 1 раз в 3 нед. (суммарно 4 введения) ³ затем — ниволумаб 3 мг/кг каждые 2 нед. в/в капельно, или ниволумаб 240 мг каждые 2 нед в/в капельно или ниволумаб 480 мг в/в каждые 4 нед., 12 мес. ¹	На 12-й неделе, далее — каждые 8–12 нед.
Анти-PD1-терапия	
Ниволумаб 3 мг/кг каждые 2 нед в/в капельно, или ниволумаб 240 мг каждые 2 нед в/в капельно, или ниволумаб 480 мг в/в каждые 4 нед длительно ¹	На 12-й неделе, далее — каждые 8–12 нед.
Пембролизумаб 200 мг в/в 1 раз в 21 день длительно ^{1,2} или пембролизумаб 400 мг в/в 1 раз в 6 недель длительно ^{1,2}	На 12-й неделе, далее — каждые 8–12 нед.
Пролголимаб 1 мг/кг в/в капельно 30–60 мин. каждые 14 дней длительно ¹	На 12-й неделе, далее — каждые 8–12 нед.
Анти-CTLA4	
Ипилиумаб 3 мг/кг в/в капельно 1 раз в 3 нед., 4 введения	На 12-й неделе, далее — каждые 8–12 нед.

¹ *Терапию ниволумабом, пембролизумабом, пролголимабом прекращают при наступлении одного из следующих событий:*

- *доказанное прогрессирование заболевания (исключить явления псевдопрогрессии);*
- *развитие тяжелых нежелательных явлений (в том числе иммуноопосредованных, т. е., связанных с применением препарата);*
- *достижение полной регрессии опухоли, подтвержденной двумя последовательными инструментальными исследованиями (МСКТ, МРТ или ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ в режиме «все тело»), выполненными с интервалом не менее 3 мес. (в случае если общая длительность терапии составляет к моменту принятия такого решения не менее 12 мес.), но не более 2 лет;*
- *длительно существующая частичная регрессия, при которой терапию рекомендуется проводить в общей сложности в течение 2 лет.*

² *В исследованиях III фазы медиана длительности терапии пембролизумабом составила 24–28 нед. (от 0,1 до 111,1 нед.)*

³ *По данным исследования III фазы CheckMate511 режим комбинированной терапии с дозировками ипилимумаба 1 мг/кг и ниволумаба 3 мг/кг по сравнению с дозировками ипилимумаба 3 мг/кг и ниволумаба 1 мг/кг снижал частоту нежелательных явлений 3–5 степени с 48% до 34%, однако, также было отмечено снижение частоты объективных ответов с 50,6% до 45,6%.*

Необходимо своевременное выявление и лечение в соответствии с общепринятыми алгоритмами аутоиммунных нежелательных явлений (диарея, колит, гепатит, эндокринопатии, дерматит и др.).

3.4.2. Ингибиторы BRAF/MEK

При наличии в опухоли мутации в гене BRAF V600 в 1-й или последующих линиях лечения рекомендуется назначение комбинации ингибитора BRAF (вемурафениба или дабрафениба) с ингибитором MEK (кобиметинибом или траметинибом). Одновременное назначение ингибитора BRAF и ингибитора MEK обладает большей эффективностью по сравнению с монорежимами этих препаратов, однако при невозможности комбинированной терапии «ингибитор BRAF +ингибитор MEK» возможно проведение монотерапии ингибитором BRAF. Траметиниб, относящийся к группе ингибиторов MEK, обладает большей эффективностью по сравнению со стандартной ХТ (см. раздел 3.4.4.) при мутации гена BRAF, однако его использование в монорежиме не рекомендуется в связи с меньшей эффективностью по сравнению с ингибиторами BRAF. Не рекомендуется также добавлять ингибиторы MEK при прогрессировании на фоне BRAF ингибиторов. Рекомендуемые режимы применения ингибиторов BRAF и MEK представлены в табл. 5.

Таблица 5. Рекомендуемые режимы применения ингибиторов BRAF и MEK при распространенной меланоме кожи

Схема лечения	Оценка эффекта
Монотерапия	
Вемурафениб 960 мг внутрь × 2 раза в сут. ежедневно, длительно ¹	На 8–10-й неделе, далее — каждые 8–12 нед.
Дабрафениб 150 мг внутрь × 2 раза в сут. ежедневно, длительно ¹	

Схема лечения	Оценка эффекта
Комбинированная терапия	
Вемурафениб 960 мг внутрь × 2 раза в сут. ежедневно + кобиметиниб 60 мг внутрь в 1–21-й дни, перерыв 7 дней, длительно ¹	На 8–10-й неделе, далее — каждые 8–12 нед.
Дабрафениб 150 мг внутрь × 2 раза в сут. ежедневно + траметиниб 2 мг внутрь × 1 раз в сут. ежедневно, длительно ¹	

¹ Лечение проводится до прогрессирования заболевания или развития неприемлемых токсических явлений

Учитывая особый профиль дерматологических нежелательных явлений, в частности риск развития плоскоклеточного рака и других опухолей кожи (включая новую МК), в процессе лечения необходимо регулярно проводить осмотр кожных покровов. 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 редукции дозы. Следует отметить, что комбинированные режимы обладают меньшей кожной токсичностью и способностью индуцировать развитие плоскоклеточного рака.

3.4.3. Комбинированная иммунотаргетная терапия ингибиторами BRAF/MEK + анти-PD1/PDL1-ингибиторами

Пациентам с мутацией в гене BRAF (с эквивалентом III неоперабельной–IV стадией) при отсутствии противопоказаний возможно проведение комбинированной иммунотаргетной терапии в одном из следующих сочетаний:

1. Комбинация ИПК — iBRAF (вемурафениб) + iMEK (кобиметиниб) + МКА — блокаторы анти-PDL1 (атезолизумаб)
2. Комбинация ИПК — iBRAF (Дабрафениб) + iMEK (раметиниб) + МКА –блокаторы анти-PD-1 (пембролизумаб)

Режимы применения приведены в табл. 6, 7.

Комментарий: комбинация атезолизумаба, вемурафениба и кобиметиниба изучалась у больных с BRAF-мутированной меланомой в 1-й линии терапии и оказалась лучше, чем комбинированная таргетная терапия вемурафенибом и кобиметинибом в отношении времени без прогрессирования с пограничной значимостью различий. Аналогичное по дизайну и популяции пациентов исследование с дабрафенибом, траметинибом и пембролизумабом также показало увеличение времени без прогрессирования, однако различия не достигли статистической значимости. К настоящему времени данные об общей выживаемости не получены. Мы полагаем, что тройная комбинация может быть предпочтительнее, чем терапия вемурафенибом и кобиметинибом или дабрафенибом с траметинибом у определенной части пациентов с мутацией в гене BRAF, тем не менее, к настоящему времени нет достаточных научных данных для определения категории пациентов, у которых эффект будет максимальным. Врачу-онкологу при назначении этих режимов лечения следует взвесить все риски и ожидаемую пользу.

Таблица 6. Режимы применения МКА-блокатора PDL1 атезолизумаба и ИПК вемурафениба и кобиметиниба

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни введения	Длительность цикла, дни, режим
Атезолизумаб+ вемурафениб + кобиметиниб	Вемурафениб	960 мг 2 раза в день	Внутрь	Ежедневно дни 1–21	День 1–21 (вводный период комбинированной таргетной терапии)
	Кобиметиниб	60 мг 1 раз/сут.	Внутрь	Ежедневно дни 1–21	День 1–21 (вводный период комбинированной таргетной терапии)
	Вемурафениб	720 мг 2 раза в день	Внутрь	Ежедневно дни 22–28	День 22–28 (вводный период комбинированной таргетной терапии))
	Атезолизумаб	840 мг	В/в кап.	День 1 (29), 15 (44)	Начиная с 29-го дня цикла каждый 1 и 15 день
	ИЛИ (!) Атезолизумаб	1200 мг	В/в кап.	День 1 (29), 22	Начиная с 29-го дня цикла каждые 3 недели
	ИЛИ (!) Атезолизумаб	1680 мг	В/в кап	День 1 (29)	Начиная с 29-го дня цикла каждые 4 недели
	Вемурафениб	720 мг 2 раза в день	Внутрь	Ежедневно дни 1–28	День 1–28 (период лечения тройной комбинацией)
	Кобиметиниб	60 мг 1 р/сут	Внутрь	Ежедневно дни 1–21	День 1–21 (период лечения тройной комбинацией)

Вемурафениб 960 мг (четыре таблетки по 240 мг) перорально два раза в сутки вместе с кобиметини-бом 60 мг (три таблетки по 20 мг) перорально 1 раз в сутки с 1 по 21 день с последующим приемом вемура-фениба 720 мг (три таблетки по 240 мг) перорально два раза в сутки с 22 по 28 дни. Период тройной комби-нации (с 29 дня и далее): атезолизумаб 840 мг внутривенно в день 1 и 15, кобиметиниб 60 мг (три таблетки по 20 мг) перорально 1 раз в сутки в дни с 1 по 21, вемурафениб 720 мг (три таблетки по 240 мг) перорально 2 раза в день с 1 по 28 день 28-дневного цикла. Лечение проводят до прогрессирования или неприемлемой токсичности. При необходимости вводный период (лечение только комбинацией вемурафениба и коби-метиниба) может быть продлен до 56 дней, а режим введения атезолизумаба изменен на атезолизумаб 1200 мг внутривенно в день 1, каждые 21 день или на атезолизумаб 1680 мг внутривенно в день 1, каждые 28 дней.

Таблица 7. Режимы применения МКА-блокатора PD-1 пембролизумаба и ИПК дабрафениба и траметиниба

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни введения	Длительность цикла, дни, режим
Пембролизумаб+ дабрафениб+ траметиниб	Дабрафениб	150 мг 2 раза в день	Внутрь	Ежедневно	Длительно
	Траметиниб	2 мг 1 раз/сут.	Внутрь	Ежедневно	Длительно
	Пембролизумаб	200 мг	В/в	День 1, 22	Каждые 21 день

3.4.4. Лечение пациентов после полного удаления всех метастатических очагов (эквивалент стадии IV, без признаков заболевания)

Для пациентов, радикально оперированных по поводу отдаленных метастазов меланомы кожи (удаление всех метастатических узлов, без признаков заболевания), рекомендовано проводить «адъювантное» лечение с применением МКА анти-PD-1 (ниволумаб) или комбинированную иммунотерапию препаратами «анти-CTLA4 (ипилимумаб) + анти-PD-1 (ниволумаб)». При наличии противопоказаний альтернативой может быть динамическое наблюдение или участие в клинических исследованиях (при возможности).

Стадия	Наличие мутации в гене BRAF V600	Рекомендуемый объем лечения
IV (после удаления всех метастатических узлов)	BRAF V600 mut BRAF V600 WT	Анти-PD-1 монотерапия: • ниволумаб 3 мг/кг каждые 2 нед. в/в капельно или • ниволумаб 240 мг каждые 2 нед. в/в капельно или • ниволумаб 480 мг в/в каждые 4 нед. × 12 мес. Комбинированная иммунотерапия (анти-PD1+ анти-CTLA4): • ниволумаб 1 мг/кг в/в капельно + ипилимумаб 3 мг/кг в/в капельно 1 раз в 3 нед. (суммарно 4 введения), затем—ниволумаб 3 мг/кг каждые 2 нед. в/в капельно или ниволумаб 240 мг каждые 2 нед. в/в капельно или ниволумаб 480 мг в/в каждые 4 нед., 12 мес.

3.4.5. Ингибиторы c-KIT

При мутации в гене KIT по решению врачебной комиссии возможно назначение иматиниба 800 мг/сут. (по 400 мг 2 раза в день). Лечение проводят до прогрессирования заболевания или признаков непереносимости терапии.

3.4.6. Химиотерапия

При недоступности ингибиторов BRAF, MEK (в виде комбинированных режимов и монотерапии) и ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (длительность ожидания начала терапии более 28 дней), а также в случае доказанного прогрессирования на фоне их применения или при наличии противопоказаний к их использованию для лечения диссеминированной МК могут быть использованы стандартные режимы ХТ по решению врачебной комиссии (табл. 6).

Таблица 6. Рекомендуемые режимы химиотерапии диссеминированной меланомы кожи

Дакарбазин 1000 мг/м ² в/в в 1-й день, каждые 3–4 нед.
Дакарбазин 250 мг/м ² в/в в 1–5-й дни, каждые 3–4 нед.
Темозоломид 200 мг/м ² внутрь или в/в в 1–5-й дни, каждые 3–4 нед.
Ломустин 80 мг/м ² в/в в 1-й день, каждые 3 нед.

При первой возможности вне зависимости от эффекта ХТ пациента следует перевести на терапию ингибиторами BRAF и MEK, монотерапию ингибиторами BRAF или терапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (если не получал их ранее), поскольку все вышеперечисленные препараты обладают большей непосредственной эффективностью и обеспечивают более высокие показатели общей выживаемости.

3.4.7. Тактика лечения при прогрессировании заболевания

При получении иммунотерапии в 1-й линии в случае мутации в гене BRAF во 2-й линии предпочтение отдается назначению комбинации «ингибитор BRAF +ингибитор MEK».

При получении таргетной терапии ингибитором BRAF или комбинацией ингибитора BRAF и ингибитора MEK в первой линии при прогрессировании предпочтение отдается назначению комбинированной иммунотерапии анти-CTLA4 (ипилиумаб) +анти-PD1 (ниволумаб).

При прогрессировании после 1-й линии терапии одним из МКА-блокаторов PD1 у больных без мутации в гене BRAF предпочтение рекомендуется отдавать комбинации МКА анти-CTLA4 (ипилиумаб) +анти-PD1 (ниволумаб).

В случае прогрессирования или непереносимости МКА-блокаторов PD1 или комбинации МКА-блокаторов PD1 и CTLA4, назначенных во 2-й линии, возможно повторное назначение комбинированной таргетной терапии ингибитором BRAF и ингибитором MEK пациентам, которые ранее длительно (более 6 мес.) получали с эффектом терапию этими препаратами.

У пациентов с BRAF мутированной меланомой (III неоперабельной–IV стадии) в 3-й линии терапии после проведения иммунотерапии и терапии ИПК (iBRAF±MEK), а также у пациентов без мутации в гене BRAF (III неоперабельной–IV стадии) во 2-й линии после применения иммунотерапии (МКА-блокаторов PD-1±анти-CTLA4), учитывая малую эффективность ХТ, возможно рассмотреть вопрос о применении терапии по схеме ленватиниб +пембролизумаб (табл. 7).

Ленватиниб в монотерапии и в рекомендуемой комбинации не зарегистрирован по данному показанию. В настоящий момент у нас нет достаточных научных данных для определения профиля пациентов, которым этот вариант терапии принесет клиническую пользу. Данные результаты требуют дальнейшего изучения и наблюдения. Однако, учитывая исчерпанность методов лекарственной терапии у данной подгруппы пациентов и результаты нерандомизированного исследования II фазы, в котором комбинация ленватиниб +пембролизумаб позволила достигнуть контроль над заболеванием у 66% пациентов, а частота объективных ответов достигла 21,4%, возможно рассмотреть назначение этой терапии, взвесив все риски и ожидаемую пользу от данного лечения

Таблица 7. Комбинация ленватиниба и пембролизумаба

Схема лечения	Оценка эффекта
Ленватиниб 20 мг внутрь ×1 раз в сут. ежедневно, длительно Пембролизумаб 200 мг в/в 1 раз в 21 день длительно	На 12-й неделе, далее–каждые 8–12 нед.

3.5. Лечение больных с метастазами меланомы в головном мозге

Алгоритм тактики лечения больных с метастазами МК в головном мозге должен опираться на следующие критерии:

- экстракраниальное распространение заболевания и возможность его контроля;
- размер метастазов в головном мозге (больше или меньше 3 см);
- количество метастазов в головном мозге (солитарный метастаз, олигометастатическое поражение, множественные метастазы);
- общее состояние по шкале Карновского (более 70%, менее 70%);
- расположение метастазов в функционально значимых зонах мозга;
- наличие или отсутствие неврологических симптомов.

Открытая хирургическая операция имеет преимущества перед стереотаксической ЛТ у пациентов с очагами > 3 см, расположенными в функционально не значимых отделах мозга, при ожидаемой продолжительности жизни (без учета влияния метастатического поражения головного мозга) > 3 мес. После хирургического лечения дополнительно возможно проведение сеанса стереотаксической ЛТ на операционную полость для улучшения локального контроля. При поражении функционально значимых отделов головного мозга предпочтение может быть отдано стереотаксической ЛТ. При олигометастатическом поражении головного мозга (3–10 очагов размерами до 3 см каждый) стереотаксическая ЛТ может иметь преимущества в сравнении с лекарственным лечением или с облучением всего головного мозга. Сообщения о роли ЛТ при множественном поражении головного мозга или его оболочек противоречивы. Эта процедура может быть предложена для облегчения неврологических симптомов при множественных метастазах в головном мозге. Для лекарственного лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга могут использоваться те же режимы и комбинации, которые применяются для лечения больных с экстракраниальными метастазами. При метастазах в головном мозге ХТ менее эффективна, чем ингибиторы BRAF ± ингибиторы MEK, а также ингибиторы контрольных точек иммунного ответа. Комбинированная иммунотерапия [анти-CTLA4 (ипилимумаб) + анти-PD1 (ниволумаб)] при лечении пациентов с метастазами меланомы в головном мозге улучшает показатели выживаемости без прогрессирования и частоты объективных ответов по сравнению с монотерапией анти-PD1 или монотерапией анти-CTLA4. При наличии мутации V600 в гене BRAF у пациентов с меланомой и метастазами в головном мозге рекомендуется отдавать предпочтение комбинированной таргетной терапии ИПК BRAF по сравнению с их применением в монотерапии. Среди химиопрепаратов целесообразно отдать предпочтение липофильным лекарственным формам: темозоломиду и производным нитрозо мочевины (ломустин).

Сведения о целесообразности назначения лекарственного лечения после хирургического или лучевого воздействия на солитарный метастаз в головном мозге противоречивы. Тщательный контроль и начало терапии в случае появления признаков прогрессирования заболевания может быть более целесообразным, чем назначение терапии в условно «адьювантном» режиме.

При возникновении единичных метастатических поражений головного мозга на фоне таргетной терапии «ингибиторы BRAF ± ингибиторы MEK» таргетная терапия может быть продолжена после локального лечения метастазов в головном мозге и при отсутствии прогрессирования в других органах.

3.6. Лечение отдельных категорий больных метастатической и нерезектабельной меланомой кожи

- 3.6.1.** Хирургическое удаление или стереотаксическая ЛТ метастазов могут быть проведены в отдельных случаях у больных в удовлетворительном общем состоянии с изолированным опухолевым поражением. При достижении эффекта системной терапии может рассматриваться выполнение полных циторедуктивных хирургических вмешательств. Проведение неполной циторедукции не рекомендовано.
- 3.6.2.** Паллиативная ЛТ может быть назначена при множественном поражении головного мозга или при симптомном поражении костей, мягких тканей и лимфоузлов.
- 3.6.3.** Для пациентов с особым типом изолированного метастазирования в виде поражения кожи и/или мягких тканей конечности может быть рекомендован метод изолированной перфузии конечности мелфаланом, который выполняется в специализированных центрах (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России).
- 3.6.4.** Использование режимов полихимиотерапии может увеличить частоту объективных ответов, но не приводит к увеличению безрецидивной и общей выживаемости. Такой вариант лечения рекомендуется при наличии симптомов, обусловленных опухолевым ростом, у отдельных больных в удовлетворительном общем состоянии (по шкале ECOG ≤ 2 балла). Рекомендуемые режимы полихимиотерапии представлены в табл. 8. Одновременное использование ХТ (дакарбазина, цисплатина, винкаалкалоидов, препаратов нитрозомочевины) и иммунотерапии (ИФН-α, ИЛ-2) обеспечивает большую частоту объективных эффектов и увеличивает время до прогрессирования, но не влияет на продолжительность жизни. Ввиду сравнительно высокой токсичности подобное лечение должно проводиться в специализированных центрах по индивидуальным программам.

Таблица 8. Рекомендуемые режимы комбинированной химиотерапии меланомы кожи

Дакарбазин 800 мг/м ² в/в в 1-й день + винбластин 2 мг/м ² в/в в 1–4-й дни + цисплатин 20 мг/м ² в/в в 1–4-й дни, каждые 3–4 нед.
Паклитаксел 175–225 мг/м ² в/в в 1-й день + карбоплатин AUC 5–6 в/в в 1-й день, каждые 3 нед.
Темозоломид 150 мг/м ² внутрь или в/в в 1–5-й дни + цисплатин 20 мг/м ² в/в в 1–5-й дни, каждые 4 нед.

4. НАБЛЮДЕНИЕ

В настоящее время нет единого мнения относительно оптимального графика наблюдения за больными МК.

В целях снижения риска возникновения первичной меланомы, а также с целью профилактики возникновения новых меланом или иных злокачественных новообразований кожи рекомендуется избегать солнечных ожогов или действия искусственного ультрафиолета.

Всем пациентам с ранее установленным диагнозом «меланома кожи» рекомендуется проводить регулярное самообследование кожных покровов и периферических лимфатических узлов и своевременно обращаться к врачу при выявлении каких-либо отклонений.

График и объем обследования зависит от стадии заболевания и степени риска рецидива:

- стадия 0–IA: физикальные осмотры с тщательной оценкой состояния кожных покровов и периферических лимфатических узлов каждые 6 мес. в течение 3 лет, затем — ежегодно в течение 10 лет. Проведение инструментального обследования рекомендуется только по показаниям в соответствии с рекомендациями, представленными в подразделе «Диагностика»;
- стадии IB–IIB: физикальные осмотры с тщательной оценкой состояния кожных покровов и периферических лимфатических узлов каждые 6 мес. в течение 5 лет, затем — ежегодно в течение 10 лет, УЗИ регионарных лимфатических узлов в течение 3 лет. Проведение инструментального обследования рекомендуется только по показаниям — в соответствии с рекомендациями, представленными в подразделе «Диагностика»;
- стадии IIC–III и IV (после удаления солитарных метастазов): обследование при отсутствии признаков заболевания — 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:
 - физикальный осмотр с тщательной оценкой состояния кожных покровов и периферических лимфатических узлов;
 - R-графию органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, периферических и отдаленных лимфоузлов; по показаниям — КТ органов грудной клетки, КТ/МРТ органов брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием, ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ в режиме «все тело» для выявления отдаленных метастазов и оценки ответа на лечение (подтверждения полного ответа);
 - КТ или МРТ головного мозга с в/в контрастированием у пациентов с впервые выявленными отдаленными метастазами для исключения метастатического поражения головного мозга; скрининг метастазов в головном мозге у пациентов с отдаленными экстракраниальными метастазами без неврологических симптомов следует проводить каждые 6–12 мес.

В табл. 9 представлен рекомендуемый в рамках диспансерного наблюдения график обследований пациента с ранее установленным диагнозом, составленный на основании рекомендаций, данных в разделе «Диагностика» и на рисках возникновения прогрессирования болезни.

Таблица 9. Рекомендуемый график обследований пациентов с меланомой кожи

Стадия заболевания (или эквивалент)	Физикальный осмотр			УЗИ лимфатических узлов			Лучевая диагностика в полном объеме		
	Годы наблюдения			Годы наблюдения			Годы наблюдения		
	1–3	4–5	6–10	1–3	4–5	6–10	1–3	4–5	6–10
0–IA	Каждые 6 мес.	Каждые 12 мес.	Каждые 12 мес.	По показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям
IB–IIB	Каждые 3 мес.	Каждые 6 мес.	Каждые 12 мес.	Каждые 6 мес.	По показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям
IIIC–IV	Каждые 3 мес.	Каждые 6 мес.	Каждые 6 мес.	Каждые 3 мес.	Каждые 6 мес.	По показаниям	Каждые 6 мес.	Каждые 6 мес.	По показаниям

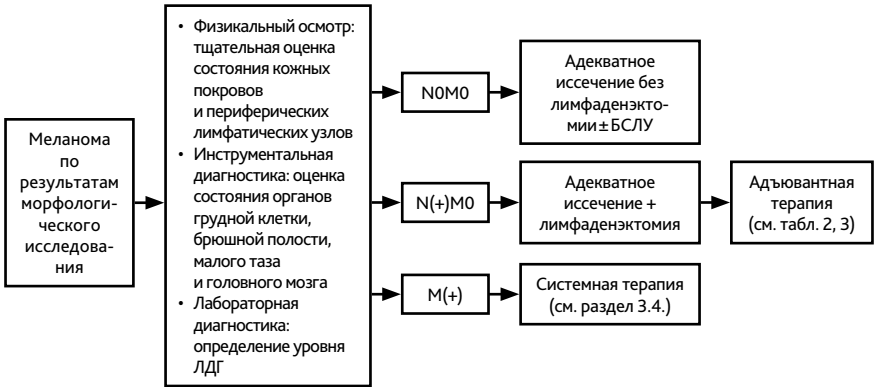


Рисунок 1. Рекомендуемый алгоритм первичного обследования и лечения меланомы.

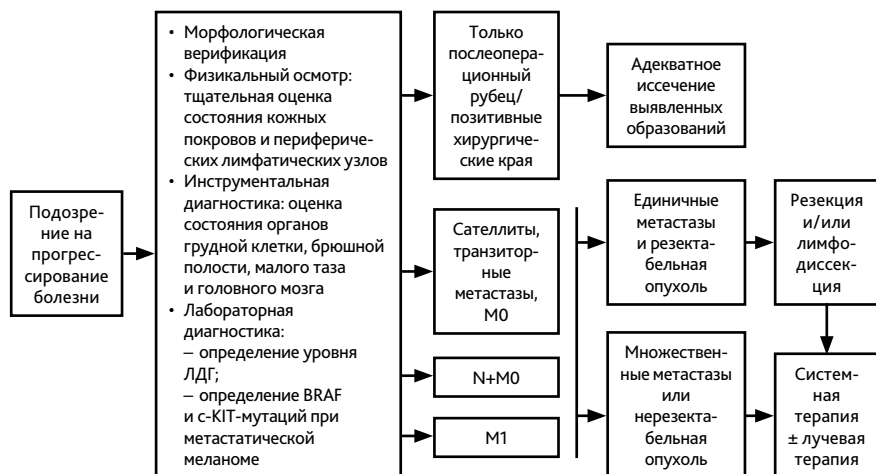


Рисунок 2. Рекомендуемый алгоритм диагностики и лечения рецидивов меланомы.

10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-17

Цитирование: Феденко А.А., Бохан А.Ю., Горбунова В.А., Махсон А.Н., Тепляков В.В. Практические рекомендации по лечению первичных злокачественных опухолей костей (остеосаркомы, саркомы юинга) рекомендации восточно-европейской группы по изучению сарком. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11). 17

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ПЕРВИЧНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ КОСТЕЙ (ОСТЕОСАРКОМЫ, САРКОМЫ ЮИНГА)

РЕКОМЕНДАЦИИ ВОСТОЧНО-ЕВРОПЕЙСКОЙ ГРУППЫ
ПО ИЗУЧЕНИЮ САРКОМ

Коллектив авторов: Феденко А.А., Бохан А.Ю., Горбунова В.А., Махсон А.Н., Тепляков В.В.

Ключевые слова: саркомы костей, химиотерапия, остеосаркома, саркома Юинга, примитивная нейроэктодермальная опухоль (ПНЭО)

Саркомы — редкая группа опухолей. В России ежегодно регистрируется около 10 000 новых случаев, что составляет 1% всех злокачественных новообразований. В 50% случаев первичные злокачественные опухоли костей представлены остеосаркомой, далее следуют саркомы семейства Юинга. Остальные гистологические формы встречаются редко. Примерно 50% костных сарком диагностируется в возрасте до 35 лет и гораздо чаще встречаются у детей и молодых людей во втором десятилетии жизни, когда их частота равна 3 случаям на 100 000 населения. У лиц старше 30 лет заболеваемость составляет 0,2 случая на 100 000 населения. Остеосаркома чаще всего возникает в период быстрого роста костей, и поэтому риск этой опухоли несколько больше у высоких подростков, особенно у мальчиков. Кроме того, повышенный риск остеосаркомы наблюдается при некоторых генетических аномалиях: у детей с наследственной ретинобластомой, синдромом Ли-Фраумени. Около 10% заболевших — пожилые люди старше 60 лет; считается, что у них развитие опухоли может быть спровоцировано другими костными заболеваниями, возникшими к этому возрасту, или связано с перенесённым облучением. Мужчины болеют несколько чаще женщин. В России на протяжении многих лет заболеваемость сохраняется на уровне 2,13 и 1,83 случая на 100 000 населения среди мужчин и женщин соответственно.

ОСТЕОСАРКОМЫ

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Стадирование злокачественных опухолей костей должно проводиться по системе TNM (7-е издание, 2011 г.) (табл. 1).

Таблица 1. Система стадирования злокачественных опухолей костей

Стадия	T	N	M	Степень злокачественности (G)	Локализация опухоли
IA	T1	N0	M0	Низкая	≤ 8 см
IB	T2	N0	M0	Низкая	> 8 см
IIA	T1	N0	M0	Высокая	≤ 8 см
IIB	T2	N0	M0	Высокая	> 8 см
III	T3	N0	M0	Любая	Опухоль распространилась на другие зоны
IVA	Любая T	N0	M1a (только лёгкие)	Любая	Любая
IVB	Любая T	N1	Любая M	Любая	Любая
	Любая T	Любая N	M1b	Любая	Любая

2. ДИАГНОСТИКА

Общие принципы диагностики

Основными клиническими признаками опухолей костей являются припухлость, боль, нарушение функции конечности. Для костных сарком характерны упорные прогрессирующие, усиливающиеся по ночам боли, которые плохо купируются анальгетиками. Участки структурной перестройки кости становятся видимыми только при достижении определённых размеров, которые зависят от расположения очага, объёма поражённой части кости, архитектоники губчатого вещества, массива окружающих мягких тканей и т. д. Во избежание диагностических ошибок необходимо применять радионуклидную диагностику и МРТ (рис. 1). В план обследования больных саркомами костей должны входить:

- анализ анамнестических данных и жалоб, клинический осмотр;
- лабораторные методы обследования: полный общий анализ крови, биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, электролиты, оценка функции печени), коагулограмма, ЭКГ, ЭхоКГ;
- R-графия поражённого сегмента скелета в 2-х стандартных проекциях;
- МРТ + КТ поражённого костного сегмента;

- КТ (предпочтительно) или R-графия органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях;
- УЗИ брюшной полости, забрюшинного пространства, периферических лимфоузлов, поражённого сегмента;
- сцинтиграфия костей скелета;
- биопсия + гистологическое исследование биоптата опухоли.

Выполнение ПЭТ с целью первичного стадирования не рекомендуется.

2.1. Биопсия

Диагноз устанавливается на основании гистологического исследования биоптата опухоли. Вне зависимости от способа биопсии (трепанобиопсия или открытая биопсия) забор материала должен производиться наименее травматично для пациента. Зона биопсии должна быть включена в блок удаляемых во время хирургического этапа тканей. Поскольку нарушение целостности кости может спровоцировать патологический перелом, биопсию внутрикостного фрагмента опухоли необходимо проводить только в тех случаях, когда внекостный компонент опухоли отсутствует или слабо выражен. Выполнение толстоигльной биопсии оправдано малым количеством осложнений и возможностью навигации при помощи КТ и УЗИ, однако в 20% случаев может потребоваться повторное выполнение процедуры в связи с малым количеством получаемого материала. Проведение биопсии опухоли открытым доступом допустимо при анатомически трудной локализации очага опухоли, или, как второй этап, при неинформативной трепанобиопсии. При выполнении биопсии опухоли основополагающим топографическим критерием её проведения является стандартный оперативный доступ предстоящего оперативного лечения. Зона забора биопсийного материала всегда определяется онкоортопедом, выполняющим хирургический этап лечения.

2.2. Морфологическое исследование

Морфологическая диагностика представляет большую сложность. Цитологическое исследование для постановки диагноза не используется. Отсутствие стандартных наборов ИГХ реакций и цитогенетических исследований в значительной степени повышают роль патоморфолога, от квалификации и опыта которого зависит постановка правильного гистологического диагноза. В настоящее время выделяются более 5 форм остеосарком с разными степенями дифференцировки.

Цитогенетическое исследование: хромосомные изменения описаны при многих саркомах. В настоящее время их идентификация используется только для более тщательной диагностики того или иного гистологического подтипа, в частности высока их роль в диагностике ПНЭО/сарком семейства Юинга.

К первичным злокачественным опухолям костей относится хондросаркома, основным методом лечения которой является хирургический, за исключением случаев дедифференцировки в остеосаркому или злокачественную фиброзную гистиоцитому (комбинированное лечение по стандартам остеосаркомы) или мезенхимальный гистологический подтип (лечение по стандартам сарком семейства Юинга).

3. ЛЕЧЕНИЕ

Основные принципы первичного лечения локализованных остеосарком

Лечение больных с локализованной формой остеосаркомы является комплексным и включает предоперационную ХТ, операцию, послеоперационную химиотерапию. Хирургическое лечение в самостоятельном варианте нецелесообразно, т. к. у 80–90% больных в течение 1,5 лет после операции диагностируются метастазы в лёгких и локальные рецидивы. В связи с этим лечение первичных больных должно проводиться только в специализированных центрах и требует комплексного подхода с привлечением ряда специалистов: морфолога, лучевого диагноста, хирурга, радиолога, химиотерапевта. ЛТ терапия используется только в сочетании с ХТ. Методика облучения, доза и источник зависят от гистологического подтипа опухоли, возраста больного, локализации и размеров опухоли, характера планируемой или проведённой операции, её радикальности. Применение ХТ в сочетании с оперативным пособием позволяет улучшить выживаемость больных как с локализованным, так и метастатическим процессом.

Современным стандартом хирургического лечения следует считать органосохраняющие вмешательства (эндопротезирование длинных трубчатых костей, эндопротезирование мелких суставов, резекции костей таза с этапами восстановления целостности тазового кольца, вертебрэктомии с восстановлением целостности позвоночного столба, резекции грудной клетки с восстановлением механической и дыхательной функции и т. д.). С учётом преимущественно молодого возраста пациентов особое внимание следует обратить на характер операций. В настоящее время калечащие операции допустимы не более, чем в 10% случаев и выполняются при отсутствии эффекта консервативного лечения. Хирургическое лечение должно выполняться только в специализированных учреждениях онкологического профиля с применением инновационных высокотехнологичных методов, направленных на максимальное сохранение поражённого отдела скелета. Реабилитация пациентов является важным этапом лечения, позволяющим улучшить качество жизни как после органосохраняющих, так и после калечащих операций, ускорить процесс социализации пациента (рис. 2).

3.1. Хирургическое лечение

Органосохраняющие операции являются стандартом лечения пациентов с диагнозом саркома кости. Главным условием операбельности пациентов с диагнозом «саркома кости» является возможность радикального и абластичного удаления опухоли, что гарантирует отсутствие местного рецидива.

Виды радикального оперативного лечения

Ампутация или экзартикуляция конечности выполняются в следующих случаях:

- обширное первично-множественное распространение опухоли;
- вовлечение в опухолевый процесс магистрального сосудисто-нервного пучка, технически исключающее проведение реконструктивно-пластического этапа операции;

- прогрессирующее на фоне предоперационной ХТ;
- отказ пациента от органосохраняющей операции;
- жизненные показания к экстренному хирургическому вмешательству в связи с распадом опухоли и/или кровотечением.

В остальных случаях в первую очередь следует рассматривать возможность выполнения органосохраняющих операций. Размер первичного очага опухоли, степень распространения внекостного компонента не могут использоваться как самостоятельные независимые критерии при решении вопроса о выполнении калечащей операции. Костные резекции выполняются при наличии минимального необходимого отступа от предполагаемого края опухоли не менее 3–5 см (при отсутствии распространения опухоли в костномозговом канале оставшейся части кости).

Особенности хирургической тактики в зависимости от формы остеосаркомы

- Параостальная (юстакортикальная) остеосаркома: только радикальное хирургическое лечение (вне зависимости от степени распространения опухоли).
- Периостальная остеосаркома: радикальное хирургическое лечение. В зависимости от размера первичного очага и степени распространения опухоли на консилиуме в составе хирурга-онкоортопеда и химиотерапевта принимается решение о целесообразности консервативного лечения. ХТ в ряде случаев может уменьшить размеры первичного очага и метастазов опухоли, способствовать её отграничению псевдокапсулой и перевести в резектабельное состояние.
- Остеосаркома высокой степени злокачественности: комбинированное лечение, включающее неоадьювантную ХТ, радикальное хирургическое лечение, адьювантную ХТ.

Эндопротезирование

В современной онкоортопедии среди различных способов восстановления дефекта и функции конечности после удаления опухолевого очага ведущее место занимают высокотехнологичные операции с использованием эндопротезов. Использование модульных систем эндопротезирования является предпочтительным способом реконструкции костных дефектов при саркомах кости. Выделяют следующие виды реконструктивных операций в объёме эндопротезирования:

- стандартные первичные операции у взрослых;
- стандартные первичные операции у детей и подростков;
- эндопротезирование редких анатомических зон;
- ревизионное эндопротезирование.

Требования, предъявляемые к конструкции эндопротеза при первичном эндопротезировании у взрослых:

- модульность конструкции эндопротеза;
- максимальная надёжность и ремонтпригодность эндопротеза;
- универсальность компонентов эндопротеза;

- максимальный срок службы;
- стабильная фиксация эндопротеза;
- хороший функциональный результат;
- короткий срок изготовления эндопротеза.

Особенности эндопротеза при первичном эндопротезировании у детей и подростков:

- наличие бесцементного способа фиксации эндопротеза;
- раздвижной механизм эндопротеза (инвазивный и неинвазивный).

Рост количества случаев первичного эндопротезирования и успехи ХТ костных сарком приводят к ежегодному увеличению количества пациентов, нуждающихся в повторных ортопедических операциях в связи с нестабильностью или поломкой эндопротеза. Проведение ревизионных операций вне зависимости от их причины требует подготовленной команды онкоортопедов и соответствующего оборудования. Ревизионный эндопротез изготавливается индивидуально, что позволяет, не удаляя весь эндопротез, заменить его часть. Применение модульной системы эндопротезирования упрощает выполнение последующих ревизионных операций и увеличивает биологический резерв кости.

3.2. Химиотерапия

ХТ как часть комплексного лечения значительно улучшает 5-летнюю выживаемость у больных с локализованным процессом (с 20% до 60%). Преимущества предоперационной ХТ заключаются в возможности оценки *in vivo* активности химиотерапевтических препаратов и облегчении выполнения операции. Обычно проводятся 3–4 цикла предоперационной ХТ. Целесообразность послеоперационной ХТ определяется степенью лекарственного патоморфоза. Степень некроза опухоли после предоперационной ХТ — надёжный независимый прогностический фактор. При выраженном ответе опухоли на проведённое лечение (некроз опухоли $\geq 90\%$) имеется большая вероятность увеличения безрецидивной и общей выживаемости. При отсутствии эффекта предоперационной ХТ послеоперационная ХТ не приводит к улучшению выживаемости. При III–IV степени лечебного патоморфоза (более 90% опухолевой ткани некротизировано) послеоперационно проводятся 4 курса ХТ с использованием тех же цитостатиков.

При лечении локализованного опухолевого процесса используется интенсивная ХТ на основе доксорубина и цисплатина. При низкой клинической и R-логической эффективности 2 циклов схема лечения меняется на 2 цикла высокодозной ХТ ифосфамидом. Многие центры включают в схему ифосфамид или высокие дозы метотрексата (+кальция фолинат); при крайне низкой степени лечебного патоморфоза могут также использоваться комбинации гемцитабина и доцетаксела, а также дакарбазина и доксорубина. Продолжительность ХТ варьирует от 7 до 12 мес. Обязательным условием проведения ХТ является строгое соблюдение методики введения высоких доз метотрексата, ифосфамида, цисплатина. Использование метотрексата оправдано у пациентов молодого возраста, эффективность у больных старше 25–30 лет сомнительна.

Иногда диссеминированные формы остеосаркомы ошибочно принимают за злокачественную гигантоклеточную опухоль кости, которая нечувствительна к цитотоксическим

препаратам, но обладает высокой чувствительностью к деносумабу, который назначается по 120 мг п/к 1 раз в 4 нед. (в первый мес.— в 1-й, 8-й, 15-й и 28-й дни). Рекомендуемые режимы ХТ остеосарком представлены в табл. 2.

Таблица 2. Рекомендуемые режимы химиотерапии остеосарком

AP	Доксорубин 90 мг/м ² в/в 96-часовая инфузия + цисплатин 120 мг/м ² в/в или в/а инфузия в 1-й день + Г-КСФ (филграстим 5 мкг/кг п/к в 5–15-й дни или пегилированный филграстим)) каждые 4 нед., 4 цикла
HD ¹ I	Ифосфамид 2000 мг/м ² в/в в 1–7-й дни (+ месна) + Г-КСФ (филграстим 5 мкг/кг п/к в 8–16-й дни или пегилированный филграстим)), 2 цикла
Альтернативный вариант после операции	
Некроз опухоли более 90%	
HD AI (75/10)	Доксорубин 25 мг/м ² /сут. в/в в 1–3-й дни (72-часовая непрерывная инфузия) + ифосфамид 2500 мг/м ² (+ месна) в/в в 1–4-й дни + Г-КСФ (филграстим 5 мкг/кг п/к в 5–15-й дни или пегилированный филграстим)), 4 цикла
Некроз опухоли 50–90%	
HD I	Ифосфамид 2000 мг/м ² в/в (+ месна) в 1–7-й дни + Г-КСФ (филграстим 5 мкг/кг п/к в 8–16-й дни или пегилированный филграстим)), каждые 3 нед., 2 цикла Через 3 нед.:
HD Mtx	Метотрексат 12 г/м ² в/в (+ кальция фолинат), каждые 2 нед., 4 введения Через 3 нед.:/возрастные ограничения/
HD AI (75/10)	Доксорубин 25 мг/м ² /сут. в/в в 1–3 дни (72-часовая непрерывная инфузия) + ифосфамид 2500 мг/м ² (+ месна) в/в в 1–4-й дни + Г-КСФ (филграстим 5 мкг/кг п/к в 5–15-й дни или пегилированный филграстим), 2 цикла
Некроз опухоли менее 50%:	
GemTax	Гемцитабин 900 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни (90-минутная инфузия) + доцетаксел 100 мг/м ² в/в в 8-й день + Г-КСФ (филграстим 5 мкг/кг п/к в 9–19-й дни или пегилированный филграстим), 2 цикла

¹ HD — высокие дозы

3.3. Лечение метастатического процесса и рецидивов

При лечении метастатических форм используется комбинированная ХТ в сочетании с возможным оперативным лечением. Выбор ХТ II линии зависит от первичного лечения. Чаще всего используются высокие дозы метотрексата, ифосфамид. Использование этопозида не оправдано, так как его эффективность в лечении остеосарком не доказана. При появлении метастазов более, чем через 6 мес. после комплексного лечения возможно повторение ранее использованного режима ХТ. При более раннем прогрессировании следует применять другие комбинации цитостатиков.

При метастатическом поражении лёгких следует обсудить возможность оперативного вмешательства в объёме метастазэктомии, повторной торакотомии в комплексе с ХТ. При метастазах в лёгких их полное хирургическое удаление может обеспечить 5-летнюю выживаемость у 40 % больных.

Используются те же режимы ХТ и в такой же последовательности, как и при лечении первичной опухоли. При наличии только лёгочных метастазов у нелеченных (первичных) больных ХТ должна проводиться не с паллиативной, а лечебной целью, т. е. с соблюдением стандартных для лечения данной патологии режимов (без редукции доз и увеличения интервалов между курсами), т. к. в 20% случаев можно достичь 5-летней выживаемости без признаков заболевания. Кроме стандартных режимов, в качестве III и последующих линий терапии возможно применение сорафениба по 400 мг × 2 раза/сут. внутрь ежедневно.

4. НАБЛЮДЕНИЕ

Больные остеосаркомой, закончившие этап комбинированного лечения, должны наблюдаться с периодичностью 1 раз в 3 мес. в течение первых 2 лет, далее — 1 раз в 6 мес. до общей продолжительности 5 лет. Обязательными процедурами являются выяснение жалоб, осмотр, КТ грудной клетки, УЗИ области послеоперационного рубца, Р-графия зоны костного поражения.

Рекомендуемый алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при остеогенной саркоме представлен на рис. 1 и 2.

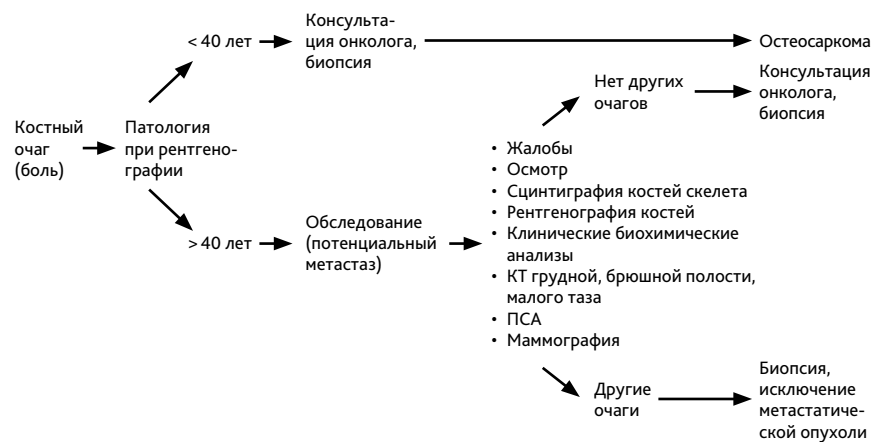
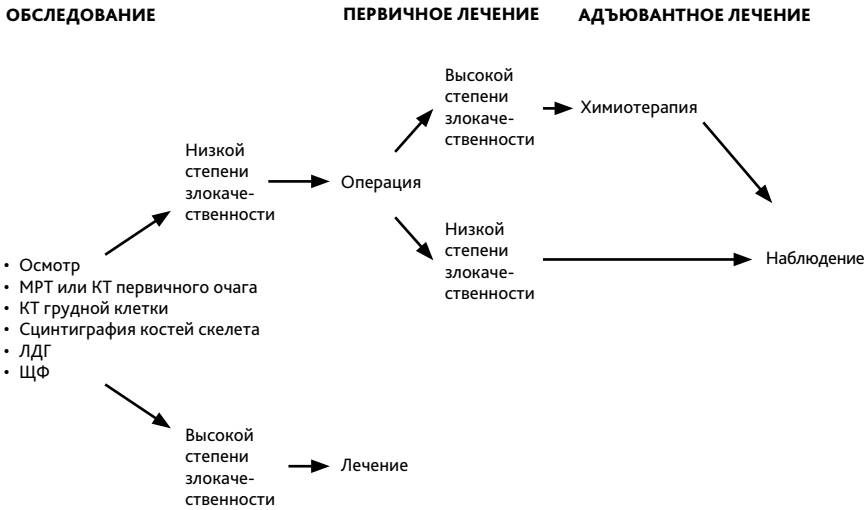


Рисунок 1. Рекомендуемый диагностический алгоритм при остеосаркоме.



Химиотерапия: в/в или в/а, включает не менее двух цитостатиков (доксорубицин, цисплатин, ифосфамид, высокие дозы метотрексата), Г-КСФ.

Рисунок 2. Рекомендуемый лечебно-диагностический алгоритм при остеосаркоме.

САРКОМА ЮИНГА

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

В 2020 г. опубликовано 5-е издание «Классификации ВОЗ опухолей мягких тканей и костей», в которой выделена новая отдельная группа опухолей костей и мягких тканей — недифференцированные мелкокруглоклеточные саркомы костей и мягких тканей (синоним: злокачественные мелкокруглоклеточные опухоли семейства саркомы Юинга).

В данную группу недифференцированных мелкоклеточных сарком костей и мягких тканей включены 4 нозологические группы:

9364/3 Саркома Юинга

9366/3 Круглоклеточная саркома с транслокацией химерного гена EWSR7-non-ETS

9367/3 Саркома с перестройкой гена CIC (CIC-DUX4)

9368/3 Саркома с перестройкой гена BCOR.

Стадирование не отличается от общепринятой классификации для первичных опухолей костей, детально описанной в разделе остеосарком. При внекостной форме стадирование проводится по системе для опухолей мягких тканей.

2. ДИАГНОСТИКА

С учетом высокой частоты метастазирования в кости и костный мозг в стандартный алгоритм диагностических процедур для первичных опухолей костей дополнительно включены сцинтиграфия костей скелета и трепанобиопсия костного мозга (рис. 3).

3. ЛЕЧЕНИЕ

Саркомы семейства Юинга/ПНЭО являются редкими опухолями и встречаются преимущественно у лиц молодого возраста, характеризуются высокой чувствительностью к ЛТ и ХТ. Лечение требует комплексного подхода и должно проводиться в специализированных центрах (рис. 3, 4).

3.1. Локализованный опухолевый процесс

Общие принципы лечения

При клинически локализованной форме заболевания к моменту установления диагноза 90% больных имеют микрометастазы, поэтому локальное лечение (операция или ЛТ) должно обязательно дополняться системной (лекарственной) терапией. Комбинация ХТ с локальными видами лечения (оперативным и/или лучевым) повышает 5-летнюю выживаемость с 10% до 60%. После биопсии опухоли и тщательного обследования проводятся 4–6 циклов индукционной ХТ в течение 12–24 нед., далее следует локальный метод лечения с последующим назначением от 6–10 циклов ХТ, проводящихся с интервалом 3 нед. Общая продолжительность лечения составляет 8–12 мес. Наиболее актив-

ными цитостатиками являются доксорубин, 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 этопозида в программу лечения значительно улучшило результаты терапии пациентов с метастатической саркомой Юинга/ПНЭО.

3.1.1. Хирургическое лечение

Радикальная операция в тех случаях, когда она выполнима, рассценивается как наилучшая возможность локального контроля. Хирургическая тактика лечения пациентов с саркомой Юинга кости и остеосаркомой не имеет принципиальных различий и проводится с соблюдением онкологических и ортопедических правил выполнения такого вида операций, описанных в предыдущем разделе.

3.1.2. Лучевая терапия

ЛТ показана при невозможности радикального оперативного вмешательства и обсуждается в тех случаях, когда при гистологическом исследовании удалённого материала определяется недостаточный лечебный патоморфоз (то есть выявляется более 10% жизнеспособных опухолевых клеток). Нерадикальная операция с последующей ЛТ обладает сопоставимой эффективностью в сравнении с ЛТ в самостоятельном виде. ЛТ проводится в дозах 40–45 Гр при микроскопических остаточных опухолях и 50–60 Гр — при наличии макроскопических изменений. В качестве локального лечения при отказе от хирургического вмешательства или в случае нерадикальной операции применяется дистанционная 3D IMRT ЛТ в комбинации с ХТ в РОД 2–2,5 Гр, СОД 60 Гр. При метастазах в лёгких — крупнопольная ЛТ в РОД 2 Гр, СОД 20 Гр.

3.1.3. Химиотерапия

Рекомендуемые режимы ХТ сарком семейства Юинга/ПНЭО представлены в табл. 3.

Таблица 3. Рекомендуемые режимы химиотерапии сарком семейства Юинга/ПНЭО

Альтернирующий режим IE-VAC
IE: этопозид 100 мг/м² в/в в 1–5-й дни + ифосфамид 1800 мг/м² в/в в 1–5-й дни (+ месна) каждые 3–4 нед. VAC: винкристин 1,5 мг/м² в/в в 1-й день + доксорубин 75 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 1200 мг/м² в/в в 1-й день, каждые 3–4 нед.
При раннем прогрессировании (в течение ближайшего года после комбинированного лечения)
Циклофосфамид 250 мг/м² в/в в 1–5-й дни + топотекан 0,75 мг/м² в/в в 1–5-й дни, каждые 3–4 нед. Этопозид 100 мг/м² в/в в 1–5-й дни + топотекан 0,75 мг/м² в/в в 1–5-й дни, каждые 3–4 нед. Иринотекан 250 мг/м² в/в в 6-й день + темозоломид 150 мг/м² внутрь или в/в в 1–5-й дни, каждые 4 нед. Гемцитабин 900 мг/м² в/в 90-минутная инфузия в 1-й и 8-й дни + доцетаксел 100 мг/м² в/в в 8-й день + Г-КСФ (филграстим 5 мкг/кг п/к в 9–19-й дни) Пазопаниб 800 мг перорально ежедневно без перерыва

3.2. Метастатический и рецидивный опухолевый процесс

Лечение метастатического процесса или местных рецидивов носит паллиативный характер за исключением больных с ограниченным рецидивом после длительного безрецидивного периода. Единственным прогностическим фактором, имеющим значение при рецидиве, является время его возникновения: длительность безрецидивного периода ≥ 2 лет ассоциируется с улучшением отдалённых результатов лечения. Пациенты с метастатической формой заболевания должны получать такую же стандартную ХТ, как и больные с локализованным процессом с соответствующим локальным воздействием на метастазы (в основном с помощью ЛТ).

У больных с метастазами в лёгких увеличение выживаемости может быть достигнуто путём резекции остаточных метастазов только после эффективной ХТ и тотального облучения лёгкого.

Метастазы в костях и костном мозге являются прогностически неблагоприятными (5-летняя выживаемость менее 20%). При наличии метастазов в костях показана ЛТ.

Применение интенсивных и высокодозных режимов ХТ с последующей аутологичной трансплантацией костного мозга оправдано у отдельных пациентов после тщательного обследования.

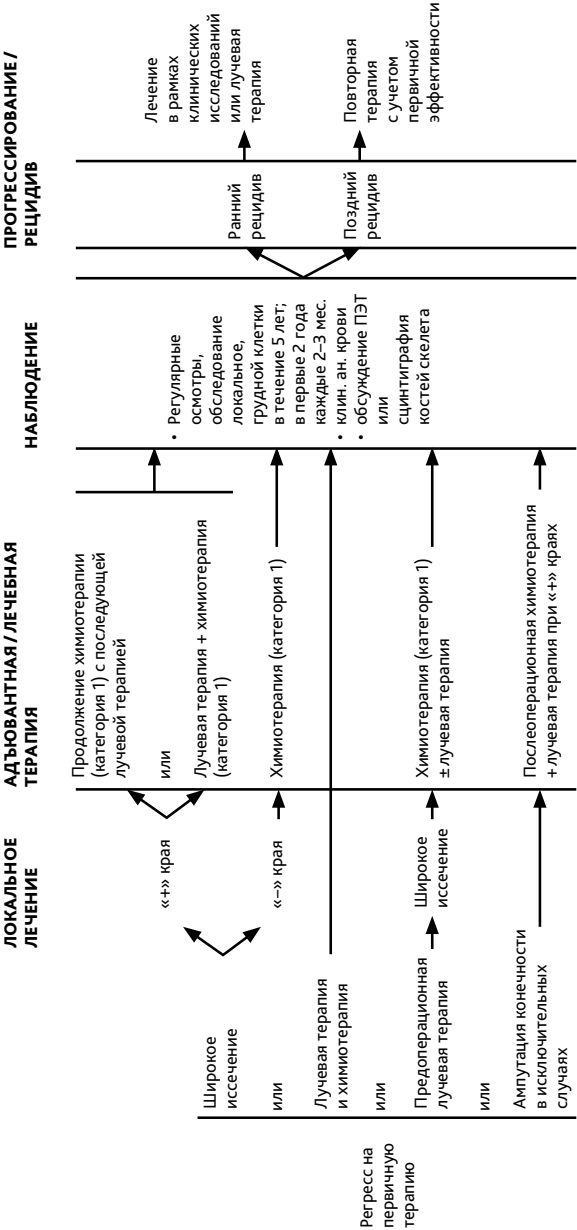
4. НАБЛЮДЕНИЕ

После комбинированного лечения больные саркомой Юинга должны наблюдаться с периодичностью 1 раз в 3 мес. в течение первых 2 лет, далее — 1 раз в 6 мес. до общей продолжительности 5 лет. Обязательными процедурами являются выяснение жалоб, осмотр, КТ грудной клетки, Р-графия зоны установки эндопротеза, УЗИ области послеоперационного рубца.



Химиотерапия включает комбинацию не менее трёх цитостатиков: ифосфамид и/или циклофосфамид, этопозид, доксорубицин, винкристин и Г-КСФ.

Рисунок 3. Рекомендуемый алгоритм диагностики и первичного лечения саркомы Юинга.



Категория 1: продолжительность химиотерапии не менее 36 недель с учётом первичной терапии.

Рисунок 4. Рекомендуемый алгоритм лечения саркомы Юинга.

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-18

Цитирование: Феденко А.А., Бохян А.Ю., Горбунова В.А., Махсон А.Н., Тепляков В.В. Практические рекомендации по лекарственному лечению сарком мягких тканей. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11).18

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

РЕКОМЕНДАЦИИ ВОСТОЧНО-ЕВРОПЕЙСКОЙ ГРУППЫ
ПО ИЗУЧЕНИЮ САРКОМ

Коллектив авторов: Феденко А.А., Бохян А.Ю., Горбунова В.А., Махсон А.Н., Тепляков В. В

Ключевые слова: саркомы мягких тканей, химиотерапия, степень злокачественности, гистологические подтипы

Саркомы — редкая группа опухолей. В России ежегодно регистрируется около 10 000 новых случаев, что составляет 1% всех злокачественных новообразований. Заболеваемость составляет 30 случаев на 1 000 000 населения. Саркомы мягких тканей (СМТ) составляют 60% от общего числа и возникают на нижних и верхних конечностях в соотношении 3:1, при этом около 75% сарком возникают в области коленного сустава. Саркомы в области головы и шеи возникают редко, с частотой не более 10%. На туловище СМТ локализуются в 30% случаев, при этом 40% из них составляют забрюшинные опухоли. Лечение первичных больных должно осуществляться только в специализированных центрах.

1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Стадирование СМТ осуществляется по системе TNM (7-е издание, 2011 г.) (табл. 1).

Таблица 1. Система стадирования сарком мягких тканей по системе TNM (7-е издание, 2011 г.)

Стадия	T	N	M	Степень злокачественности	Размер и локализация опухоли
IA	T1a	N0	M0	Низкая	≤ 5 см, поверхностная
	T1b	N0	M0	Низкая	≤ 5 см, глубокая
IB	T2a	N0	M0	Низкая	> 5 см, поверхностная
	T2b	N0	M0	Низкая	> 5 см, глубокая
IIA	T1a	N0	M0	Высокая	≤ 5 см, поверхностная

Стадия	T	N	M	Степень злокачественности	Размер и локализация опухоли
	T1b	N0	M0	Высокая	≤ 5 см, глубокая
IIb	T2a	N0	M0	Высокая	> 5 см, поверхностная
III	T2b	N0	M0	Высокая	> 5 см, глубокая
	Любая T	N1	M0	Любая	Любая
IV	Любая T	Любая N	M1	Любая	Любая

2. ДИАГНОСТИКА

Диагноз устанавливается на основании гистологического исследования ткани опухоли, полученной путём толстоигольной или открытой биопсии. Биопсия должна быть выполнена в том месте, которое впоследствии будет входить в зону иссечения опухоли. Преимуществом открытой биопсии является возможность получения большего количества опухолевого материала для качественного морфологического исследования. Выполнение толстоигольной биопсии оправдано малым количеством осложнений и возможностью навигации при помощи КТ и УЗИ, однако в 20% требуется повторное выполнение процедуры в связи с малым количеством получаемого материала. Зона забора биопсийного материала определяется онкоортопедом, который в дальнейшем будет выполнять хирургический этап лечения.

2.1. План обследования

- Общий анализ крови с подсчётом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов;
- биохимический анализ крови с определением показателей функции печени, почек (включая электролиты);
- коагулограмма;
- КТ брюшной полости (при опухолях брюшной полости и забрюшинного пространства);
- МРТ (при опухолях конечностей, туловища, области головы и шеи);
- КТ лёгких;
- радиоизотопное исследование костей скелета при миксоидных липосарcomaх;
- КТ головного мозга (при альвеолярной саркоме мягких тканей и гемангиоперицитоме).

Выполнение ПЭТ с целью первичного обследования и уточнения стадии не рекомендуется.

2.2. Основные параметры морфологического исследования

Морфологическая диагностика СМТ представляет большую сложность вследствие значительной гетерогенности опухолей даже внутри одного гистологического подтипа. В настоящее время выделяется более 100 гистологических подтипов СМТ, требующих различных подходов к лечению. Трансформация и дедифференцировка доброкачественной опухоли мягких тканей в злокачественную встречается редко, исключение составляя нейрофибромы, которые примерно в 10% случаев могут дедифференцироваться в зло-

качественную опухоль из оболочек периферических нервов. Различия в частоте различных гистологических подтипов сарком мягких тканей в большей степени обусловлены разными мнениями патоморфологов, а не различной встречаемостью. Биологические характеристики могут варьировать от доброкачественной опухоли без метастатического потенциала, более агрессивной с местно инвазивным ростом, до злокачественной с высоким метастатическим потенциалом. Для каждого гистологического подтипа сарком тенденция к метастазированию напрямую зависит от размера и степени злокачественности. Так, высоко злокачественные опухоли размером >5 см обладают очень высоким потенциалом метастазирования и наоборот. Частота митозов, морфологическая характеристика клеточного ядра, клеточность, клеточная анаплазия или полиморфизм и наличие некрозов являются наиболее важными факторами, определяющими степень злокачественности. Существуют две системы определения степени злокачественности СМТ: система NCI (Национальный онкологический институт США) и система FNCLCC (French Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer). По системе NCI оцениваются гистологический подтип, количество клеток в поле зрения, плеоморфизм, количество митозов и выраженность очагов некрозов. Различают:

- G1 — низкая степень злокачественности (высокодифференцированная опухоль): благоприятный прогноз, редко метастазирует, не чувствительна к ХТ;
- G2 — промежуточная степень злокачественности (умеренно дифференцированная опухоль);
- G3 — высокая степень злокачественности (низкодифференцированная опухоль): неблагоприятный прогноз, высокий потенциал метастазирования, в большинстве случаев чувствительна к ХТ.

По системе FNCLCC, которая также является трёхступенчатой, оценивается сумма баллов, отражающая дифференцировку опухоли, митотический индекс и количество некрозов. Степени злокачественности обеих шкал совпадают. Установление степени злокачественности является субъективной процедурой, поэтому некоторые патоморфологи предпочитают классифицировать саркомы на 2 типа: высокой и низкой степени злокачественности. Важную роль в дифференциальной диагностике СМТ играет ИГХ метод, который должен выполняться во всех случаях, когда заподозрена мезенхимальная опухоль. Цитологическое исследование не используется рутинно для определения гистологического подтипа СМТ. Во многих саркомах описаны хромосомные изменения. В настоящее время их идентификация используется только для более тщательной диагностики того или иного гистологического подтипа. Клинического применения эти данные пока не получили.

3. ЛЕЧЕНИЕ

3.1. Основные принципы лечения сарком мягких тканей

Лечение больных СМТ 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.

3.1.1. Хирургическое лечение

Саркомы мягких тканей развиваются в капсуле, которая раздвигает окружающие ткани в процессе роста опухоли. Эта оболочка не является истинной, так как инфильтрирована опухолевыми клетками и носит название псевдокапсулы. В ходе оперативного вмешательства необходимо выполнять удаление опухоли согласно онкологическим принципам, т. е. вместе с псевдокапсулой, не вскрывая её, в противном случае резко возрастает риск развития рецидива. Важен тщательный гемостаз, поскольку распространение опухолевых клеток в пределах послеоперационной гематомы происходит быстро, и вероятность рецидива в этой ситуации очень велика. В таких случаях обязательно проведение послеоперационной ЛТ. Удаление опухоли должно быть выполнено целиком (*en bloc*), края резекции должны быть «чистыми». Маркировка краёв резекции при иссечении СМТ обязательна.

У больных с IV стадией процесса хирургический метод может быть также использован в случае операбельных лёгочных метастазов. У отдельных больных оперативное удаление метастазов обеспечивает длительную безрецидивную выживаемость и даже излечение. Чаще всего это бывает при изолированных лёгочных метастазах.

При оценке возможности резекции в случае метастатической болезни важными факторами являются:

- наличие экстраторакальных проявлений, плеврального выпота и метастазов в лимфатических узлах корня и средостения;
- излеченность или перспектива излечения первичной опухоли;
- наличие противопоказаний для торакотомии и резекции метастазов;
- возможность радикальной резекции.

Резекция метастазов может быть выполнена путём торакотомии или в идеоторакоскопии.

Прогностическими факторами являются длительный безрецидивный интервал (>2,5 года), микроскопическое отсутствие опухолевых клеток в краях резекции, G1–2, а также размеры (<2 см) и количество метастазов. При благоприятных факторах прогноза 5-летняя выживаемость составляет 60%. Описаны случаи повторных метастазэктомий при рецидивах метастазов в лёгких.

3.1.2. Лучевая терапия

Предоперационная ЛТ направлена на уменьшение размеров опухоли, улучшение условий оперирования, уменьшение поля облучения (опухоль +края резекции по сравнению с ложем удалённой опухоли +края резекции) и дозы облучения (обычно 50–54 Гр). Основным отрицательным моментом является высокая частота послеоперационных осложнений инфекционного характера.

Предоперационная ЛТ или ХТ могут быть использованы с целью выполнения радикальной органосохраняющей операции. После операции возможно продолжение ЛТ. Для обеспечения лучшего локального контроля при СМТ высокой степени злокачественности в послеоперационном периоде может быть проведена ЛТ при расположении опухоли на конечностях и туловище. В случае забрюшинных СМТ обеспечить «чистые» края резекции трудно, и в большой

зоне ложа удалённой опухоли могут находиться опухолевые клетки, однако проведение послеоперационной ЛТ в цитотоксической дозе может быть невозможно в связи с низкой толерантностью внутренних органов, таких как печень, почки и ЖКТ. Рутинное использование послеоперационной ЛТ при первичных забрюшинных СМТ не рекомендуется.

3.2. Тактика лечения в зависимости от распространённости процесса

3.2.1. Локализованный опухолевый процесс (стадии I–III)

3.2.1.1. Локальная терапия

Оперативное вмешательство является стандартом лечения местно-распространённых СМТ низкой степени злокачественности и опухолей G2–3 размером <5 см. Широкое иссечение опухоли в пределах здоровых тканей, с учётом принципов футлярности и зональности, является стандартом хирургического вмешательства. Хирургический отступ >1 см считается достаточным, но край может быть меньше при наличии стойкого анатомического барьера, такого как мышечная фасция или надкостница, сухожильный конец мышцы (допустимым краем резекции в этих ситуациях считается 1,5–2 мм). Выполнение интраоперационной маркировки краёв резекции и их изучение патоморфологом является обязательным. Это позволяет объективно оценить качество оперативного вмешательства и определить необходимость послеоперационной ЛТ. При отсутствии опухолевых клеток в краях резекции (R0) послеоперационная ЛТ не требуется. В отдельных случаях допустимо краевое иссечение с «положительным краем» резекции (R1), однако, эта ситуация требует послеоперационной ЛТ.

Повторное оперативное вмешательство рассматривается в случае R1-резекции, если оно способно обеспечить радикальность операции без серьёзных осложнений; должны быть учтены биологические особенности опухоли (G). Повторное оперативное вмешательство в случае R2 является обязательным при резектабельном процессе. В этом случае возможна комплексная терапия с нерадикальной операцией требует совместного обсуждения с пациентом. Пластические и микрососудистые хирургические вмешательства применяются по показаниям. ЛТ применяется при позитивных краях резекции и при иссечениях R1–2, если невозможно выполнить ререзекцию. Послеоперационная ЛТ терапия должна проводиться с использованием наилучшей доступной методики (СОД 50–60 Гр, РОД 1,8–2 Гр), возможна эскалация до 66 Гр в зависимости от состояния пациента и качества оперативного вмешательства, лечение показано при микроскопически положительном крае.

Интраоперационная ЛТ и брахитерапия могут обсуждаться в отдельных клинических случаях.

3.2.1.2. Предоперационная ХТ

Позволяет уменьшить объём хирургического вмешательства, а также является тестом чувствительности опухоли к лечению. Высокочувствительная к ХТ группа СМТ требует проведения предоперационной ХТ во всех случаях T2 G2–3. Применение регионарной гипертермии в дополнение к системной ХТ обеспечивает преимущество в локальном кон-

троле и безрецидивной выживаемости у больных СМТ, умеренно чувствительными к ХТ. Изучение лечебного патоморфоза после предоперационной ХТ является основанием для назначения адъювантной ХТ. При нерезектабельных (или неоперабельных) опухолях ХТ и/или ЛТ применяется, если опухоль ограничена конечностью; используются изолированная гипертермическая перфузия мелфаланом или регионарная гипертермия с ХТ.

Принципы лечения местных рецидивов аналогичны таковому при местно-распространённом процессе за исключением более широкого применения пред-и послеоперационной химио-и лучевой терапии, если она не использовалась ранее.

3.2.2. Распространённый опухолевый процесс (стадии III–IV)

ХТ является основным методом лечения диссеминированных СМТ. Наиболее часто используются доксорубицин, ифосфамид, дакарбазин. Стандартом ХТ диссеминированных СМТ I линии является комбинированный режим «доксорубицин + ифосфамид». Для пациентов старше 65 лет методом выбора является монотерапия антрациклинами. При общем хорошем состоянии пациента комбинированная ХТ предпочтительна, особенно если предполагается высокая чувствительность опухоли к ХТ. При поверхностных ангиосаркомах альтернативой является назначение таксанов. Паклитаксел показал высокую эффективность в терапии местнораспространённых ангиосарком, в частности ассоциированных с синдромом Стюарда Тревеса.

В качестве II и последующих линий лечения липосарком, лейомиосарком, синовиальной и экстраоссальной формы саркомы Юинга может быть использован трабектедин. Во II линии для большинства гистологических подтипов (кроме липосарком и ГИСО) может быть использован пазопаниб. Для липосарком возможно использование эрибулина. Комбинация «гемцитабин + доцетаксел» имеет доказанную эффективность во II линии при СМТ. Гемцитабин показал наличие противоопухолевой активности в качестве единственного противоопухолевого агента при лейомиосаркоме. Дакарбазин во II линии обладает противоопухолевой активностью при лейомиосаркоме. Пегилированный липосомальный доксорубицин показал эффективность в терапии распространённых форм саркомы Капоши. Иматиниб является стандартным лечением дерматофибросаркомы (при невозможности хирургического лечения, в т. ч. при метастатическом процессе), а также мультицентричной формы агрессивного фиброматоза. Пазопаниб используется в качестве II и последующей линий терапии большинства гистологических подтипов, однако при химиорезистентных гистотипах (альвеолярная и светлоклеточная СМТ, солитарная фиброзная опухоль/гемангиоэндотелиома) должен применяться в I линии лечения.

Рекомендуемый алгоритм лечения СМТ в зависимости от степени распространённости процесса представлен на рис. 1, 2, 3.

3.3. Режимы лекарственной терапии сарком мягких тканей

Рекомендуемые режимы лекарственной терапии СМТ представлены в табл. 2.

Таблица 2. Рекомендуемые режимы лекарственной терапии сарком мягких тканей

Название	Режим введения препаратов
Моноterapia	
	Доксорубин 30 мг/м ² в/в с 1-го по 3-й день
	Доксорубин 60–75 мг/м ² в/в 1 раз в 3 нед.
	Ифосфамид 1600–2500 мг/м ² /сут. в/в в 1–5-й дни (+ месна 100–120% дозы ифосфамида)
	Гемцитабин 1200 мг/м ² в/в в течение 120 мин. в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед. (только для лейомиосарком матки при невозможности использовать режим GemTax)
	Трабектедин 1,5 мг/м ² в/в 24-часовая инфузия 1 раз в 3 нед. (II линия лечения липосарком, лейомиосарком, синовиальных сарком и экстраосальной формы сарком Юинга)
	Эрибулин 1,4 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед.
	Пегилированный липосомальный доксорубин 25 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 4 нед. (при саркоме Капоши)
Полихимиотерапия	
AI	Доксорубин 75 мг/м ² в/в 72-часовая инфузия+ ифосфамид 2500 мг/м ² /сут. в/в 3-часовая инфузия в 1–4-й дни (+ месна 100–120% дозы ифосфамида) каждые 3 нед. (+ филгратим 5 мкг/кг п/к в 5–15-й дни или до восстановления АЧН > 5,0 × 10 ⁹ /л или пегилированный филгратим)
GemTax	Гемцитабин 900 мг/м ² в/в 90-минутная инфузия в 1-й и 8-й дни+ доцетаксел 100 мг/м ² в 8-й день каждые 3 нед. (+ филгратим 5 мкг/кг п/к в 9–15-й дни или до восстановления АЧН > 5,0 × 10 ⁹ /л или пегилированный филгратим). При лечении пациентов, уже получавших ХТ, проводится редукция доз гемцитабина до 675 мг/м ² в 1-й и 8-й дни и доцетаксела до 75 мг/м ² (+ филгратим)
MAID	Ифосфамид 6000 мг/м ² в/в 72-часовая инфузия или 2000 мг/м ² /сут. в/в 4-часовая инфузия в 1–3-й дни (+ месна 100–120% дозы ифосфамида) + доксорубин 60 мг/м ² в/в 72-часовая инфузия+ дакарбазин 900 мг/м ² (растворённый вместе с доксорубином) в/в 72-часовая инфузия каждые 3 нед.
ADIC	Доксорубин 90 мг/м ² + дакарбазин 900 мг/м ² (растворённый вместе с доксорубином) в/в 96-часовая инфузия каждые 4 нед. (+ филгратим 5 мкг/кг п/к в 5–15-й дни или до восстановления АЧН > 5,0 × 10 ⁹ /л или пегилированный филгратим)
Режимы химиотерапии рабдомиосаркомы	
VAI	Винкристин 2 мг в/в в 1-й день+ доксорубин 75 мг/м ² в/в 72-часовая инфузия в 1-й день+ ифосфамид 2,5 г/м ² в/в 3-часовая инфузия в 1–4-й дни (+ месна 100–120% дозы ифосфамида) (+ филгратим 5 мкг/кг п/к в 5–15-й дни или до восстановления АЧН > 5,0 × 10 ⁹ /л или пегилированный филгратим) каждые 3 нед.
VAC	Винкристин 2 мг/м ² в/в в 1-й нед. + доксорубин 75 мг/м ² в/в в 1-й день+ циклофосфамид 1200 мг/м ² в/в 1-й день
Таргетная терапия	
	Иматиниб по 400 мг/сут. внутрь ежедневно (при дерматофибросаркомах и агрессивном фиброматозе)
	Пазопаниб 800 мг/сут. внутрь ежедневно (II линия лечения СМТ, кроме липосарком и ГИСО; контроль эффективности после 2 мес. приёма)
	Сунитиниб 37,5 мг/сут внутрь ежедневно (II линия лечения солитарной фиброзной опухоли, светлоклеточной и альвеолярной саркомы)

4. НАБЛЮДЕНИЕ

Больным, закончившим этап комбинированного лечения, динамическое наблюдение проводится каждые 3 мес. в течение первых 2 лет, далее — 1 раз в 6 мес. до 5 лет. Обязательными процедурами являются КТ грудной клетки, УЗИ области послеоперационного рубца.

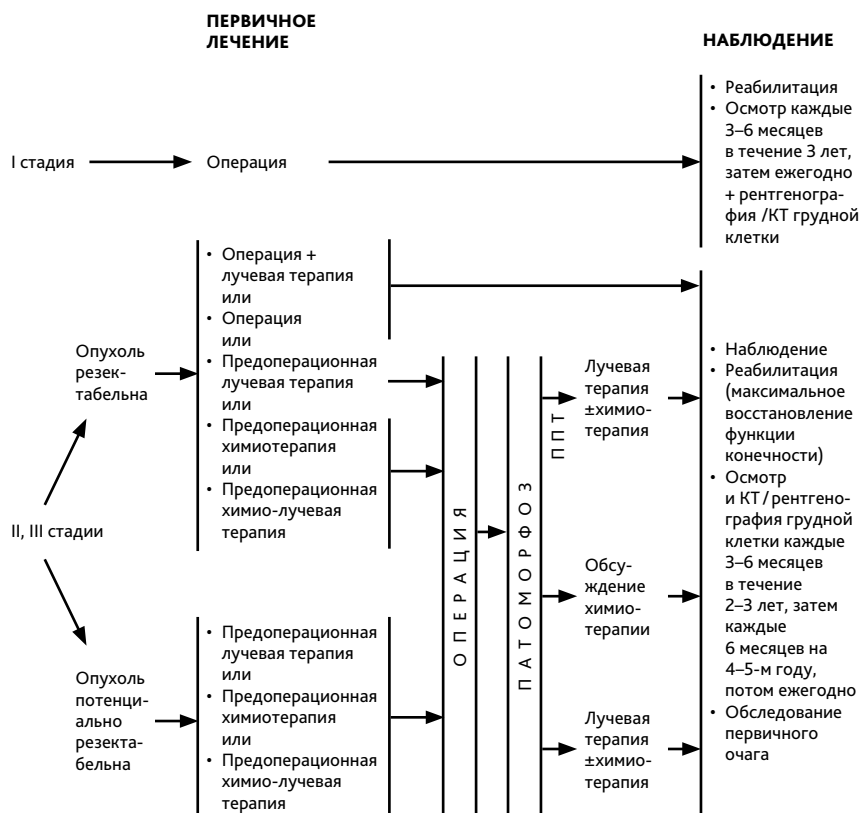


Рисунок 1. Рекомендуемый алгоритм лечения сарком мягких тканей в зависимости от распространённости процесса (локализованный процесс).

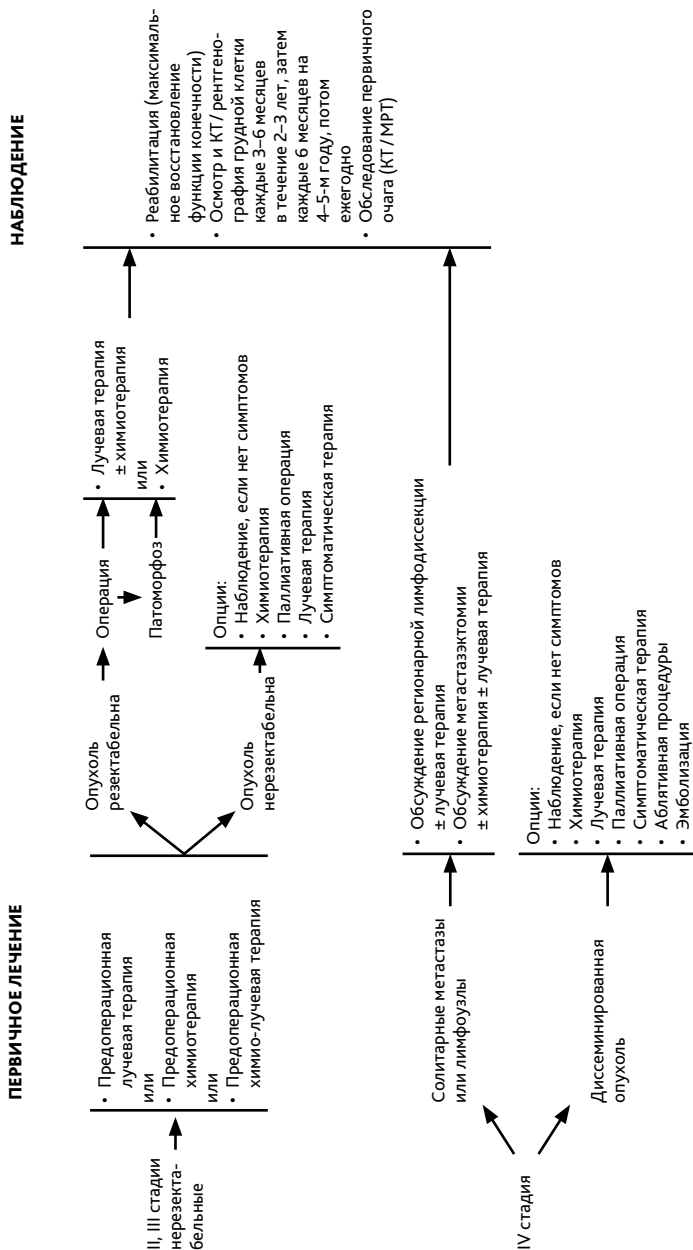


Рисунок 2. Рекомендуемый алгоритм лечения сарком мягких тканей в зависимости от распространённости процесса (местнораспространенный и метастатический процесс).

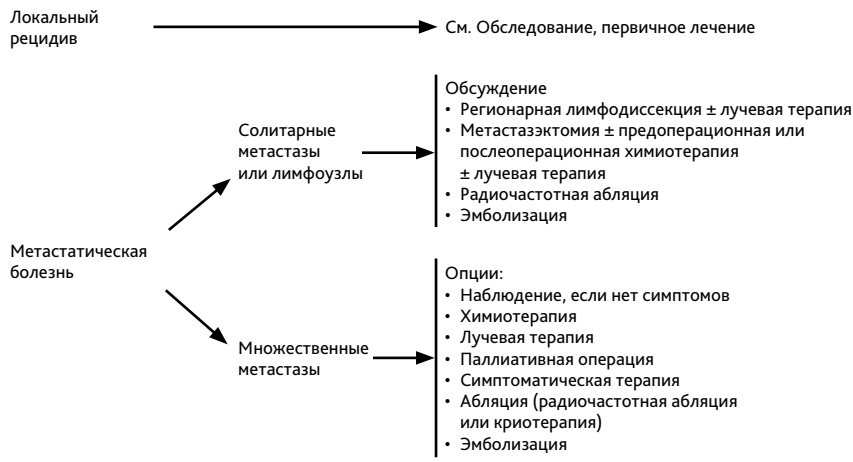


Рисунок 3. Рекомендуемый алгоритм лечения рецидивов сарком мягких тканей.

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-19

Цитирование: Новик А.В., Гладков О.А., Имянитов Е.Н., Копп В.М., Новиков С.Н., Проценко С.А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению больных с опухолями невыявленной первичной локализации. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11). 19

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЯМИ НЕВЫЯВЛЕННОЙ ПЕРВИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

Коллектив авторов: Новик А.В., Гладков О.А., Имянитов Е.Н., Копп В.М., Новиков С.Н., Проценко С.А., Семенова А. И

Ключевые слова: опухоли невыявленной первичной локализации, опухолевые маркеры, молекулярно-генетическое исследование

1. ДИАГНОСТИКА

- 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 ИГХ исследованием для определения типа опухоли и попытки определения первичного очага. Определение ИГХ 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 ИЦХ исследования
- КТ органов грудной клетки с контрастированием
- КТ или МРТ органов шеи
- КТ или МРТ брюшной полости и малого таза с контрастированием
- Остеосцинтиграфия с последующей рентгенографией очагов накопления РФП.
- Фиброгастродуоденоскопия
- Фиброколоноскопия
- Клинический анализ крови
- Биохимический анализ крови (общий белок, глюкоза, билирубин, креатинин, мочевины, АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ, кальций, калий, натрий)
- Общий анализ мочи.

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, β -тубулина, HER2;
- при наличии семейного онкологического анамнеза могут оказаться целесообразными тесты на наследственные мутации;
- при плоскоклеточном раке: оценка экспрессии TS, TP, DPD, β -тубулина;
- при опухолях мезенхимального происхождения: транслокации, специфические для различных разновидностей сарком;
- определение MSI с помощью молекулярно-генетических методов (ПЦП с пробамми к BAT25, BAT26, NR21, NR24, Mono27 или к BAT25, BAT26, DiS5346, Di2S123, Di 17S250, при котором отличия в размерах выявляются в ≥ 2 локусах, или ИГХ с антителами к MLH1/MSH6/PMS2 при экспрессии хотя бы одного белка) для оценки возможности проведения иммунотерапии пембролизумабом.

Целесообразность, спектр и последовательность молекулярно-генетических тестов в значительной мере зависят от конкретной клинической ситуации, поэтому необходимо индивидуально обсуждать каждый конкретный случай со специалистами по молекулярной генетике, которые будут выполнять данный анализ.

- Определение перестроек NTRK

1.1. Обследование, которое проводится по показаниям в зависимости от клинической ситуации

- Хорионический гонадотропин (β -ХГЧ), 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;
- 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 РЭ и РП, HER2 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 β -ХГЧ или АФП;
- КТ/МРТ головного мозга с в/в контрастированием при подозрении на поражение головного мозга;
- возможно использование 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.

2. 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 неблагоприятным 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.

2.1. 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).

2.2. 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 ЛТ при наличии показаний.

2.3. Лечение больных 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 определение ЛДГ, АФП, β -ХГЧ.
- Основу терапии составляют режимы, включающие производные платины.
- Возможные режимы ХТ 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 Карбоплатин	175 мг/м ² AUC- 5	В/в В/в	1-й 1-й	21
CarD	Доцетаксел Карбоплатин	65 мг/м ² AUC- 6	В/в В/в	1-й 1-й	21
GP	Гемцитабин Цисплатин	1250 мг/м ² 100 мг/м ²	В/в В/в	1-й, 8-й 1-й	21
BE ¹	Блеомицин Этопозид Цисплатин	30 мг 100 мг/м ² 20 мг/м ²	В/в В/в В/в	1-й, 3-й, 5-й 1-й–5-й 1-й–5-й	21
EP ^{1,2}	Этопозид Цисплатин	120 мг/м ² 80 мг/м ²	В/в В/в	1-й–3-й 1-й	21

¹ Возможны альтернативные варианты назначения данных схем терапии.
² Возможна замена цисплатина на карбоплатин в соответствующих дозах.

2.4. Лечение больных старше 50 лет аденокарциномой или низкодифференцированной карциномой, а также больных с плоскоклеточным раком с преимущественным поражением средостения

Лечение данной категории больных проводится по принципам и рекомендациям, разработанным для немелкоклеточного рака легкого.

2.5. 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.

2.6. 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).

2.7. Канцероматоз брюшины у женщин

Течение заболевания напоминает рак яичников. Ведение больных осуществляется на основании рекомендаций для данного заболевания с учетом стадии процесса.

2.8. Плоскоклеточный рак с поражением лимфоузлов головы и шеи

Течение заболевания напоминает течение плоскоклеточного рака вышеуказанных локализаций и проводится по стандартам, разработанным для данного заболевания.

2.9. Лечение мужчин с аденокарциномой невыявленной 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.

2.10. Больные с меланомой или саркомой невыявленной первичной локализации

Лечение данных категорий больных проводится в соответствии с рекомендациями, разработанными для лечения соответствующей диссеминированной опухоли.

2.11. Лечение больных с ОНПЛ, не относящейся к вышеперечисленным группам

В связи с низкой чувствительностью таких опухолей к терапии предпочтение отдается малотоксичным видам терапии. Выбор препаратов основывается на предположении о наиболее частом расположении источника ОНПЛ в органах ЖКТ и легких. Использование полихимиотерапии (табл. 2, 3) оправдано только у больных в удовлетворительном состоянии с агрессивно протекающим заболеванием. При ограничении метастатического поражения одной анатомической зоной (например, изолированные метастазы в печени) рекомендуется применение локальных и локорегионарных методов лечения данных очагов (например, резекция очага, абляция очага, ЛТ (в том числе стереотаксическая), изолированная перфузия и др.), в сочетании с системной терапией.

При наличии метастатического поражения костей показано применение бисфосфонатов или деносумаба.

Таблица 2. Возможные режимы лекарственной терапии больных аденокарциномой не выявленной первичной локализации

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни приема	Длительность цикла, дни
CarPac	Паклитаксел Карбоплатин	175–200 мг/м ² AUC 5–6	В/в В/в	1-й 1-й	21
DC	Доцетаксел Цисплатин	60 мг/м ² 80 мг/м ²	В/в В/в	1-й 1-й	21
CarD	Доцетаксел Карбоплатин	65 мг/м ² AUC- 6	В/в В/в	1-й 1-й	21
GP	Гемцитабин Цисплатин	1000–1250 мг/м ² 75 мг/м ²	В/в В/в	1-й, 8-й 1-й	21
GD	Гемцитабин Доцетаксел	1000 мг/м ² 75 мг/м ²	В/в В/в	1-й, 8-й 8-й	21
EP ^{1,2}	Этопозид Цисплатин	120 мг/м ² 80 мг/м ²	В/в В/в	1-й–3-й 1-й	21
mFOLFOX6 ¹	Оксалиплатин Лейковорин Фторурацил Фторурацил	85 мг/м ² 200 мг/м ² 400 мг/м ² 2400 мг/м ²	В/в В/в В/в, струйно В/в, 46–48 ч.	1-й 1-й 1-й 1-й	14
CAPOX	Оксалиплатин Капецитабин	130 мг/м ² 850–1000 мг/м ²	В/в Внутрь 2 раза в день	1-й 1-й–14-й	21
CarI	Иринотекан Карбоплатин	60 мг/м ² AUC5	В/в В/в	1-й, 8-й, 15-й 1-й	28
GI ⁴	Иринотекан Гемцитабин	100 мг/м ² 1000 мг/м ²	В/в В/в	1-й, 8-й 1-й, 8-й	21

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни приема	Длительность цикла, дни
	Пембролизумаб ³	2 мг/кг или 200 мг	В/в	1	21
	Пембролизумаб ³	400 мг	В/в	1	42
	Ниволумаб ³	3 мг/кг	В/в	1	14
	Ниволумаб ³	240 мг	В/в	1	14
	Ниволумаб ³	480 мг	В/в	1	28
FOLFIRI	Иринотекан	180 мг/м ²	В/в	1-й	14
	Кальция фолинат	200 мг/м ²	В/в	1-й	
	Фторурацил	400 мг/м ²	В/в, струйно	1-й	
	Фторурацил	2400 мг/м ²	В/в, 48 ч.	1-й	
FOLFIRINOX ⁵	Иринотекан	180 мг/м ²	В/в	1-й	14
	Кальция фолинат	200 мг/м ²	В/в	1-й	
	Фторурацил	400 мг/м ²	В/в, струйно	1-й	
	Фторурацил	2400 мг/м ²	В/в, 48 ч.	1-й	
	Оксалиплатин	85 мг/м ²	В/в	1-й	

¹ Возможны альтернативные варианты назначения данных схем терапии.

² Возможна замена цисплатина на карбоплатин в соответствующих дозах.

³ Только при наличии MSI в опухолевой ткани, определенной описанными выше методами, во второй или последующих линиях терапии.

⁴ При противопоказаниях к применению препаратов платины.

⁵ При подозрении на источник в ЖКТ и ECOG 0-1.

Таблица 3. Возможные режимы терапии больных плоскоклеточным раком невыявленной первичной локализации

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни приема	Длительность цикла, дни
PCF	Паклитаксел	175 мг/м ²	В/в	1-й	21
	Цисплатин	100 мг/м ²	В/в	1-й	
	Фторурацил	500 мг/м ² /сут.	В/в, 24-часовая инфузия	1-й–5-й	
DCF	Доцетаксел	75 мг/м ²	В/в	1-й	21
	Цисплатин	75 мг/м ²	В/в	1-й	
	Фторурацил	750 мг/м ² /сут.	В/в, 24-часовая инфузия	1-й–5-й	
mFOLFOX 6 ¹	Оксалиплатин	85 мг/м ²	В/в	1-й	14
	Кальция фолинат	200 мг/м ²	В/в	1-й	

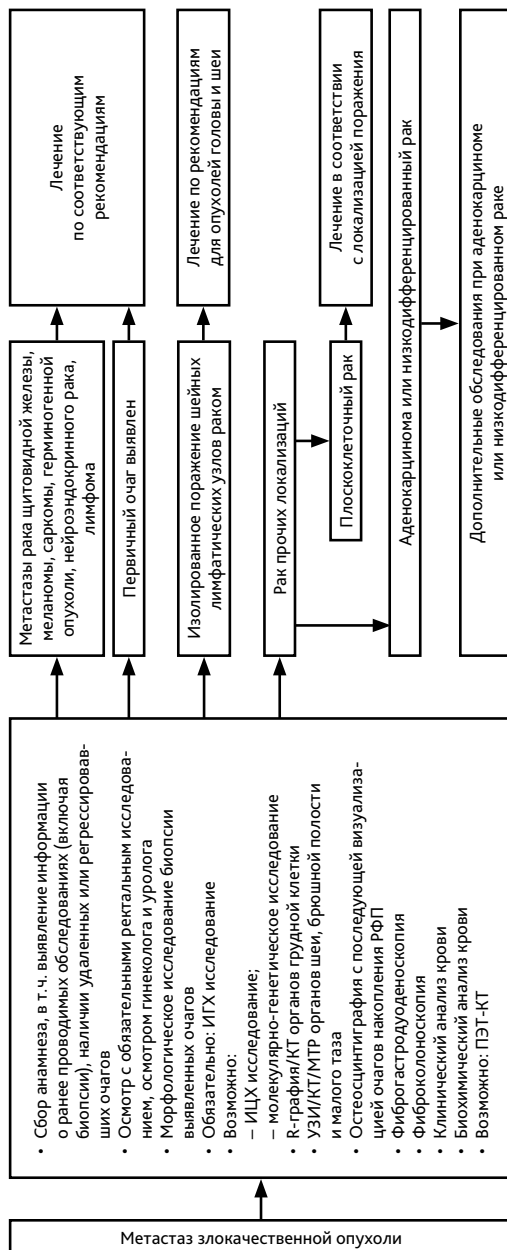
Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни приема	Длительность цикла, дни
	Фторурацил	400 мг/м ²	В/в, струйно	1-й	
	Фторурацил	2400 мг/м ²	В/в, 46–48 ч.	1-й	
GP ¹	Гемцитабин	1000–1250 мг/м ²	В/в	1-й	21
	Цисплатин	75 мг/м ²	В/в	1-й, 8-й	
PC	Паклитаксел	175 мг/м ²	В/в	1-й	21
	Цисплатин	60 мг/м ²	В/в	1-й	
CarPac	Паклитаксел	175–200 мг/м ²	В/в	1-й	21
	Карбоплатин	AUC 5–6	В/в	1-й	
PF ¹	Цисплатин	20 мг/м ²	В/в	1-й–5-й	28
	Фторурацил	700 мг/м ²	В/в, 24-часовая инфузия	1-й–5-й	
DC	Доцетаксел	75 мг/м ²	В/в	1-й	21
	Цисплатин	75 мг/м ²	В/в	1-й	
	Пембролизумаб ²	2 мг/кг или 200 мг	В/в	1	21
	Пембролизумаб ²	400 мг	В/в	1	42
	Ниволумаб ²	3 мг/кг	В/в	1	14
	Ниволумаб ²	240 мг	В/в	1	14
	Ниволумаб ²	480 мг	В/в	1	28

¹ Возможны альтернативные варианты назначения данных схем терапии.

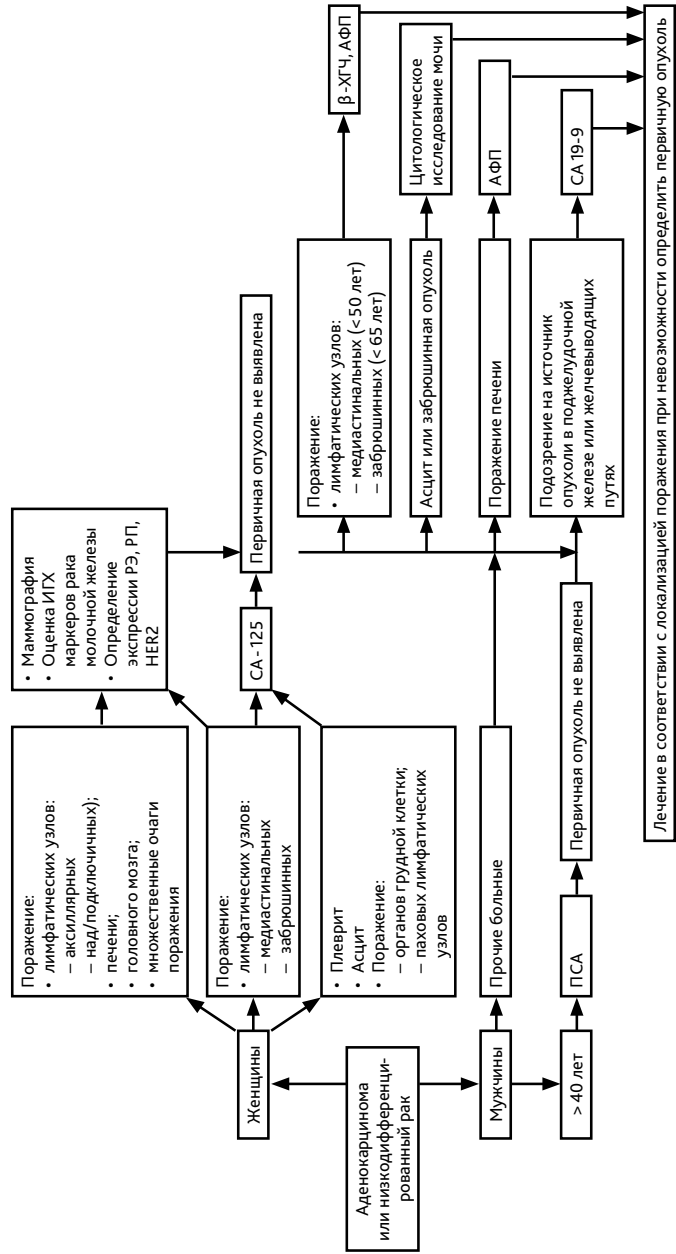
² Только при наличии MSI в опухолевой ткани, определенной описанными выше методами, во второй или последующих линиях терапии.

3. АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЯМИ НЕВЫЯВЛЕННОЙ ПЕРВИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

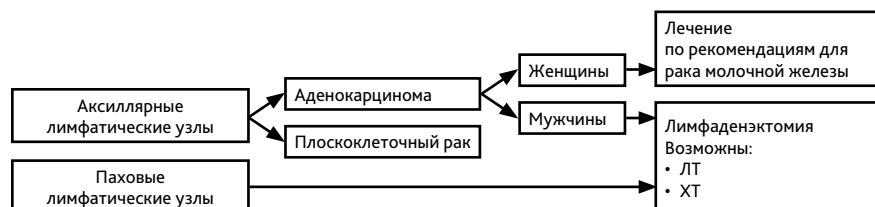
3.1. Алгоритм обследования



3.2. Алгоритм дополнительного обследования при аденокарциноме или низкодифференцированном раке не выявленной первичной локализации



3.3. Алгоритм лечения больных с изолированными метастазами в лимфатических узлах рака невыявленной первичной локализации



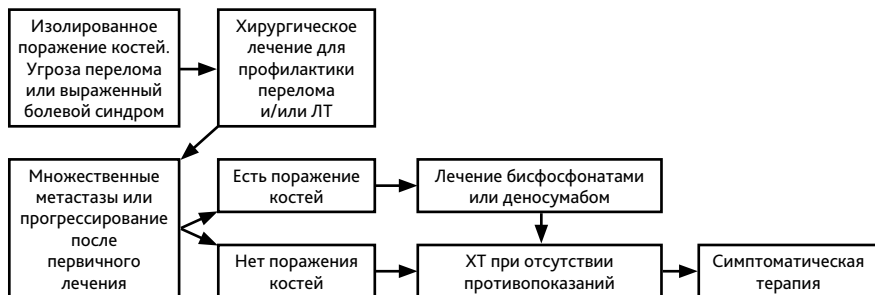
3.4. Алгоритм терапии опухолей невыявленной первичной локализации с изолированным поражением легких, брюшины, плевры, печени



3.5. Алгоритм лечения опухолей невыявленной первичной локализации с поражением средостения, забрюшинного пространства, головного мозга



3.6. Алгоритм лечения опухолей невыявленной первичной локализации с поражением костей и с множественными метастазами



DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-20

Цитирование: Трякин А.А., Бесова Н.С., Волков Н.М., Гамаюнов С.В., Гладков О.А., Давыдов М.М. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака пищевода и пищеводно-желудочного перехода. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11). 20

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА ПИЩЕВОДА И ПИЩЕВОДНО-ЖЕЛУДОЧНОГО ПЕРЕХОДА

Коллектив авторов: Трякин А.А., Бесова Н.С., Волков Н.М., Гамаюнов С.В., Гладков О.А., Давыдов М.М., Кононец П.В., Левченко Е.В., Тер-Ованесов М.Д., Ткачев С.И., Черных М.В.

Ключевые слова: рак пищевода, ЭГДС, плоскоклеточный рак, аденокарцинома, пищеводно-желудочный переход, химиолучевое лечение

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

1.1. Определение категорий Т, N, M

Для определения стадии рака пищевода (РП) используется классификация TNM (UICC, 8-е издание). При определении стадии РП в классификациях UICC и AJCC используются идентичные критерии TNM (табл. 1). Патоморфологические категории pT, pN и pM соответствуют клиническим характеристикам cT, cN и cM.

Таблица 1. Система стадирования рака пищевода по TNM (UICC, 8-е издание)

Первичная опухоль	
Tx	Первичная опухоль не может быть оценена
T0	Нет признаков первичной опухоли
Tis	Карцинома in situ/дисплазия высокой степени
T1	Прорастание опухоли в собственную пластинку или подслизистый слой
T1a	Опухоль вовлекает собственную пластинку или мышечную пластинку слизистой оболочки
T1b	Опухоль прорастает подслизистый слой
T2	Прорастание мышечного слоя
T3	Прорастание адвентиции
T4	Прорастание прилегающих структур
T4a	Плевра, брюшина, перикард, диафрагма, вена azygos
T4b	Прилежащие анатомические структуры: аорта, позвонки или трахея

Регионарные лимфатические узлы	
Nx	Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены
N0	Нет метастазов в регионарных лимфатических узлах
N1	Поражение 1–2 регионарных лимфатических узлов
N2	Поражение 3–6 регионарных лимфатических узлов
N3	Поражение 7 и более регионарных лимфатических узлов
Отдаленные метастазы	
M0	Отдаленных метастазов нет
M1	Отдаленные метастазы есть

1.2. Регионарные лимфатические узлы

Регионарными являются следующие группы лимфатических узлов:

- прескаленные;
- внутренние яремные;
- верхние и нижние шейные;
- шейные околопищеводные;
- претрахеальные (билатеральные);
- лимфатические узлы корня легкого (билатеральные);
- верхние параэзофагеальные (выше v. azygos);
- бифуркационные;
- нижние параэзофагеальные (ниже v. azygos);
- задние медиастинальные;
- диафрагмальные;
- перигастральные (правые и левые кардиальные, лимфатические узлы вдоль малой кривизны, вдоль большой кривизны, супрапилорические, инфрапилорические, лимфатические узлы вдоль левой желудочной артерии).

Категория pN0 может быть установлена только после лимфодиссекции с патоморфологическим изучением не менее 7 удаленных лимфоузлов (при отсутствии в них метастазов).

1.3. Степень дифференцировки опухоли

Выделяют следующие степени дифференцировки при РП:

- Gx — степень дифференцировки опухоли не может быть определена;
- G1 — высокодифференцированная опухоль;
- G2 — умеренно дифференцированная опухоль;
- G3 — низкодифференцированная опухоль;
- G4 — недифференцированная опухоль.

1.4. Отделы пищевода

При оценке локализации верхнего полюса опухоли с помощью ЭГДС используется следующее деление пищевода в зависимости от расстояния от резцов (расстояние может варьировать) (табл. 2).

Таблица 2. Топографическая классификация рака пищевода в соответствии с кодами МКБ

Анатомический отдел пищевода	Анатомический код ICD-O-3	Локализация в пищеводе	Анатомические границы		Типичное расстояние от резцов, см
		Код ICD-O-3	Название	Границы	
Шейный отдел	C15.0	C15.3	Верхняя треть	От глотки до яремной вырезки грудины	15–20
Грудной отдел	C15.1	C15.3	Верхняя треть	От яремной вырезки грудины до нижнего края дуги непарной вены	20–25
		C15.4	Средняя треть	От нижнего края дуги непарной вены до нижнего края нижней легочной вены	25–30
		C15.5	Нижняя треть	От нижнего края нижней легочной вены до пищеводно-желудочного отверстия диафрагмы	30–40
Абдоминальный отдел	C15.2	C15.5	Нижняя треть	От пищеводного отверстия диафрагмы до пищеводно-желудочного перехода	40–45
		C16.0	EGJ/кардия	Опухоль вовлекает пищеводно-желудочный переход, ее эпицентр не ниже 2 см от Z-линии	40–45

1.5. Аденокарцинома пищеводно-желудочного перехода

Аденокарциномы пищеводно-желудочного перехода с эпицентром роста выше Z-линии, на уровне Z-линии и до 2,0 см ниже от Z-линии классифицируются и стадияруются как РП (I–II типы по Зиверту). Опухоли пищеводно-желудочного перехода с эпицентром роста дистальнее 2 см от Z-линии (III тип по Зиверту) классифицируются и стадияруются как рак желудка вне зависимости от вовлечения в опухолевый процесс самого пищеводно-желудочного перехода. Опухоли пищеводно-желудочного перехода I и II типа подлежат лечению согласно алгоритмам, соответствующим РП. Опухоли III типа подлежат лечению согласно алгоритмам, соответствующим раку желудка.

1.6. Группировка рака пищевода по стадиям

В табл. 3 и 4 представлена группировка РП по анатомическим и прогностическим критериям.

Таблица 3. Классификация плоскоклеточного рака пищевода по стадиям

Клиническая (с)				Патогистологическая (р)			
Стадия 0	Tis	N0	M0	Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0, N1	M0	Стадия IA	T1a	N0	M0
				Стадия IB	T1b	N0	M0
Стадия II	T2	N0, N1	M0	Стадия IIa	T2	N0	M0
	T3	N0	M0	Стадия IIb	T1	N1	M0
					T3	N0	M0
Клиническая (с)				Патогистологическая (р)			
Стадия III	T1, T2	N2	M0	Стадия IIIa	T1	N2	M0
	T3	N1, N2	M0		T2	N1	M0
				Стадия IIIb	T2	N2	M0
					T3	N1, N2	M0
				T4a	N0, N1	M0	
Стадия IVa	T4a, T4b	N0, N1, N2	M0	Стадия IVa	T4a	N2	M0
	любая Т	N3	M0		T4b	любая N	M0
					любая Т	N3	M0
Стадия IVb	любая Т	любая N	M1	Стадия IVb	любая Т	любая N	M1

Таблица 4. Классификация аденокарциномы пищевода по стадиям

Клиническая (с)				Патогистологическая (р)			
стадия 0	Tis	N0	M0	стадия 0	Tis	N0	M0
стадия I	T1	N0	M0	стадия IA	T1a	N0	M0
				стадия IB	T1b	N0	M0
стадия IIa	T1	N1	M0	стадия IIa	T2	N0	M0
стадия IIb	T2	N0	M0	стадия IIb	T1	N1	M0
					T3	N0	M0
стадия III	T2	N1	M0	стадия IIIa	T1	N2	M0
	T3, T4a	N0, N1	M0		T2	N1	M0
				стадия IIIb	T2	N2	M0
					T3	N1, N2	M0
T4a	N0, N1	M0					
стадия IVa	T1-T4b	N2	M0	стадия IVa	T4a	N2	M0
	T4b	N0, N1, N2	M0		T4b	любая N	M0
	любая Т	N3	M0		любая Т	N3	M0
стадия IVb	любая Т	любая N	M1	стадия IVb	любая Т	любая N	M1

2. ДИАГНОСТИКА

Для постановки диагноза, определения клинической стадии и выработки тактики лечения в план обследования должны входить следующие процедуры:

- ЭГДС позволяет получить материал для морфологического подтверждения диагноза, а также оценить распространенность первичной опухоли по пищеводу; с целью повышения информативности метода могут применяться такие методики как хромо-эндоскопия, эндоскопия в узко-спектральном пучке света, аутофлюоресценция;
- мультифокальная биопсия опухоли (не менее 5 фрагментов) с патоморфологическим исследованием опухолевой ткани; при аденокарциноме пищевода рекомендуется определение гиперэкспрессии HER2;
- рентгенологическое исследование пищевода с контрастированием; в настоящее время его выполнение рекомендуется для оценки распространенности опухоли в случае стеноза, не позволяющего выполнить ЭГДС, а также для диагностики опухолевых свищей;
- КТ органов грудной клетки и брюшной полости с в/в контрастированием; выполняется для оценки состояния регионарных лимфатических узлов и исключения отдаленных метастазов; по сравнению с эндо-УЗИ 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;
- ФБС выполняется при опухолях пищевода для исключения инвазии в трахею и главные бронхи; бронхоскопия и эндоскопия верхних дыхательных путей также позволяет исключить синхронную опухоль области головы и шеи у пациентов с плоскоклеточным раком;
- Эндо-УЗИ 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;
- ПЭТ/КТ (с 18ФДГ) малоинформативна для определения состояния первичной опухоли (Т) и регионарных лимфатических узлов (N), но по сравнению с КТ демонстрирует более высокую чувствительность и специфичность в обнаружении отдаленных метастазов; ПЭТ/КТ рекомендуется выполнять в том случае, если у пациента нет отдаленных метастазов по данным КТ.
- Молекулярное тестирование: при отягощенном семейном анамнезе показано определение статуса MSI в опухоли. При планировании послеоперационной иммунотерапии ниволумабом при II–III стадии рекомендуется определение в опухоли экспрессии PD-L1 (CPS). При планировании паллиативной ХТ при плоскоклеточном раке рекомендуется определение экспрессии PD-L1 (TPS и CPS), при аденокарциноме рекомендуется определение статуса MSI, экспрессии PD-L1 (CPS) и экспрессии HER2. При HER2 2+ с целью подтверждения амплификации гена рекомендуется выполнение FISH.

3. ЛЕЧЕНИЕ

Основным методом лечения РП является хирургический, однако неудовлетворительные отдаленные результаты заставляют комбинировать оперативное вмешательство с ХТ или предоперационной ХЛТ.

3.1. Стадия Tis, Ia (cTis–1aN0M0)

При росте опухоли в пределах слизистой оболочки (Tis, T1aN0M0) рекомендуется выполнение эндоскопической резекции слизистой оболочки пищевода или эндоскопической диссекции подслизистого слоя. Эндоскопическая резекция является методом выбора при РП in situ и при тяжелой дисплазии. Кроме того, метод успешно применяется при опухолях пищевода, не выходящих за пределы слизистой оболочки, у больных, имеющих значительный риск хирургических осложнений. При этом 5-летняя выживаемость достигает 85–100%.

При невозможности выполнения эндоскопического лечения возможными вариантами лечения при Tis и T1a являются эзофагэктомия, ХЛТ, брахитерапия, а при дисплазии и Tis — ФДТ.

3.2. Стадия cIb–IIa (cT1b–2N0M0)

Основным методом лечения является хирургический, проведение дополнительной ХТ или ХЛТ не рекомендуется. Лишь при невозможности хирургического лечения (отказ пациента или функциональные противопоказания к хирургическому лечению) проводится ХЛТ в самостоятельном варианте (см. раздел 3.2.3.3).

У отдельных сохраненных больных раком шейного отдела пищевода при наличии остаточной опухоли после ХЛТ возможно выполнение хирургического лечения, максимальный объем которого может соответствовать ларингофарингоэзофагэктомии с различными вариантами пластики пищевода и голосовым протезированием.

Основным видом операции при РП является субтотальная резекция пищевода с одномоментной интраплевральной пластикой стеблем желудка или сегментом толстой кишки с билатеральной двухзональной медиастинальной лимфодиссекцией из комбинированного лапаротомного и правостороннего торакотомного доступов (операция типа Льюиса) с формированием анастомоза в апертуре правой плевральной полости выше уровня v. azugos. При локализации опухоли выше уровня бифуркации трахеи рекомендовано выполнение экстирпации пищевода с формированием анастомоза на шее.

В центрах с наличием достаточного оснащения и обученных специалистов возможно выполнение хирургического лечения с применением малоинвазивных вмешательств (торакоскопия и/или лапароскопия) при условии сохранения объемов хирургического лечения. Малоинвазивные технологии способствуют снижению частоты и степени тяжести послеоперационных осложнений.

Выбор метода хирургического лечения при опухоли пищеводно-желудочного перехода определяется ее локализацией:

При раке I типа по Зиверту выполняется операция Льюиса (открытым или малоинвазивным доступом). В исключительных случаях (при невозможности торакотомии) может выполняться трансхиатальная резекция пищевода. Обязательным условием радикальности операции является выполнение верхней абдоминальной лимфодиссекции в объеме D2 и билатеральной медиастинальной лимфодиссекции 2F.

При раке III типа по Зиверту с переходом опухоли на пищевод в пределах 3 см выполняется трансхиатальная проксимальная резекция желудка с широкой диафрагмотомией, лимфодиссекцией из нижнего средостения до уровня бифуркации трахеи и высоким анастомозом в средостении. В качестве альтернативы возможно использование торакотомных доступов, хотя такие операции являются технически более сложными и сопряжены с повышением рисков послеоперационных осложнений. На сегодняшний день нет четкой доказательной базы, свидетельствующей о том, что выполнение торакотомных операций и расширение лимфодиссекции выше уровня бифуркации улучшает отдаленные результаты лечения. При раке II типа по Зиверту с переходом опухоли на пищевод более 3,0 см тактика хирургического лечения аналогична таковой при раке I типа по Зиверту.

3.3. Клиническая стадия II–III (cT2N0M0 высокого риска (наличие лимфоваскулярной инвазии, размер опухоли свыше 3 см, G3), cT3N0–3M0, cT1–2N1–3M0)

Вариантами лечения являются:

- предоперационная ХЛТ +хирургическое лечение (предпочтительный вариант при плоскоклеточном раке);
- пред - (пери -) операционная ХТ +хирургическое лечение (предпочтительный вариант при аденокарциноме);
- хирургическое лечение;
- самостоятельная ХЛТ.

Результаты хирургического лечения данных стадий остаются неудовлетворительными, 5 лет переживают лишь около 20% больных. В целях улучшения результатов лечения используются различные комбинации лекарственной и лучевой терапий (предоперационная ХТ, предоперационная ХЛТ, самостоятельная ХЛТ).

3.3.1. Химиотерапия

3.3.1.1. Предоперационная (неоадьювантная) химиотерапия

Метаанализ рандомизированных исследований показал статистически значимый выигрыш от ее проведения при аденокарциноме пищевода и равную эффективность с предоперационной ХЛТ, тогда как при плоскоклеточном раке выигрыш в общей выживаемости от неоадьювантной ХТ был минимальным. Поэтому у больных плоскоклеточным РП предоперационная ХТ может быть рекомендована только при невозможности проведения предоперационной ХЛТ.

При аденокарциноме нижнегрудного отдела пищевода или пищеводно-желудочного перехода оптимальным является проведение 6 курсов (18 нед.) периоперационной ХТ, при которой 3–4 курса ХТ назначаются до операции, а 3–4 курса — после нее. В рандомизированном исследовании периоперационная терапия в режиме FLOT (5-фторурацил + кальция фолинат + оксалиплатин + доцетаксел) продемонстрировала значительно большую частоту полных патоморфологических регрессий опухоли и увеличение продолжительности жизни (3-летняя общая выживаемость 57% против 48% соответственно) по сравнению с комбинацией ECF (эпирубицин + цисплатин + 5-фторурацил). У пациентов, не способных перенести режим FLOT, возможно применение двойных комбинаций на основе производных платины и фторпиримидинов (цисплатин и фторпиримидины, FOLFOX или XELOX). Рекомендуемые режимы химиотерапии РП представлены в табл. 5.

3.3.1.2. Послеоперационная (адъювантная) химиотерапия

При плоскоклеточном РП адъювантная ХТ не показана. У пациентов с аденокарциномой или плоскоклеточным РП с экспрессией PD-L1 CPS ≥ 5 , получивших предоперационную ХЛТ и не достигших после R0-резекции полного лечебного параморфоза, проведение адъювантной терапии ниволумабом на протяжении 1 года после операции приводит к статистически значимому увеличению выживаемости до прогрессирования.

При аденокарциноме нижнегрудного отдела пищевода послеоперационная ХТ рекомендуется только в составе периоперационной ХТ (см. раздел 3.2.1.1), так как в рандомизированных исследованиях адъювантная ХТ у этих пациентов не изучалась. У больных аденокарциномой пищеводно-желудочного перехода стадии рТлюбаяN1–3M0 или рT3–4N0M0 возможно проведение адъювантной ХТ по принципам, применяемым при раке желудка.

3.3.2. Лучевая терапия

Проведение ЛТ в самостоятельном виде (без ХТ) не показано ни до, ни после хирургического лечения в связи с малой эффективностью.

3.3.3. Одновременная химиолучевая терапия

3.3.3.1. Предоперационная химиолучевая терапия

Проведение предоперационной ХЛТ при резектабельном РП приводит к статистически значимому повышению частоты радикальных резекций и увеличению продолжительности жизни как при плоскоклеточном РП, так и при аденокарциноме. Перед началом ХЛТ возможно проведение двух трехнедельных (например, паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин AUC 5 или цисплатин 75 мг/м² при плоскоклеточном раке у ослабленных пациентов) или трех-четырёх двухнедельных циклов (например, FLOT (предпочтительно при аденокарциноме), mDCF (предпочтительный режим при плоскоклеточном раке) ХТ, что позволяет у большинства больных уменьшить дисфагию и заранее спланировать ЛТ.

Оптимальной является 3D-конформная дистанционная ЛТ на линейных ускорителях с энергией 6–18 МэВ с РОД 1,8–2 Гр и СОД — до 44–45 Гр. Одновременно с ЛТ проводится ХТ на основе цисплатина или карбоплатина (предпочтительно введение паклитаксела 50 мг/м² и карбоплатина АUC2 1 раз в неделю в течение 5 недель как лучше переносимой опции по сравнению с режимами на основе фторпиримидинов) (табл. 5). При выраженной дисфагии перед началом курса дистанционной ЛТ выполняют эндоскопическую электрореканализацию, аргонно-плазменную реканализацию пищевода или пункционную гастростомию.

Хирургическое вмешательство обычно выполняют через 6–8 нед. после завершения ХЛТ.

Оптимальным режимом ХЛТ как для плоскоклеточного рака, так и для аденокарциномы, является еженедельное введение паклитаксела и карбоплатина на протяжении 5-недельного курса дистанционной ЛТ. В крупном рандомизированном исследовании, сравнивавшем эффективность комбинированного и хирургического лечения РП, этот режим в составе предоперационной ХЛТ позволил добиться полной патоморфологической регрессии опухоли у 49 % больных плоскоклеточным раком и у 23 % больных аденокарциномой и улучшил общую 5-летнюю выживаемость больных с 34 % до 47 %. Токсичность режима была приемлемой, послеоперационная летальность в обеих группах составила 4 %.

3.3.3.2. Послеоперационная химиолучевая терапия

Послеоперационная ХЛТ может быть назначена пациентам в удовлетворительном общем состоянии при наличии микро-или макроскопической резидуальной опухоли (после R1-или R2-резекции). Режимы и дозы радиотерапии аналогичны таковым при самостоятельной ХЛТ (табл. 5).

3.3.3.3. Самостоятельная химиолучевая терапия (без хирургического лечения)

Альтернативой хирургическому лечению операбельных местнораспространенных форм РП является ХЛТ, которая позволяет достичь сопоставимой 5-летней общей выживаемости, равной 20–27 %. В прямом сравнительном исследовании эффективности и токсичности ХЛТ на основе цисплатина и инфузии 5-фторурацила и хирургического лечения (без ХЛТ), использованных в качестве самостоятельных методов, различий в отдаленных результатах получено не было, но токсичность и летальность после консервативного лечения были значительно ниже. ХЛТ является методом выбора у больных локализованным раком шейного отдела пищевода. Оптимальной является 3D-конформная дистанционная ЛТ на линейных ускорителях с энергией 6–18 МэВ, а также на протонных комплексах, работающих с энергией 70–250 МэВ; РОД составляет 1,8–2 Гр, СОД — до 50–55 Гр. За исключением опухолей шейного отдела, при которых СОД может достигать 60–66 Гр, увеличение СОД выше 56 Гр не приводит к улучшению результатов, повышая лишь летальность. В отдельных случаях СОД может быть увеличена до 60 Гр при использовании современных технологий дистанционной ЛТ (IMRT, VMAT). Во время ЛТ проводится ХТ (табл. 5).

При выраженной дисфагии перед началом облучения выполняют эндоскопическую электрореканализацию или аргонно-плазменную реканализацию пищевода или пункционную микрогастростомию. Альтернативой вышеуказанным методикам при выраженной

дисфагии является проведение 2 курсов ХТ, на фоне которой, как правило, наблюдается ее уменьшение. Для коррекции дисфагии перед началом ХЛТ постановка пищевода стента не рекомендуется, так как это повышает риск перфорации опухоли во время или в ближайшие сроки после окончания ЛТ. ХЛТ нередко осложняется развитием лучевых эзофагитов и усилением 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 ХЛТ (без хирургического лечения) и хирургическим лечением (в сочетании с предоперационной ХЛТ или без нее) зависит от локализации первичной опухоли, функционального состояния больного и опыта хирурга. Для пациентов в общем удовлетворительном состоянии с локализацией опухоли в средней или нижней трети пищевода предпочтительно включение операции в план лечения.

При сохранении жизнеспособной опухоли после самостоятельной ХЛТ или при местном рецидиве возможно выполнение так называемой «спасительной эзофагэктомии». К этой же категории оперативных вмешательств следует отнести фаринголаринго-эзофагэктомию по поводу резидуальной опухоли после ХЛТ рака шейного отдела пищевода.

3.4. Нерезектабельный местно-распространенный рак пищевода

3.4.1. Клиническая стадия IVa (T4 или множественные метастазы в регионарных лимфатических узлах средостения)

Основным методом лечения является самостоятельная ХЛТ. Вовлечение перикарда, плевры, легкого и диафрагмы не исключает возможности хирургического лечения в случае объективного ответа на предоперационную терапию.

3.4.2. Клиническая стадия IVb (M1 за счет поражения надключичных лимфоузлов)

Основным методом лечения является ХЛТ (режим аналогичен применяемому при операбельных опухолях) без хирургического вмешательства. При морфологически верифицированных метастазах в надключичных лимфатических узлах методом выбора также является самостоятельная ХЛТ (см. раздел 3.3.3.3). У отдельных пациентов данной группы может быть рассмотрен вопрос о хирургическом лечении после предоперационной ХЛТ с включением в объем операции билатеральной шейной лимфодиссекции. Поражение чревных лимфатических узлов также не является противопоказанием к проведению ХЛТ с последующим решением вопроса об оперативном лечении. При злокачественной пищеводной фистуле (пищеводно-медиастинальные, пищеводно-легочные и пищеводно-бронхиальные свищи), делающей невозможным проведение ХЛТ, допустимо выполнение комбинированных операций.

Таблица 5. Рекомендуемые режимы химиотерапии рака пищевода, применяемые в самостоятельном виде или совместно с лучевой терапией

Схема	Разовая доза	Дни введения	Повторяемость (цикличность)
Адьювантная иммунотерапия			
Ниволумаб ¹	3 мг/кг или 240 мг или 480 мг	1-й день 1-й день	Каждые 2 нед. Каждые 4 нед., длительность терапии — 12 мес.
Одновременная химиолучевая терапия			
Цисплатин Фторурацил	75 мг/м ² 750 мг/м ² /сут.	1-й день 1–4-й дни (96-часовая инфузия)	Каждые 3–4 нед.
Паклитаксел Карбоплатин	50 мг/м ² AUC 2	1-й день 1-й день	Еженедельно
Оксалиплатин Капецитабин	85 мг/м ² 1300 мг/м ² /сут.	1-й, 15-й, 29-й день 1–5-й дни каждой недели	
FOLFOX: Оксалиплатин Кальция фолинат Фторурацил Фторурацил	85 мг/м ² 400 мг/м ² 400 мг/м ² в/в струйно 1600–2000 мг/м ²	1-й день 1-й день 1-й день 1–2-й дни (48-часовая инфузия)	Каждые 2 нед.
Паклитаксел Фторурацил	45–50 мг/м ² 300 мг/м ² /сут.	1-й день, еженедельно 1–4-й дни (96-часовая инфузия), еженедельно	
Пред- или периоперационная химиотерапия при аденокарциномах нижнегрудного отдела пищевода			
FLOT: Доцетаксел Оксалиплатин Кальция фолинат Фторурацил ⁷	50 мг/м ² 85 мг/м ² 200 мг/м ² 2600 мг/м ²	1-й день 1-й день 1-й день 1-й день, 24-часовая инфузия	Каждые 2 нед. (по 4 курса до и после операции, пред-почтительный режим)
DCF: Доцетаксел Цисплатин Фторурацил ⁷	75 мг/м ² 75 мг/м ² 750 мг/м ² /сут.	1-й день 1-й день с 1-го по 5-й дни (120-часовая инфузия, в сутки 24-часовая инфузия)	Каждые 3 нед.
mDCF: Доцетаксел Цисплатин Кальция фолинат Фторурацил Фторурацил ⁷	40 мг/м ² 40 мг/м ² 400 мг/м ² 2000 мг/м ² (по 1000 мг/м ² /сут.) 400 мг/м ² в/в струйно	1-й день 1-й день 1-й день 1–2-й день, 46-часовая инфузия 1-й день	Каждые 2 нед.
Цисплатин Фторурацил	75 мг/м ² 1000 мг/м ² /сут.	1-й день 1–4-й дни (96-часовая инфузия)	Каждые 3 нед.

Схема	Разовая доза	Дни введения	Повторяемость (цикличность)
Цисплатин Капецитабин	75 мг/м ² 2000 мг/м ² /сут.	1-й день 1–14-й дни	Каждые 3 нед.
Доцетаксел Цисплатин Капецитабин	60–75 мг/м ² 60–75 мг/м ² 1650 мг/м ² /сут.	1-й день 1-й день 1–14-й дни	Каждые 3 нед.
Оксалиплатин Капецитабин	130 мг/м ² 2000 мг/м ² /сут.	1-й день 1–14-й дни	Каждые 3 нед.
Оксалиплатин Кальция фолинат Фторурацил Фторурацил ⁷	85 мг/м ² 400 мг/м ² 2400 мг/м ² 400 мг/м ² в/в струйно	1-й день 1-й день 1 день, 46-часовая инфузия 1-й день	Каждые 2 нед.
Режимы паллиативной химиотерапии			
Ниволумаб Оксалиплатин Капецитабин ²	360 мг 130 мг/м ² 2000 мг/м ² /сут.	1-й день 1-й день 1–14-й дни	Каждые 3 нед.
Ниволумаб Оксалиплатин Кальция фолинат Фторурацил Фторурацил ²	240 мг 85 мг/м ² 400 мг/м ² 2400 мг/м ² 400 мг/м ² в/в струйно	1-й день 1-й день 1-й день 1 день, 46-часовая инфузия 1-й день	Каждые 2 нед.
Пембролизумаб Цисплатин Фторурацил ³	200 мг 75–80 мг/м ² 750–800 мг/м ² /сут.	1-й день 1-й день 1–5-й дни (120-часовая инфузия)	Каждые 3 нед.
Ниволумаб Цисплатин Фторурацил ⁶	360 мг 75–80 мг/м ² 750–800 мг/м ² /сут.	1-й день 1-й день 1–5-й дни (120-часовая инфузия)	Каждые 3 нед.
Доцетаксел Цисплатин Фторурацил ⁷ Филграстим	75 мг/м ² 75 мг/м ² 750 мг/м ² /сут.	1-й день 1-й день 1–5-й дни (120-часовая инфузия) 5 мкг/кг	Каждые 3 нед. 6–12-й дни
Доцетаксел Оксалиплатин Кальция фолинат Фторурацил ⁷	50 мг/м ² 85 мг/м ² 200 мг/м ² 2600 мг/м ²	1-й день 1-й день 1-й день 1-й день, 24-часовая инфузия	Каждые 2 нед. (при аденокарциномах)
mDCF: Доцетаксел Цисплатин Кальция фолинат Фторурацил Фторурацил ⁷	40 мг/м ² 40 мг/м ² 400 мг/м ² 2000 мг/м ² (по 1000 мг/м ² /сут.) 400 мг/м ² в/в струйно	1-й день 1-й день 1-й день 1–2-й день, 48-часовая инфузия 1-й день	Каждые 2 нед.

Схема	Разовая доза	Дни введения	Повторяемость (цикличность)
ТС (плоскоклеточный рак): Паклитаксел Карбоплатин	175 мг/м ² AUC 5	1-й день 1-й день	Каждые 3 нед.
Цисплатин Капецитабин	75 мг/м ² 2000 мг/м ² /сут.	1-й день 1–14-й дни	Каждые 3 нед.
Цисплатин Фторурацил	75–80 мг/м ² 750–800 мг/м ² /сут.	1-й день 1–5-й дни (120-часовая инфузия)	Каждые 3 нед.
XELOX: Оксалиплатин Капецитабин	130 мг/м ² 2000 мг/м ² /сут.	1-й день 1–14-й дни	Каждые 3 нед.
Доцетаксел	60–75 мг/м ²	1-й день	Каждые 3 нед.
Доцетаксел Цисплатин	75 мг/м ² 75 мг/м ²	1-й день	Каждые 3 нед.
Паклитаксел Цисплатин Фторурацил	175 мг/м ² 75 мг/м ² 750–1000 мг/м ² /сут.	1-й день 1-й день 1–4-й дни (96-часовая инфузия)	Каждые 3 нед.
Пембролизумаб ⁴	2 мг/кг, 200 мг или 400 мг	1-й день	Каждые 3 нед. Каждые 6 нед.
Ниволумаб ⁵	3 мг/кг или 240 мг или 480 мг	1-й день	Каждые 2 нед. Каждые 4 нед.

¹ У пациентов с плоскоклеточным раком или аденокарциномой пищевода с экспрессией PD-L1 CPS ≥ 5 , которым после ХЛТ выполнено хирургическое вмешательство в объеме R0 и не достигнут полный лечебный патоморфоз;

² I линия терапии, пациенты аденокарциномой пищевода и пищеводно-желудочного перехода с экспрессией PD-L1 CPS ≥ 5 ;

³ I линия терапии, пациенты плоскоклеточным раком с экспрессией PD-L1 CPS ≥ 10 ;

⁴ II и последующие линии терапии, пациенты плоскоклеточным раком с экспрессией PD-L1 CPS ≥ 10 ;

⁵ II и последующие линии терапии, пациенты плоскоклеточным раком с экспрессией PD-L1 TPS ≥ 1 ;

⁶ I линия терапии, пациенты плоскоклеточным раком с экспрессией PD-L1 TPS ≥ 1 . Данная комбинация не представлена в клинических рекомендациях Минздрава России;

⁷ Режимы часто требуют применения поддержки филграстимом 300 мкг в течение 3–6 дней или эмпефилграстима 6 мг п/к однократно.

3.5. Клиническая стадия IV (M1, за исключением надключичных лимфоузлов)

Основными задачами лечения больных метастатическим РП являются улучшение качества жизни путем устранения симптомов, обусловленных ростом опухоли, и увеличение продолжительности жизни. Оценка эффективности различных режимов ХТ у этой категории больных затруднена в связи с отсутствием рандомизированных исследований,

особенно при плоскоклеточном раке. По этой же причине сложно оценить и тот выигрыш, который дает ХТ по сравнению с симптоматической терапией. ХТ рекомендуется пациентам в удовлетворительном общем состоянии (по шкале ECOG 0–2 балла) при отсутствии выраженной (III–IV степени) дисфагии, затрудняющей адекватное питание. В последнем случае на первом этапе показано восстановление проходимости пищевода (стентирование, реканализация). При дисфагии I–II степени ХТ позволяет добиться уменьшения степени ее выраженности у ряда больных уже к концу первого курса.

Наиболее эффективными препаратами при обоих гистологических вариантах являются цисплатин, фторпиримидины, таксаны. При аденокарциномах также эффективны оксалиплатин, иринотекан, трастузумаб (при гиперэкспрессии HER2). Лечение IV стадии аденокарцином пищевода и пищеводно-желудочного перехода проводится по принципам лечения рака желудка (см. соответствующую главу).

При плоскоклеточных раках стандартным режимом ХТ остается комбинация цисплатина с инфузией 5-фторурацила или капецитабином, частота объективных эффектов при использовании подобных режимов составляет около 35%, а продолжительность жизни не превышает 6–8 мес. Карбоплатин уступает цисплатину по непосредственной эффективности, что ограничивает его применение вне программ ХЛТ.

У больных плоскоклеточным раком с гиперэкспрессией PD-L1 добавление к комбинации цисплатина и фторурацила пембролизумаба (при CPS ≥ 10) или ниволумаба (при TPS ≥ 1) в I линии лечения статистически значимо улучшает показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости PD-L1 CPS ≥ 10 .

У больных аденокарциномой пищевода и пищеводно-желудочного перехода с экспрессией PD-L1 CPS ≥ 5 добавление ниволумаба к комбинациям FOLFOX или XELOX в I линии терапии приводит к статистически значимому улучшению выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости.

Применение таксанов возможно в составе двухкомпонентных схем с цисплатином или трехкомпонентных комбинаций (с цисплатином и фторпиримидинами). В последнем случае ценой большей токсичности удастся повысить объективный эффект до 48%, однако к увеличению продолжительности жизни это, по-видимому, не приводит.

Оптимальная продолжительность ХТ первой линии неизвестна. При стабилизации процесса на фоне ХТ обычно проводятся 4 курса, в случае достижения объективного эффекта — 6 курсов.

Стандартной ХТ II линии не существует. Ее проведение возможно лишь у отдельных пациентов в общем удовлетворительном состоянии, отвечавших на ранее проводимую ХТ. При высоком уровне микросателлитной нестабильности в опухоли (MSI-H) может быть назначен пембролизумаб, позволяющий обеспечить достижение длительной ремиссии у значительной части больных. По данным рандомизированных исследований у пациентов с плоскоклеточным раком с экспрессией PD-L1 (CPS ≥ 10 для пембролизумаба или TPS ≥ 1 для ниволумаба) применение пембролизумаба и ниволумаба статистически значимо улучшило продолжительность жизни по сравнению с терапией по выбору исследователя. Другими вариантами II линии является монотерапия таксанами. Рекомендуемые режимы паллиативной ХТ представлены в табл. 5.

3.6. Паллиативное лечение

Наиболее частым симптомом РП является дисфагия. Необходимость ее устранения может возникать на всех этапах лечения и достигается различными методами: эндоскопическими процедурами (баллонная дилатация, электро-, аргонно-плазменная или лазерная деструкция, ФДТ), ЛТ (дистанционная или брахитерапия), постановкой внутриспросветных стентов. Эндоскопические процедуры дают быстрый, но кратковременный эффект и подходят в тех случаях, когда в ближайшее время будет начато лечение с предполагаемой высокой эффективностью (хирургическое, лекарственное, лучевое).

В тех случаях, когда излечение больного невозможно, оптимальными вариантами коррекции дисфагии является брахитерапия, стентирование пищевода или дистанционная ЛТ. Паллиативная ХЛТ не имеет явных преимуществ по сравнению с ЛТ (без ХТ) и сопряжена с большей токсичностью. По результатам исследования, стентирование пищевода позволяет быстрее достичь желаемых эффектов, однако при большем сроке наблюдения в сравнении с брахитерапией частота осложнений (миграция стента, боли, перфорация, желудочно-пищеводный рефлюкс) оказалась выше, а частота полного купирования дисфагии — несколько ниже. При развитии пищеводно-бронхиальных или медиастинальных свищей постановка покрытых стентов позволяет купировать данные осложнения у 70–100% больных.

4. НАБЛЮДЕНИЕ

Наблюдение показано больным для раннего выявления рецидива в пищеводе с целью последующего выполнения хирургического вмешательства, либо рецидива в средостении с целью проведения ХЛТ.

- Стадия I (после эндоскопических резекций слизистой/подслизистого слоя) и стадии II–III (после ХЛТ, кандидаты для эзофагэктомии в случае рецидива): ЭГДС — каждые 3–4 мес. в течение первых двух лет, каждые 6 мес. — в течение третьего года, далее — ежегодно до общей продолжительности наблюдения 5 лет. КТ органов грудной клетки и органов брюшной полости — каждые 6 мес. в течение первых 2 лет, далее — ежегодно до общей продолжительности наблюдения 5 лет.
- Стадия I–III (после хирургического лечения): КТ органов грудной клетки и органов брюшной полости — каждые 12 мес. в течение первых 3 лет, далее — визиты при развитии клинических симптомов.

Другие методы обследований у остальных категорий пациентов рекомендуется выполнять при наличии клинических показаний.

Выполнение ПЭТ/КТ и определение маркеров в сыворотке крови для наблюдения за пациентами не рекомендуется.

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-21

Цитирование: Бесова Н.С., Трякин А.А., Артамонова Е.В., Болотина Л.В., Калинин А.Е., Кононец П.В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака желудка. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11). 21

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА ЖЕЛУДКА

Коллектив авторов: Бесова Н.С., Трякин А.А., Артамонова Е.В., Болотина Л.В., Калинин А.Е., Кононец П.В., Лядов В.К., Малихова О.А., Неред С.Н., Проценко С.А., Рябов А.Б., Стилиди И.С., Тер-Ованесов М.Д., Хомяков В.М.

Ключевые слова: рак желудка, аденокарцинома желудка, аденокарцинома пищеводно-желудочного перехода, лекарственная терапия, химиотерапия, трастузумаб, рамуцирумаб, ЭГДС, FISH, HER2

Рекомендации по лечению, изложенные в данном разделе, относятся только к аденокарциноме желудка, включая перстневидноклеточный и недифференцированный раки. Лечение других гистологических вариантов злокачественных новообразований желудка (карциносарком, хориокарцином, нейроэндокринных или гастроинтестинальных стромальных опухолей) изложено в соответствующих разделах рекомендаций.

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

1.1. Стадирование рака желудка по системе TNM (8 редакция, 2017 г.)

Стадирование рака желудка (РЖ) основывается на результатах клинического обследования (cTNM); при отсутствии отдаленных метастазов окончательная стадия устанавливается после операции по результатам гистологического исследования операционного материала (pTNM), при котором должны быть оценены следующие параметры:

- 1) глубина инвазии опухоли в стенку желудка и выход за ее границы (категория «Т»);
- 2) количество удаленных лимфатических узлов и количество лимфоузлов, пораженных метастазами (категория «N»); для определения категории «N» необходимо исследовать не менее 16 удаленных лимфатических узлов;
- 3) степень дифференцировки опухоли;
- 4) морфологический подтип по классификации Лаурена (диффузный, кишечный, смешанный, неклассифицируемый).

Если оперативное лечение было выполнено после ХТ, к указанию стадии по TNM добавляется префикс «у», т. е. ypTNM.

При вовлечении в опухолевый процесс зоны пищеводно-желудочного перехода применяют классификацию Зиверта. Аденокарциному, центр которой расположен на 2–5 см ниже анатомической границы пищеводно-желудочного перехода (III тип по Зиверту), классифицируют и лечат как РЖ. Если центр аденокарциномы расположен на уровне зубчатой линии, т. е. в пределах 2 см ниже и 1 см выше анатомической границы пищеводно-желудочного перехода (II тип по Зиверту), или в нижней трети пищевода выше анатомической границы пищеводно-желудочного перехода в пределах 1–5 см (I тип по Зиверту), процесс классифицируют и лечат как рак пищевода. Тактика лечения локализованных форм аденокарциномы кардиоэзофагеального перехода I и II типов по Зиверту аналогична тактике лечения рака пищевода, лечение диссеминированных и метастатических форм аденокарцином аналогично лечению диссеминированного РЖ.

Классификация РЖ по системе TNM и группировка по стадиям представлены в табл. 1 и 2 соответственно.

Таблица 1. Классификация рака желудка по системе TNM

Tx	Первичная опухоль не может быть оценена
T0	Данных о наличии первичной опухоли не выявлено
Tis	Карцинома <i>in situ</i> (опухоль в пределах слизистой оболочки без инвазии собственной пластинки)/тяжелая дисплазия
T1	Опухоль захватывает собственную пластинку или мышечную пластинку слизистой оболочки, подслизистый слой
T1a	Опухоль захватывает собственную пластинку или мышечную пластинку слизистой оболочки
T1b	Опухоль захватывает подслизистый слой
T2	Опухоль захватывает мышечный слой
T3	Опухоль захватывает субсерозу без инвазии в висцеральную брюшину или прилежащие структуры; к опухолям этой группы относятся также опухоли с инвазией желудочно-ободочной и желудочно-печеночной связки, большого и малого сальников без поражения висцеральной брюшины
T4	Опухоль захватывает серозную оболочку (висцеральная брюшина) или соседние структуры
T4a	Опухоль захватывает серозную оболочку (висцеральная брюшина)
T4b	Опухоль захватывает соседние структуры, такие как селезенка, поперечная ободочная кишка, печень, диафрагма, поджелудочная железа, передняя брюшная стенка, надпочечник, почка, тонкая кишка, забрюшинное пространство
Nx	Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены
N0	Нет метастазов в регионарных лимфатических узлах
N1	Поражение 1–2 регионарных лимфатических узлов
N2	Поражение 3–6 регионарных лимфатических узлов
N3	Поражение ≥ 7 регионарных лимфатических узлов:
• N3a	Поражение 7–15 регионарных лимфатических узлов
• N3b	Поражение 16 и более регионарных лимфатических узлов
M0	Отдаленные метастазы отсутствуют
M1	Наличие отдаленных метастазов или наличие опухолевых клеток в смывах/биоптатах с брюшины

Таблица 2. Группировка рака желудка по стадиям/прогностическим группам

Стадирование РЖ по системе TNM, 8 редакция, 2017 г.																
Стадирование РЖ по системе TNM, 7 редакция, 2010 г.					Клиническое				Патоморфологическое				После неадекватной терапии			
Стадия	T	N	M	Стадия	cT	cN	cM	Стадия	pT	pN	M	Стадия	урT	урN	M	
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0	–	–	–	–	
IA	T1	N0	M0	I	T1	N0	M0	IA	T1	N0	M0	I	T1	N0	M0	
IB	T2	N0	M0		T2	N0	M0	IB	T1	N1	M0		T2	N0	M0	
	T1	N1	M0						T2	N0	M0		T1	N1	M0	
IIA	T3	N0	M0	IIA	T1	N1, N2, N3	M0	IIA	T1	N2	M0	II	T3	N0	M0	
	T2	N1	M0		T2	N1, N2, N3	M0		T2	N1	M0		T2	N1	M0	
	T1	N2	M0						T3	N0	M0		T1	N2	M0	
IIB	T4a	N0	M0	IIB	T3	N0	M0	IIB	T1	N3a	M0		T4a	N0	M0	
	T3	N1	M0		T4a	N0	M0		T2	N2	M0		T3	N1	M0	
	T2	N2	M0						T3	N1	M0		T2	N2	M0	
	T1	N3	M0						T4a	N0	M0		T1	N3	M0	
IIIA	T4a	N1	M0	III	T3	N1, N2 или N3	M0	IIIA	T2	N3a	M0	III	T4a	N1	M0	
	T3	N2	M0		T4a	N1, N2 или N3	M0		T3	N2	M0		T3	N2	M0	
	T2	N3	M0						T4a	N1илиN2	M0		T2	N3	M0	
									T4b	N0						
IIB	T4b	N0,	M0				IIB	T1	N3b	M0		T4b	N0	M0		
		N1						T2	N3b			T4b	N1			
	T4a	N2	M0						T3	N3a	M0		T4a	N2	M0	
	T3	N3	M0						T4b	N1илиN2	M0		T3	N3	M0	
IIIC	T4b	N2,	M0					IIIC	T3	N3b	M0		T4b	N2	M0	
		N3							T4a	N3b						
	T4a	N3	M0						T4b	N3a или	M0		T4a	N3	M0	
									N3b							
IV	T _{любое}	N _{любое}	M1	IVA	T4b	N _{любое}	M0	IV	T _{любое}	N _{любое}	M1	IV	T _{любое}	N _{любое}	M1	
				IVB	T _{любое}	N _{любое}	M1									

Гистологическая градация аденокарциномы желудка по степени дифференцировки опухолевых клеток:

GX — степень дифференцировки не может быть оценена;

G1 — высокодифференцированный рак;

G2 — умеренно дифференцированный рак;

G3 — низкодифференцированный, недифференцированный рак.

2. ДИАГНОСТИКА

Диагноз РЖ основывается на данных осмотра, результатах инструментальных методов обследования и патоморфологическом заключении. Первичное обследование должно быть проведено до начала любого вида лечения и включает в себя:

- сбор жалоб, анамнеза и физикальный осмотр с обязательной пальпацией левой надключичной области (исключение метастаза Вирхова в левых надключичных лимфоузлах), пупка (исключение метастаза сестры Жозеф в пупке), пальцевым исследованием прямой кишки у мужчин для исключения метастазирования в параректальную клетчатку (метастаз Шницлера) и бимануальным гинекологическим осмотром женщин (исключение метастаза Крукенберга в яичниках и метастаза Шницлера);
- измерение роста и веса;
- клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов;
- биохимический анализ крови с исследованием показателей функции печени, почек;
- коагулограмма;
- общий анализ мочи;
- ЭГДС с множественной биопсией опухоли (не менее 6–8 участков) и подозрительных участков слизистой оболочки желудка для морфологического исследования с целью окончательного подтверждения диагноза. ЭГДС является наиболее информативным методом исследования для диагностики РЖ, позволяющим непосредственно визуализировать опухоль, определить её размеры, локализацию и макроскопический тип, оценить угрозу осложнений (кровотечение, перфорация). Чувствительность и специфичность ЭГДС при РЖ превышает 90%. При подслизистом инфильтративном росте опухоли возможен ложноотрицательный результат биопсии, что требует повторной глубокой или эксцизионной биопсии. Эффективность метода возрастает при использовании современных технологий эндоскопической визуализации (увеличительной эндоскопии, эндоскопии в узком спектре световой волны, хромоэндоскопии, флуоресцентной диагностики);
- ЭГДС + эндосонография (эндо-УЗИ) с целью определения дистальной и проксимальной границ опухоли, индекса T и N. Пациентам с «ранним» РЖ (T1N0M0) рекомендуется выполнять эндосонографию желудка в случаях, когда планируется выполнение эндоскопической резекции слизистой оболочки желудка (EMR) или эндоскопической резекции слизистой оболочки желудка с диссекцией подслизистого слоя (ESD);

- рентгеноскопия пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки при распространении опухоли на пищевод и/или двенадцатиперстную кишку для планирования доступа и объема операции или при наличии симптомов опухолевого стеноза;
- гистологическое, цитологическое исследование биопсийного материала;
- определение в опухоли гиперэкспрессии/амплификации HER2 (при подозрении или наличии диссеминации процесса);
- исследование опухоли на MSI, PD-L1 CPS при подозрении или наличии диссеминации процесса для планирования иммунотерапии; статус MSI опухоли желательно определять и при операбельных формах для определения показаний к адъювантной ХТ;
- КТ органов грудной клетки, брюшной полости и таза с пероральным и в/в контрастированием позволяет оценить состояние регионарных лимфатических коллекторов, распространение опухоли на соседние органы и ткани, исключить наличие отдаленных метастазов;
- УЗИ шейных лимфатических узлов;
- диагностическая лапароскопия показана при РЖ IB–III стадий и обязательна при тотальном и субтотальном поражении желудка; лапароскопия должна сопровождаться забором материала для морфологического исследования обнаруженных изменений и забором смывов с брюшины для цитологического исследования на предмет наличия свободных опухолевых клеток; лапароскопия не показана при раннем РЖ, а также при наличии urgentных осложнений, требующих неотложной операции;
- ЭКГ;
- колоноскопия выполняется для исключения опухоли кишки у больных старше 50 лет при планировании радикального лечения;
- ПЭТ/КТ — при подозрении на наличие отдаленных метастазов в случаях, когда их подтверждение значимо изменяет тактику лечения;
- биопсия метастазов или подозрительных в отношении метастазов очагов под контролем УЗИ/КТ, когда их подтверждение меняет лечебную тактику;
- определение уровня СА-72-4, РЭА, СА-19-9 для динамического контроля в процессе лечения диссеминированных форм;
- остеосцинтиграфия — при подозрении на метастатическое поражение костей;
- консультация невролога — при подозрении на метастатическое поражение ЦНС;
- стерильная пункция или трепанобиопсия подвздошной кости (при подозрении на метастатическое поражение костного мозга).

При подготовке к хирургическому лечению с целью оценки функционального статуса по показаниям проводят дополнительные функциональные тесты: ЭхоКГ, холтеровское мониторирование, исследование ФВД, УЗИ сосудов (вен) нижних конечностей, исследование свёртывающей системы крови, анализы мочи, консультации врачей-специалистов (кардиолога, эндокринолога, невролога и т. п.), иные диагностические исследования, необходимые для оценки состояния пациента в конкретной клинической ситуации.

3. ЛЕЧЕНИЕ

Выбор лечебной тактики осуществляется на мультидисциплинарном консилиуме с участием хирурга, химиотерапевта, эндоскописта, терапевта, анестезиолога на основании результатов дооперационного обследования с определением клинической стадии заболевания и функционального состояния больного, при необходимости могут быть привлечены другие специалисты. Лечебная тактика определяется степенью распространённости (стадией) опухолевого процесса и функциональным состоянием пациента. Основным методом радикального лечения РЖ является хирургическое вмешательство, дополняемое в большинстве случаев системной противоопухолевой терапией.

3.1. Лечение раннего и местно-распространенного операбельного рака желудка

3.1.1. Хирургическое лечение

3.1.1.1. Стадии 0–IA, ранний рак желудка (Tis–T1N0M0)

Особенностью данной группы является благоприятный прогноз (5-летняя выживаемость — более 90%). Наряду со стандартным хирургическим лечением возможна эндоскопическая резекция слизистой оболочки желудка или эндоскопическая резекция слизистой оболочки с диссекцией подслизистого слоя без потери эффективности лечения при сочетании таких признаков как экзофитно растущая аденокарцинома высокой или умеренной степени дифференцировки размером до 2 см, без изъязвления, с опухолевой инвазией в пределах слизистой оболочки (T1a), включая рак *in situ*, отсутствием клинически определяемых (эндо-УЗИ, КТ) метастазов в регионарных лимфоузлах, отсутствием лимфоваскулярной инвазии. В случае обнаружения при плановом гистологическом исследовании инвазии опухоли в подслизистый слой, опухолевых клеток по краю резекции, выявления низкодифференцированных форм или наличия лимфогенной инвазии показано стандартное хирургическое лечение с лимфодиссекцией D1+ (удаление перигастральных лимфатических узлов, а также лимфатических узлов левой желудочной артерии, передне-верхних лимфоузлов общей печеночной артерии, лимфоузлов чревного ствола). Вариантом хирургического лечения являются лапароскопические операции: лапароскопическая дистальная субтотальная резекция, лапароскопическая гастрэктомия. Адъювантная лекарственная терапия не показана.

3.1.1.2. Стадии IB–III (Tis–4N1–3M0)

Оптимальным методом лечения является комбинированный: адекватное хирургическое лечение (гастрэктомия или субтотальная резекция желудка в пределах здоровых тканей R0 в сочетании с D2 лимфодиссекцией), дополненное периоперационной или адъювантной ХТ. Согласно результатам ретроспективного анализа данных исследований MAGIC и CLASSIC, целесообразность назначения дополнительной ХТ сомнительна при MSI-H,

однако из-за небольшого количества больных с MSI-H в этих исследованиях окончательные выводы делать преждевременно.

При невозможности хирургического вмешательства (противопоказания, местная распространенность, отказ пациента) рекомендуется проведение самостоятельной ХЛТ (см. раздел 3.1.2) или ХТ по принципам лечения IV стадии заболевания.

3.1.2. Химиолучевая терапия

Может быть показана в случае неадекватного объема хирургического лечения операбельного РЖ: 1) наличие видимой остаточной опухоли после хирургического вмешательства (R2-резекция желудка); 2) наличие опухолевых клеток в краях резекции, найденных при гистологическом исследовании операционного материала (R1-резекция желудка); 3) неадекватный, менее D2, объем лимфодиссекции.

В зону облучения включают ложе удаленной опухоли желудка, зону анастомоза и область лимфоузлов с наибольшим риском поражения метастазами в соответствии с локализацией первичной опухоли.

ХЛТ начинают на 29-й день после операции, на первом этапе проводят один 28-дневный цикл ХТ, далее с 29-го дня начинают ЛТ фракциями по 1,8 Гр 5 дней в неделю на протяжении 5 недель, СОД 45 Гр в комбинации с ХТ, по окончании комбинированного лечения проводят еще 2 цикла ХТ. ХЛТ неэффективна при диффузном подтипе по классификации Lauren, в этом случае назначают ХТ. ХЛТ может быть применена для лечения изолированных местных рецидивов или олигометастатической болезни. Рекомендуемые режимы ХЛТ РЖ представлены в табл. 3.

Таблица 3. Рекомендуемые режимы химиолучевой терапии рака желудка

Режим химиотерапии (без лучевой терапии)	Цикличность	Дни введения в комбинации с ЛТ	Количество циклов до начала ЛТ	Количество циклов после ЛТ
Базовый режим				
5-фторурацил 425 мг/м ² в/в струйно + кальция фолинат 20 мг/м ² в/в струйно; оба препарата в 1-й, 2-й, 3-й, 4-й, 5-й дни	Каждые 4 нед.	Первые 4 дня ЛТ + последние 3 дня ЛТ	1	2
Альтернативные режимы				
Капецитабин 1650–2000 мг/м ² /сут. внутрь в два приема в 1–14-й дни	Каждые 4 нед.	По 1250–1650 мг/м ² /сут. внутрь в два приема в дни ЛТ или непрерывно с 1-го по 35-й дни	1	2

Режим химиотерапии (без лучевой терапии)	Цикличность	Дни введения в комбинации с ЛТ	Количество циклов до начала ЛТ	Количество циклов после ЛТ
Кальция фолинат 200 мг/м ² в/в капельно 2 часа в 1-й, 2-й, 15-й, 16-й дни или 400 мг/м ² в/в капельно 2 часа в 1-й и 15-й дни + 5-ФУ 400 мг/м ² в/в струйно + 5-фторурацил 600 мг/м ² в/в капельно 22 часа в/в инфузия в 1-й, 2-й, 15-й, 16-й дни	Каждые 4 нед.	—	1	2
5-фторурацил 200–250 мг/м ² /сут. в/в непрерывная 24-часовая инфузия	—	Непрерывно с первого до последнего дня ЛТ	—	—

3.1.3. Лекарственная терапия

При решении вопроса о назначении адъювантной или периоперационной ХТ при операбельных стадиях РЖ возможен учет данных ретроспективного анализа исследований MAGIC и CLASSIC, показавших, что при MSI-H в опухоли адъювантная ХТ нецелесообразна. Однако из-за недостаточного количества пациентов с MSI H в этих исследованиях, окончательные выводы делать преждевременно.

3.1.3.1. Адъювантная химиотерапия при операбельном раке желудка

Рекомендована при опухолях pT > 2pN0 и pTлюбое pN+в режиме XELOX, который назначается через 3–6 нед. после операции и проводится на протяжении 6 мес., всего 6–8 курсов (табл. 4). Согласно исследованию CLASSIC, проведенному в Южной Корее, Китае и Тайвани, дополнение радикальной операции адъювантной ХТ улучшает безрецидивную 5-летнюю выживаемость на 15%, 5-летнюю общую выживаемость — на 8%. Возможно назначение ХТ при pT2N0 с признаками высокого риска рецидива болезни (низкодифференцированный рак, наличие лимфоваскулярной или периневральной инвазии, возраст менее 50 лет или отсутствие D2 диссекции, патоморфологическое исследование менее 15 лимфоузлов).

3.1.3.2. Периоперационная химиотерапия рака желудка

Показана при опухоли cT > 1N0 и cTлюбое N+. Предпочтительной программой является режим FLOT: 4 курса предоперационно, операция — через 4–6 недель после окончания четвертого курса, через 8–12 недель после операции — проведение еще 4-х курсов в режиме FLOT вне зависимости от лечебного патоморфоза в опухоли. При невозможности проведения терапии в режиме FLOT возможными вариантами могут быть комбинации FOLFOX (суммарно 8 циклов), XELOX (3 цикла — до и 3 цикла — после операции, суммарно — 6 циклов) или цисплатин+фторурацил (3 цикла — до и 3 цикла — после операции, суммарно — 6 циклов) с началом послеоперационного этапа через 4–6 недель после даты операции, максимально допустимый интервал до начала ХТ — 12 недель. (табл. 4).

3.1.4. Динамическое наблюдение после первичного лечения рака желудка

Под динамическим наблюдением подразумевают регулярный сбор жалоб и физикальный осмотр больных (после мукозэктомий в дополнение к этому рекомендуется выполнение ЭГДС) по определенному графику: каждые 3 мес. — в течение 1-го года после операции, каждые 3–6 мес. — на протяжении 2-го и 3-го года после операции, затем — ежегодно. Инструментальное обследование показано при подозрении на рецидив или метастазирование.

3.1.5. Лекарственная терапия первично неоперабельного местнораспространенного/диссеминированного (стадия IV, M1) или метастатического/рецидивировавшего рака желудка или пищеводно-желудочного перехода

Больным данной группы показано паллиативное лекарственное лечение (табл. 4) либо симптоматическая терапия. Выбор лечебной тактики базируется на оценке общего состояния больного, функциональных резервов организма, ожидаемой эффективности и токсичности противоопухолевой терапии. Задачей противоопухолевой лекарственной терапии является увеличение продолжительности жизни больных и/или улучшение ее качества.

3.1.5.1. Принципы системной лекарственной терапии I линии рака желудка

- Режимы ХТ, рекомендуемые для лечения аденокарциномы желудка и пищеводно-желудочного перехода, являются равноэффективными и взаимозаменяемыми.
- При выборе режима лекарственной терапии необходимо учитывать общее состояние больного, количество и тяжесть сопутствующих заболеваний, токсический профиль режимов, а также HER2-статус опухоли.
- При гиперэкспрессии/амплификации HER2 в состав I линии лечения должен быть включен трастузумаб: 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) 1 раз в 3 нед. или 4 мг/кг (нагрузочная доза 6 мг/кг) 1 раз в 2 нед. или 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) еженедельно.
- Трехкомпонентные режимы ХТ (DCF, mDCF, FLOT, FOLFIRINOX) могут быть назначены больным в удовлетворительном общем состоянии (по шкале ECOG 0–1 балл), не обремененным сопутствующими заболеваниями, без нарушения функции внутренних органов; обязательным условием является возможность еженедельного мониторинга побочных эффектов и своевременное назначение сопроводительной терапии; результаты клинических исследований II фазы свидетельствуют о высокой эффективности трехкомпонентной комбинации иринотекана, оксалиплатина и фторурацила (FOLFIRINOX) в качестве ХТ I линии при диссеминированном РЖ: частота объективных эффектов от 33 до 78%, медиана времени до прогрессирования — от 7,3 до 11,9 мес. и медиана общей продолжительности жизни — от 11,9 до 17,4 мес. В настоящее время режим изучается в качестве периоперационного.
- Согласно результатам крупного международного рандомизированного исследования 3 фазы CheckMate 649 комбинация ниволумаба с платиновыми дуплетами XELOX

или FOLFOX в 1-й линии при аденокарциноме желудка или пищеводно-желудочного перехода с экспрессией PD-L1 CPS ≥ 5 привела к статистически значимому ($p < 0,001$) увеличению как выживаемости без прогрессирования (с 6 до 7,7 мес.), так и общей выживаемости (с 11,1 до 14,4 мес., что позволяет рекомендовать данную комбинацию в качестве первой линии лечения. Лечение проводится до прогрессирования процесса или неприемлемой токсичности, в случае прекращения химиотерапии до наступления прогрессирования заболевания продолжается монотерапия ниволумабом до регистрации прогрессирования процесса, при его отсутствии — до 2-х лет..

- Целесообразность применения антрациклинов в терапии I линии подвергается сомнению: по данным крупного рандомизированного клинического исследования III фазы эффективность режима FOLFIRI равна эффективности режима ECX в I линии при меньшей токсичности и лучшей переносимости.
- При наличии индивидуальных противопоказаний для назначения стандартных режимов рекомендуется использование комбинаций, обладающих сопоставимой эффективностью с более благоприятным токсическим профилем.
- Необходимо соблюдение рекомендованных доз и графика введения препаратов, составляющих комбинацию, коррекция доз и графика введения осуществляется по показаниям.
- Допускается назначение альтернативных режимов ХТ с учетом доступности лекарств, предпочтений больного и наличия противопоказаний.
- Инфузионное введение 5-фторурацила эффективнее струйного; в комбинациях, основанных на инфузионном введении 5-фторурацила, замена инфузионного введения струйным не допустима.
- Эквивалентом инфузионному введению 5-фторурацила является капецитабин.
- Цисплатин и оксалиплатин являются взаимозаменяемыми препаратами, выбор препарата определяется токсическим профилем.
- При наличии метастазов рака желудка в костях, помимо ХТ, могут быть назначены бисфосфонаты (золедроновая кислота) или деносумаб, по показаниям — ЛТ с анальгезирующей целью.
- У больных в общем состоянии по шкале ECOG 2 балла и/или с сопутствующими заболеваниями средней степени тяжести возможно начало лечения с монокимиотерапии с последующим использованием комбинированных режимов после улучшения общего состояния или режимов XELOX/FOLFOX с исходной редукцией доз препаратов на 25–30% с эскалацией доз после улучшения состояния.
- При общем состоянии по шкале ECOG 3 балла, наличии тяжелых сопутствующих заболеваний показана симптоматическая терапия.

3.1.5.2. Продолжительность лекарственной терапии

Рекомендуется проведение ХТ I линии на протяжении 18 нед. (6 трехнедельных циклов или 9 двухнедельных циклов) с последующим наблюдением до прогрессирования болезни. Роль поддерживающей ХТ фторпиримидинами изучается. Возможно проведение ХТ I линии до прогрессирования болезни. При HER2-позитивном РЖ и пищеводно-желудочного пере-

хода после окончания ХТ рекомендуется продолжать терапию трастузумабом до прогрессирования болезни.

3.1.5.3. Тактика лекарственной терапии при прогрессировании болезни в процессе или после окончания I линии лечения/адъювантной химиотерапии

При определении показаний к проведению II линии лечения необходимо учитывать общее состояние больного, количество и тяжесть сопутствующих заболеваний, функциональное состояние внутренних органов, а также наличие или отсутствие осложнений опухолевого процесса (кровотечение, угроза перфорации полого органа, сдавление внутренних органов и т. д.). При общем состоянии по шкале ECOG 3 балла, наличии тяжелых сопутствующих заболеваний или осложнений опухолевого процесса показана симптоматическая терапия. После принятия решения о проведении II линии лекарственной терапии при выборе конкретного режима лечения необходимо учесть:

- наличие остаточных побочных эффектов предыдущего режима лечения;
- имеющуюся и потенциальную кумулятивную токсичность;
- возможность перекрестной резистентности и токсичности;
- эффективность режима I линии;
- длительность интервала без лечения, который исчисляется от даты введения последней дозы препаратов I линии или адъювантной ХТ до момента регистрации прогрессирования процесса на основании жалоб и/или данных объективных методов обследования.

При регистрации прогрессирования болезни через 3 мес. и более после окончания ХТ I линии (для адъювантной ХТ — через 6 и более мес.) возможна реинтродукция режима I линии лечения. При регистрации прогрессирования процесса на фоне ХТ I линии или адъювантной ХТ или в течение интервала без лечения менее 3 мес. от даты окончания I линии лечения (для адъювантной ХТ < 6 мес.) показана смена режима. В качестве II линии терапии рекомендуется использовать препараты, не вошедшие в режим I линии. Таксаны и иринотекан равноэффективны во II линии ХТ. Вопрос о более высокой эффективности комбинированной терапии по сравнению с монотерапией остается открытым. Результаты сравнительных клинических исследований противоречивы.

Согласно результатам рандомизированных исследований применение рамуцирумаба в монорежиме или в комбинации с паклитакселем статистически значимо увеличивает продолжительность жизни больных по сравнению с оптимальной симптоматической терапией или паклитакселем, в связи с чем предпочтительно назначение комбинации рамуцирумаба с паклитакселем. При прогрессировании болезни на фоне таксанов возможна комбинация рамуцирумаба с иринотеканом или режимом FOLFIRI. Длительность терапии II и последующих линий определяется эффективностью и переносимостью, может проводиться до прогрессирования заболевания. Рекомендуемые режимы II линии лекарственного лечения РЖ представлены в табл. 5.

Вопрос о проведении III и последующих линий лекарственной терапии решается индивидуально по усмотрению врача с учетом функционального статуса больного, эффективности и токсичности предшествующих линий лекарственной терапии, доступности

лекарственных препаратов, желания больного. Помимо лекарственных препаратов по выбору врача могут быть рекомендованы следующие опции:

- пембролизумаб рекомендуется к применению во II (при PD-L1 CPS > 10 или MSI-H) и последующих (при PD-L1 CPS > 1) линиях лечения;
- по данным рандомизированного двойного слепого плацебо контролируемого исследования III фазы ATTRACTION-2 иммунотерапия ниволумабом (по 3 мг/кг 1 раз в 2 недели) в III и последующих линиях лечения статистически значимо ($p < 0,0001$) увеличивает как медиану времени без прогрессирования (с 1,45 до 1,61 мес.), так и медиану продолжительности жизни (с 4,1 до 5,3 мес.) по сравнению с оптимальной симптоматической терапией вне зависимости от экспрессии PD-L1 в азиатской популяции больных. Эффективность ниволумаба подтверждена и на европейской популяции пациентов.
- По результатам международного рандомизированного клинического исследования II фазы INTEGRATE применение регорафениба по 160 мг/сут. в 1–21-й дни каждые 28 дней статистически значимо увеличило медиану времени без прогрессирования болезни по сравнению с плацебо с 3,9 до 11,1 нед. ($p < 0,0001$) при тенденции ($p = 0,06$) к значимому улучшению медианы продолжительности жизни с 19,4 до 25 нед.
- В РФ в 2022 г. планируется регистрация трифлуридина/типирацила, показавшего эффективность в III и последующих линиях лечения больных химиорефрактерным диссеминированным РЖ по сравнению с плацебо в международном двойном слепом плацебо контролируемом рандомизированном клиническом исследовании III фазы в дозе 35 мг/м² 2 раза в день в 1–5-й и 8–12-й дни каждые 28 дней с увеличением медианы продолжительности жизни с 3,6 до 5,7 мес. ($p = 0,00029$). После регистрации может быть рекомендован к применению.

Решение о назначении препаратов должно приниматься на врачебном консилиуме или врачебной комиссии с соответствующей записью в медицинской документации.

Таблица 4. Рекомендуемые режимы I линии химиотерапии рака желудка

Название режима	Препараты	Доза (мг/м ²), способ введения	Дни введения	Цикличность
Комбинированные режимы химиотерапии				
CF	Цисплатин	80 мг/м ² в/в	1	Каждые 4 нед.
	5-ФУ	1000 мг/м ² в/в 24 часа	1, 2, 3, 4, 5	
FOLFIRI	Иринотекан	180 мг/м ² в/в	1	Каждые 2 нед.
	Кальция фолинат	400 мг/м ² в/в	1	
	5-ФУ	400 мг/м ² в/в струйно + 2400 мг/м ² в/в 46–48 часов	1	
XP	Цисплатин	80 мг/м ² в/в	1	Каждые 3 нед.
	Капецитабин	2000 мг/м ² в сутки внутрь в 2 приема	1–14	

Название режима	Препараты	Доза (мг/м ²), способ введения	Дни введения	Цикличность
XELOX	Оксалиплатин ¹	100–130 мг/м ² в/в	1	Каждые 3 нед.
	Капецитабин	2000 мг/м ² в сутки внутрь в 2 приема	1–14	
mFOLFOX6	Оксалиплатин	85 мг/м ² в/в	1	Каждые 2 нед.
	Кальция фолинат	400 мг/м ² в/в	1	
	5-фторурацил	400 мг/м ² в/в струйно + 2400 мг/м ² в/в 46–48 часов	1	
T-XP ²	Трастузумаб	6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в	1	Каждые 3 нед.
	Цисплатин	80 мг/м ² в/в	1	
	Капецитабин	2000 мг/м ² в сутки внутрь в 2 приема	1–14	
T-XELOX ²	Трастузумаб	6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в	1	Каждые 3 нед.
	Оксалиплатин ¹	100–130 мг/м ² в/в	1	
	Капецитабин	2000 мг/м ² в сутки внутрь в 2 приема	1–14	
T-mFOLFOX6 ²	Трастузумаб	4 мг/кг (нагрузочная доза 6 мг/кг) в/в	1	Каждые 2 нед.
	Оксалиплатин	85 мг/м ² в/в	1	
	Кальция фолинат	400 мг/м ² в/в	1	
	5-фторурацил	400 мг/м ² в/в струйно + 2400 мг/м ² в/в 46–48 часов	1	
ECX	Эпирубицин	50 мг/м ² в/в	1	Каждые 3 нед.
	Цисплатин	60 мг/м ² в/в	1	
	Капецитабин	1250 мг/м ² в сутки внутрь в два приема	1–21	
EOX	Эпирубицин	50 мг/м ² в/в	1	Каждые 3 нед.
	Оксалиплатин	130 мг/м ² в/в	1	
	Капецитабин	1250 мг/м ² в сутки внутрь в 2 приема	1–21	
DCF	Доцетаксел	75 мг/м ² в/в	1	Каждые 3 нед.
	Цисплатин	75 мг/м ² в/в	1	
	5-фторурацил	750 мг/м ² /сут. в/в 24 часа	1, 2, 3, 4, 5	
mDCF	Доцетаксел	40 мг/м ² в/в	1	Каждые 2 нед.
	Цисплатин	40 мг/м ² в/в	1	
	5-фторурацил	2000 мг/м ² в/в 48 часов	1	
FLOT	Доцетаксел	50 мг/м ² в/в	1	Каждые 2 нед.
	Оксалиплатин	85 мг/м ² в/в	1	
	Кальция фолинат	200 мг/м ² в/в	1	
	5-фторурацил ³	2600 мг/м ² в/в 24 часа	1	

Название режима	Препараты	Доза (мг/м²), способ введения	Дни введения	Цикличность
FOLFIRINOX	Иринотекан	180 мг/м² в/в	1	Каждые 2 нед.
	Оксалиплатин	85 мг/м² в/в	1	
	Кальция фолинат	400 мг/м² в/в	1	
	5-фторурацил	250–400 мг/м² в/в струйно + 2200–2400 мг/м² в/в 46–48 часов	1	
N + XELOX (только при экспрессии PD-L1 CPS ≥ 5) ⁴	Ниволумаб	360 мг	1	Каждые 3 нед.
	Оксалиплатин ¹	100–130 мг/м² в/в	1	
	Капецитабин	2000 мг/м² внутрь в два приема	1–14	
N + mFOLFOX6 (только при экспрессии PD-L1 CPS ≥ 5) ⁴	Ниволумаб	240 мг	1	Каждые 2 нед.
	Оксалиплатин	85 мг/м² в/в	1	
	Лейковорин	400 мг/м² в/в	1	
	5-фторурацил	400 мг/м² в/в струйно + 2400 мг/м² в/в 46–48 часов	1	
Монотерапия (только для пожилых и ослабленных больных)				
–	5-фторурацил	800 мг/м²/сут. в/в 24 часа	1, 2, 3, 4, 5	Каждые 3–4 нед.
–	Кальция фолинат	200 мг/м² в/в	1	Каждые 2 нед.
	5-фторурацил	400 мг/м² в/в струйно + 2400 мг/м² в/в 46–48 часов	1	
–	Капецитабин	2000–2500 мг/м² в сутки внутрь в два приема	1–14	Каждые 3 нед.
–	Иринотекан	250 мг/м² в/в	1	Каждые 3 нед.
–	Иринотекан	150–180 мг/м² в/в	1	Каждые 2 нед.
–	Доцетаксел	60–75 мг/м² в/в	1	Каждые 3 нед.
–	Паклитаксел	135–175 мг/м² в/в	1	Каждые 3 нед.
–	Паклитаксел	80 мг/м² в/в	1, 8, 15	Каждые 4 нед.

¹ При диссеминированном РЖ возможно применение разовой дозы 100 мг/м².

² Только для HER2-положительных вариантов.

³ Возможно увеличение времени инфузии до 48 часов.

⁴ Режим/препарат зарегистрирован в РФ, но не входит в клинические рекомендации, одобренные Минздравом РФ.

Таблица 5. Рекомендуемые режимы II и последующих линий лекарственной терапии рака желудка

Препарат	Доза в мг/м ² , способ введения	Дни введения	Цикличность
Монотерапия			
Иринотекан	250–300 мг/м ² в/в	1	Каждые 21 день
Иринотекан	150–180 мг/м ² в/в	1	Каждые 14 дней
Доцетаксел	60–75 мг/м ² в/в	1	Каждые 21 день
Паклитаксел	135–175 мг/м ² в/в	1	Каждые 21 день
Паклитаксел	80 мг/м ² в/в	1, 8, 15	Каждые 28 дней
Рамуцирумаб	8 мг/кг в/в	1	Каждые 14 дней
Пембролизумаб	2 мг/кг или 200 мг в/в	1	Каждые 21 день
Пембролизумаб	400 мг в/в	1	Каждые 6 недель
Ниволумаб	3 мг/кг или 240 мг в/в	1	Каждые 14 дней
Ниволумаб	480 мг в/в	1	Каждые 28 дней
Комбинированные режимы			
Рамуцирумаб Паклитаксел	8 мг/кг в/в 80 мг/м ² в/в	1, 15 1, 8, 15	Каждые 28 дней
Рамуцирумаб Иринотекан	8 мг/кг в/в 150 мг/м ² в/в	1, 15 1, 15	Каждые 28 дней
Рамуцирумаб Иринотекан Кальция фолинат 5-фторурацил	8 мг/кг в/в 150–180 мг/м ² в/в 400 мг/м ² в/в 400 мг/м ² в/в струйно + 2400 мг/м ² в/в 46–48 часов	1, 15 1, 15 1, 15 1, 15	Каждые 28 дней
Иринотекан Цисплатин	60 мг/м ² в/в 30 мг/м ² в/в	1 1	Каждые 14 дней
Иринотекан Капецитабин	200–250 мг/м ² в/в 1500 мг/м ² в сутки внутрь в 2 приема	1 1–14	Каждые 21 день
Доцетаксел Капецитабин	60–70 мг/м ² в/в 1500 мг/м ² в сутки в 2 приема	1 1–14	Каждые 21 день
Этопозид Кальция фолинат 5-фторурацил	80–120 мг/м ² в/в 30 мг/м ² в/в 500 мг/м ² в/в	1, 2, 3 1, 2, 3 1, 2, 3	Каждые 21–28 дней

3.1.5.4. Особые клинические ситуации

3.1.5.4.1. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Хирургическое удаление первичной опухоли и/или метастазэктомия при первично не операбельном местнораспространенном или диссеминированном/метастатическом РЖ рутинно не рекомендуется, находится в стадии клинического изучения. Исключение составляют следующие клинические ситуации, при которых может быть рассмотрен вопрос о паллиативной резекции желудка/гастрэктомии и/или метастазэктомии:

- 1) жизнеугрожающие осложнения опухолевого процесса, не купируемые консервативно (перфорация желудка, повторные кровотечения, опухолевые стенозы и т. д.);
- 2) переход первично не резектабельного местнораспространенного процесса в операбельное состояние в результате эффекта лекарственной терапии при возможности выполнения R0 операции;
- 3) переход исходно диссеминированного процесса в операбельное состояние в результате эффекта лекарственной терапии (конверсионное лечение) при возможности выполнения R0 операции (например, при полной и стойкой, не менее 3,5 мес., регрессии отдаленных метастазов);
- 4) олигометастатическая болезнь при возможности выполнения R0 операции. Описаны отдельные случаи длительного выживания больных после удаления единичных метастазов в печени, забрюшинных лимфоузлах, легких, метастазов Крукенберга.

3.1.5.4.2. ВНУТРИБРЮШИННАЯ ГИПЕРТЕРМИЧЕСКАЯ ХТ (HIREC) И RIREC

Рутинно не рекомендуются. Допускаются только в рамках клинических исследований.

3.1.5.4.3. ПЕРСТНЕВИДНОКЛЕТОЧНЫЙ РЖ

Отличается крайне неблагоприятным прогнозом, характеризуется меньшей чувствительностью к ХТ и ХЛТ. Лечение назначают в соответствии со стандартными рекомендациями, отдельных рекомендаций не разработано.

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-22

Цитирование: Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С., Рыков И.В., Трякин А.А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11). 22

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА ОБОДОЧНОЙ КИШКИ И РЕКТОСИГМОИДНОГО СОЕДИНЕНИЯ

Коллектив авторов: Федянин М.Ю., Ачкасов С.И., Болотина Л.В., Гладков О.А., Глебовская В.В., Гордеев С.С., Карачун А.М., Козлов Н.А., Любченко Л.Н., Малихова О.А., Мамедли З.З., Медведева Б.М., Обухова О.А., Петров А.С., Подлужный Д.В., Проценко С.А., Рыжков А.Д., Рыков И.В., Сидоров Д.В., Трякин А.А., Цуканов А.С., Шелыгин Ю.А.

Ключевые слова: рак ободочной кишки и ректосигмоидного соединения, химиотерапия, таргетная терапия, метастазэктомия

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Международная гистологическая классификация (ВОЗ, 2019)

Эпителиальные опухоли

I. Доброкачественные опухоли

- а. 8211/0 Тубулярная аденома
- б. 8261/0 Ворсинчатая аденома
- с. 8263/0 Тубулярно-ворсинчатая аденома
- д. 8220/0 Аденоматозный полип
- е. 8213/0 Зубчатая дисплазия

II. Интраэпителиальная неоплазия (дисплазия), связанная с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника

- а. 8148/2 Железистая интраэпителиальная неоплазия высокой степени
- б. 8148/0 Железистая интраэпителиальная неоплазия низкой степени

III. Рак

- a. 8140/3 Аденокарцинома БДУ¹
- b. 8213/3 Зубчатая аденокарцинома²
- c. 8262/3 Аденомоподобная аденокарцинома³
- d. 8265/3 Микропапиллярная аденокарцинома
- e. 8480/3 Муцинозная (слизистая) аденокарцинома⁴
- f. 8490/3 Рак с диффузным типом роста⁵
- g. 8490/3 Перстневидно-клеточный рак⁶
- h. 8560/3 Железисто-плоскоклеточный рак
- i. 8510/3 Медулярный рак⁷
- j. 8220/3 Недифференцированный рак БДУ⁸
- k. 8033/3 Рак с саркоматоидным компонентом⁹
- l. 8240/3 Нейроэндокринная опухоль БДУ
- m. 8240/3 Нейроэндокринная опухоль G1
- n. 8249/3 Нейроэндокринная опухоль G2
- o. 8249/3 Нейроэндокринная опухоль G3
- p. 8246/3 Нейроэндокринный рак БДУ¹⁰
- q. 8041/3 Мелкоклеточный рак

¹ Аденокарцинома кишечного типа, без дополнительного уточнения (БДУ). По степени дифференцировки (и соответствующей степени злокачественности) опухоли делятся на высокодифференцированные/G1 (96–100% эпителиальных элементов инвазивной опухоли представлено железистыми структурами), умеренно-дифференцированные/G2 (50–95% эпителиальных элементов инвазивной опухоли представлено железистыми структурами), низкодифференцированные/G3 (0–49% эпителиальных элементов инвазивной опухоли представлено железистыми структурами).

² При правосторонней локализации опухоль часто ассоциирована с MSI-H.

³ Нозологическая единица впервые введена комитетом IARC/WHO в МКБ-О в 2019 г.

⁴ Диагноз устанавливается, если >50% объема опухоли представлено внеклеточной слизью, допустимо наличие перстневидно-клеточных элементов (<50% всех клеток инвазивной опухоли). Оценка степени дифференцировки аналогична таковой при типичной аденокарциноме. При правосторонней локализации опухоль часто ассоциирована с MSI-H.

⁵ Опухоль всегда соответствует G3.

⁶ Диагноз устанавливается, если >50% клеток опухоли представлено перстневидно-клеточными элементами. Опухоль всегда соответствует G3. При правосторонней локализации опухоль часто ассоциирована с MSI-H.

⁷ Опухоль всегда соответствует G3. При правосторонней локализации опухоль часто ассоциирована с MSI-H.

⁸ Является диагнозом исключения: устанавливается только по результатам дополнительных исследований (ИГХ, электронной микроскопии). Соответствует G4.

⁹ Нозологическая единица впервые введена комитетом IARC/WHO в МКБ-О в 2019 г. Является диагнозом исключения, соответствует G3–G4.

¹⁰ Диагноз устанавливается только по результатам дополнительных исследований (ИГХ, электронной микроскопии). Всегда соответствует G3.

- г. 8013/3 Крупноклеточный нейроэндокринный рак
с. 8154/3 Смешанное нейроэндокринно-нечайроэндокринное новообразование¹.

Согласно Классификации ВОЗ (2019 г.) гистологическая грация аенокарциномы/рака (исключая нейроэндокринные новообразования) толстой кишки:

- становится 2-ступенчатой вместо ранее используемой 4-ступенчатой:
 - низкая степень злокачественности (включает карциномы G1–G2)
 - высокая степень злокачественности (включает карциномы G3–G4);
- основана на подсчете доли железистых структур в инвазивной опухоли (с игнорированием мелких кластеров и отдельных клеток инвазивного фронта);
- в случае неоднородного строения опухоли оценка осуществляется по наименее дифференцированному компоненту (с игнорированием мелких кластеров и отдельных клеток инвазивного фронта);
- в целях преемственности рекомендуется временно указывать оба показателя, например аенокарцинома низкой степени злокачественности (G2).

1.6. Стадирование

1.6.1. Стадирование рака ободочной кишки по системе TNM-8 (2017 г.)

Для рака ободочной и ректосигмоидного отдела толстой кишки используется единая классификация.

Символ Т имеет следующие грации:

- TX — недостаточно данных для оценки первичной опухоли
Tis — преинвазивный рак (интраэпителиальная инвазия или инвазия собственной пластинки слизистой оболочки)
T1 — опухоль распространяется в подслизистый слой стенки кишки
T2 — опухоль распространяется на мышечный слой без прорастания в стенку кишки
T3 — опухоль прорастает во все слои стенки кишки с распространением в жировую клетчатку без поражения соседних органов.

В отношении опухолей, расположенных в верхнеампулярном отделе прямой кишки и ректосигмоидном отделе ободочной кишки (покрытых брюшиной), символ T3 обозначает распространение до субсерозы (опухоли не прорастают в серозную оболочку)

- T4 — опухоль прорастает в окружающие органы и ткани или серозную оболочку
T4a — прорастание в висцеральную брюшину
T4b — прорастание в другие органы и структуры.

¹ Диагноз устанавливается только по результатам дополнительных исследований: смешанное нейроэндокринно-нечайроэндокринное новообразование является диморфным раком, сочетающим компоненты аенокарциномы и нейроэндокринного рака/опухоли (доля любого компонента должна составлять не менее 30 %).

Символ N указывает на наличие или отсутствие метастазов в регионарных лимфоузлах:

NX — недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов

N0 — метастазов в регионарных лимфатических узлах нет

N1 — метастазы в 1–3 (включительно) регионарных лимфатических узлах

N1a — метастазы в 1 регионарном лимфатическом узле

N1b — метастазы в 2–3 лимфатических узлах

N1c — метастазы в брыжейке без поражения регионарных лимфатических узлов

N2 — метастазы более чем в 3 регионарных лимфатических узлах

N2a — метастазы в 4–6 лимфатических узлах

N2b — метастазы в 7 и более лимфатических узлах.

Символ M характеризует наличие или отсутствие отдаленных метастазов:

M0 — отдаленных метастазов нет

M1 — отдаленные метастазы есть

M1a — отдаленные метастазы в 1 органе

M1b — отдаленные метастазы более чем в 1 органе

M1c — метастазы по брюшине.

Группировка по стадиям представлена в табл. 1.

Таблица 1. Стадии рака толстой кишки

Стадия	T	N	M
0	Is	0	0
I	1, 2	0	0
II	3, 4	0	0
IIA	3	0	0
IIB	4a	0	0
IIC	4b	0	0
III	Любая	1, 2	0
IIIA	1, 2	1	0
	1	2a	0
IIIB	3, 4a	1	0
	2, 3	2a	0
IIIC	4b	1, 2a, 2b	0
	4a	2a	0
	3, 4a	2b	0
IV	Любая	Любая	1
IVa	Любая	Любая	1a
IVb	Любая	Любая	1b
IVc	Любая	Любая	1c

Определение регионарных лимфатических узлов в зависимости от локализации опухоли представлено в табл. 2.

Таблица 2. Регионарные лимфатические узлы в зависимости от локализации первичной опухоли

Локализация опухоли	Регионарные лимфатические узлы
Аппендикулярный отросток	Вдоль <i>a. ileocolica</i>
Слепая кишка	Вдоль <i>a. ileocolica</i> , <i>a. colica dextra</i>
Восходящая ободочная кишка	Вдоль <i>a. ileocolica</i> , <i>a. colica dextra</i> , <i>a. colica media</i>
Печеночный изгиб ободочной кишки	Вдоль <i>a. colica dextra</i> , <i>a. colica media</i>
Поперечная ободочная кишка	Вдоль <i>a. colica dextra</i> , <i>a. colica media</i> , <i>a. colica sinistra</i> , <i>a. mesenterica inferior</i>
Селезеночный изгиб ободочной кишки	Вдоль <i>a. colica media</i> , <i>a. colica sinistra</i> , <i>a. mesenterica inferior</i>
Нисходящая ободочная кишка	Вдоль <i>a. colica sinistra</i> , <i>a. mesenterica inferior</i>
Сигмовидная кишка	Вдоль <i>aa. sigmoideae</i> , <i>a. colica sinistra</i> , <i>a. rectalis superior</i> , <i>a. mesenterica inferior</i>

1.6.2. Стадирование по Kikuchi раннего рака ободочной кишки

При планировании местного иссечения рака ободочной кишки T1 предлагается детальное стадирование заболевания на основании данных МРТ и УЗ-колоноскопии по ниже-следующим критериям:

- T1sm1 — глубина инвазии подслизистого слоя до 1/3;
- T1sm2 — умеренная глубина инвазии подслизистого слоя — до 2/3;
- T1sm3 — полная инвазия опухолью всего подслизистого слоя.

Окончательное стадирование проводится по результатам гистологического исследования после удаления опухоли.

1.6.3. 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.

Уровни I–III соответствуют T1sm1, а уровень IV может соответствовать T1sm1–T1sm3.

2. ДИАГНОСТИКА

Диагноз рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения основывается на данных осмотра, результатах инструментальных методов обследования и патоморфологическом заключении.

2.1. Жалобы и анамнез

Необходимо проводить сбор жалоб и анамнеза у пациента с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения. У 3–5% больных раком ободочной кишки развитие заболевания связано с наличием известных наследственных синдромов. Наиболее распространённые — синдром Линча, семейный аденоматоз толстой кишки и MutYH-ассоциированный полипоз. В связи с этим у всех больных колоректальным раком рекомендуется собрать семейный анамнез и проанализировать его на соответствие критериям Amsterdam II, Bethesda и критериев ГНЦК им. А. Н. Рыжих (приложение А).

2.2. Физикальное обследование

Рекомендуется тщательный физикальный осмотр, включающий пальцевое ректальное исследование, а также оценку нутритивного статуса.

2.3. Лабораторная диагностика

Рекомендуется выполнять развернутые клинический и биохимический анализы крови, онкомаркеры РЭА, исследование свёртывающей системы крови, общий анализ мочи.

2.4. Инструментальная диагностика

2.4.1. Тотальная колоноскопия с биопсией — наиболее информативный метод исследования при раке ободочной кишки, позволяющий непосредственно визуализировать опухоль, определить её размеры, локализацию и макроскопический тип, оценить угрозу осложнений (кровотечение, перфорация), а также получить материал для морфологического исследования. Для получения достаточного количества материала требуется выполнить несколько (3–5) биопсий стандартными эндоскопическими щипцами. План лечения не следует составлять до получения данных биопсии. При подслизистом инфильтративном росте опухоли возможен ложноотрицательный результат, что требует повторной глубокой биопсии. Чувствительность и специфичность метода возрастает при использовании современных технологий эндоскопической визуализации (увеличительной эндоскопии, узкоспектральной эндоскопии, хромоэндоскопии, флуоресцентной диагностики). Если тотальная колоноскопия не была выполнена на дооперационном этапе, ее необходимо провести в течение 3–6 мес. после резекции ободочной кишки. При выявлении полипов толстой кишки предпочтительно выполнять их удаление до плановой резекции ободочной кишки. При невозможности санации полипов до резекции кишки должны быть задокументированы рекомендации по их

удалению в течение 6 месяцев после операции. При локализации опухоли в ректосигмоидном отделе толстой кишки и в дистальной трети сигмовидной кишки данные колоноскопии о локализации опухоли часто могут быть ошибочны, рекомендуется дополнительно выполнять ригидную ректоскопию (для исключения расположения опухоли в прямой кишке, что может значимо повлиять на план лечения).

- 2.4.2.** Ирригоскопия или КТ-колонография — при невозможности выполнения тотальной колоноскопии. В 4–5 % случаев встречаются синхронные образования, которые могут быть пропущены при пальпаторной ревизии на операции. Поэтому полное обследование толстой кишки рекомендуется выполнять всем пациентам до хирургического лечения, при технической невозможности — не позднее 3 мес. после хирургического лечения. КТ-колонография имеет большую по сравнению с ирригоскопией чувствительность в выявлении полипов, особенно в проксимальных отделах толстой кишки.
- 2.4.3.** КТ органов брюшной полости с в/в контрастированием является стандартом уточняющей диагностики при раке ободочной кишки в большинстве развитых стран. Выполнение только УЗИ брюшной полости допустимо только при технической невозможности проведения КТ.
- 2.4.4.** КТ органов грудной клетки является стандартом уточняющей диагностики при раке ободочной кишки в большинстве развитых стран для исключения метастазов в легких, лимфоузлах средостения.
- 2.4.5.** ЭКГ.
- 2.4.6.** Уз-колоноскопия при планировании местного иссечения T1sm1 и ворсинчатых опухолей ободочной кишки.
- 2.4.7.** МРТ органов брюшной полости с в/в контрастированием выполняется при планировании резекции печени в случаях, когда КТ не позволяет в полной мере высказаться о распространенности процесса в печени. Для оценки резектабельности метастазов колоректального рака в печени предпочтительна МРТ органов брюшной полости с в/в контрастированием. У пациентов с противопоказаниями к использованию внутривенного контрастирования возможно выполнение МРТ в режиме DWI. МРТ позволяет у 10–20 % пациентов выявить не определяемые по данным УЗИ метастазы и сократить количество эксплоративных операций и операций в объеме R2. Пациентам с противопоказаниями к проведению МРТ рекомендуется выполнение КТ с в/в контрастированием или ПЭТ-КТ. МРТ обладает наиболее высокой чувствительностью по сравнению с другими диагностическими методами, особенно в отношении метастазов размером <1 см. Не допускается планирование резекции метастазов на основании только данных УЗИ печени или КТ без в/в контрастирования. При планировании резекции печени по поводу метастазов колоректального рака предпочтительно на дооперационном этапе выполнять МРТ с гепатоспецифичными контрастными препаратами (гадоксетовой кислотой).

- 2.4.8.** При опухолях ректосигмоидного перехода необходимо выполнение МРТ или КТ с в/в контрастированием малого таза. Выполнение МРТ малого таза предпочтительнее, так как позволяет осуществить более детальную предоперационную оценку местного распространения опухолевого процесса.
- 2.4.9.** Остеосцинтиграфия — при подозрении на метастатическое поражение костей скелета.
- 2.4.10.** Биопсия под контролем УЗИ/КТ — при подозрении на метастазы по данным КТ или МРТ в случаях, когда их подтверждение принципиально меняет тактику лечения.
- 2.4.11.** ПЭТ-КТ — при подозрении на метастазы по данным КТ или МРТ в случаях, когда их подтверждение принципиально меняет тактику лечения. Метаанализ рандомизированных исследований по определению необходимости выполнения ПЭТ-КТ для исключения экстрапеченочных метастазов при решении вопроса о необходимости метастазэктомии печени показал, что данный метод обследования меняет тактику лечения лишь у 8% пациентов и не влияет на общую выживаемость.
- 2.4.12.** Лапароскопия при резектабельных стадиях болезни — при подозрении на диссеминацию опухоли по брюшине.
- 2.4.13.** МРТ головного мозга с в/в контрастированием — при подозрении на метастатическое поражение головного мозга.
- 2.4.14.** Подготовка к хирургическому лечению с целью оценки функционального статуса по показаниям включает дополнительное обследование: ЭхоКГ, холтеровское мониторирование сердечной деятельности, исследование ФВД, УЗИГ сосудов шеи и нижних конечностей, консультации кардиолога, эндокринолога, невропатолога и т. п.
- 2.4.15.** При локализации опухоли по данным колоноскопии в ректосигмоидном отделе толстой кишки или дистальной трети сигмовидной кишки рекомендовано выполнение ригидной ректоскопии с целью исключения расположения опухоли в прямой кишке. При колоноскопии точность определения расстояния от анокутанной линии до нижнего полюса опухоли является низкой. При локализации опухоли в пределах 15 см от анокутанной линии по данным ригидной ректоскопии рекомендуется устанавливать диагноз «рак прямой кишки» вне зависимости от данных колоноскопии и использовать клинические рекомендации по лечению рака прямой кишки.

2.5. Иная диагностика

- 2.5.1.** Рекомендуется выполнить анализ биоптата опухоли на наличие соматических мутаций генов семейства RAS (экзонов 2–4 генов KRAS и NRAS), гена BRAF и на MSI/дефицит белков системы репарации неспаренных оснований, если диагностированы отдаленные метастазы, что может повлиять на выбор таргетного агента в лечении метастатического процесса. При отсутствии мутации в генах семейства RAS, BRAF возможно дополнительное определение экспрессии или амплификации гена HER2/-neu.

2.5.2. При планировании ХТ с включением фторпиримидинов возможно рассмотреть определение полиморфизмов гена *DPYD*, ассоциированных с токсичностью данного класса препаратов. Однако редкость гомозиготных вариантов данных полиморфизмов не позволяет назначать данный анализ в рутинной практике всем пациентам. При планировании ХТ с включением иринотекана возможно, рассмотреть определение полиморфизмов гена *UGT1A1*, ассоциированных с токсичностью данного класса препаратов.

2.5.3. Генетическое тестирование рекомендуется в следующих случаях:

- подозрение на синдром Линча. Выполняется тестирование на наличие герминальных мутаций в генах *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* (при отсутствии мутации в них желательно применение расширенной панели с включением генов *PMS1*, *EPCAM* и др.):
 - при соответствии пациента критериям Amsterdam II (см. приложение Г);
 - при соответствии критериям ГНЦК им. А. Н. Рыжих;
 - 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 синдром Линча у пациентов, не соответствующих критериям Amsterdam II. При соответствии критериям Bethesda (см. приложение Г) выполняется тестирование опухолей на *MSI*, при выявлении *MSI-H* в отсутствие мутации в гене *BRAF* — тестирование на герминальные мутации в генах *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* (при отсутствии мутации в них желательно применение расширенной панели с включением генов *PMS1*, *EPCAM* и др.);
- подозрение на семейный аденоматоз. Выполняется тестирование на наличие мутации гена *APC*:
 - при наличии у пациента более 100 полипов кишечника;
 - при наличии у пациента родственника 1-й линии с установленным диагнозом семейного аденоматоза толстой кишки (при наличии родственника с выявленной наследственной мутацией гена *APC*);
- подозрение на наличие аттенуированной формы семейного аденоматоза (от 20 до 100 полипов). Проводят тестирование на наличие мутации *APC*. *MutYH*-ассоциированный полипоз — тестирование на мутацию гена *MutYH* — 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 *MutYH*-ассоциированного полипоза и синдрома Блума, все наследственные синдромы, связанные с развитием колоректального рака, носят аутосомно-доминантный характер. При наличии яркого семейного анамнеза злокачественных заболеваний пациентам с исключенным семейным аденоматозным полипозом и синдромом Линча показана консультация генетика для диагностики более редких забо-

леваний: синдромов Пейтца–Егерса, Ли–Фраумени, Блума, Коудена, ювенильного полипоза, олигодонтии и колоректального рака.

2.5.4. Рекомендуется проводить гистологическое исследование хирургически удаленного опухолевого препарата, при этом в морфологическом заключении рекомендуется отразить следующие параметры:

- 1) расстояние до проксимального и дистального краев резекции;
- 2) размеры опухоли;
- 3) гистологический тип опухоли (согласно классификации ВОЗ);
- 4) степень злокачественности опухоли (низкая, высокая);
- 5) pT;
- 6) pN (с указанием общего числа исследованных и пораженных лимфатических узлов);
- 7) в случае выявления в лимфатическом узле при рутинном окрашивании или ИГХ исследовании ≤ 200 изолированных опухолевых клеток считать его метастаз-негативным (N0);
- 8) наличие в периколлярной жировой ткани изолированных опухолевых депозитов без предсуществующих структур лимфатического узла (иначе следует относить к метастазам), сосудистых структур (иначе следует считать сосудистой инвазией) или нервов (иначе следует считать периневральной инвазией);
- 9) наличие поражения проксимального края резекции (отрицательный результат также должен быть констатирован);
- 10) наличие поражения дистального края резекции (отрицательный результат также должен быть констатирован);
- 11) наличие интрамуральной и экстрамуральной сосудистой инвазии (отрицательный результат также должен быть констатирован);
- 12) наличие периневральной инвазии (отрицательный результат также должен быть констатирован);
- 13) гистологическая градация инвазивного фронта опухоли (tumor-budding) по 3-ступенчатой схеме, а также характера роста аденокарциномы/рака (инфильтративный, экспансивный);
- 14) гистологические признаки, значимо ассоциированные с MSI-H (зубчатая, перстневидно-клеточная, муцинозная и медуллярная аденокарцинома, интра- и перитуморальная лимфоидная инфильтрация, правосторонняя локализация опухоли);
- 15) степень регрессии опухоли (TRG1–TRG5) по шкале Mandard (при наличии предшествующего комбинированного лечения);
- 16) поражение апикального лимфатического узла (отрицательный результат также должен быть констатирован).

3. ЛЕЧЕНИЕ

3.1. Общие принципы

Алгоритмы выбора тактики лечения в различных клинических ситуациях представлены в схемах 1–8.

3.1.1. У всех пациентов с полипами ободочной кишки без признаков малигнизации при технической возможности должно быть выполнено их эндоскопическое удаление. Перед удалением полипов размерами 1 см и более должна быть выполнена биопсия и исключена малигнизация. Биопсия должна браться как с поверхности, так и из зоны ножки полипа. Даже в полипах размерами менее 5 мм у 1,5–7,7% пациентов могут присутствовать фокусы злокачественного роста. Более высока вероятность малигнизации для проксимально расположенных полипов, а также у пациентов с множественными полипами толстой кишки. Единичные дистально расположенные полипы размерами менее 5 мм имеют минимальный риск злокачественной трансформации. Риск озлокачивания пропорционален размеру полипа и составляет 3–15,9% для полипов размерами 5–20 мм и 7–19,3% — для полипов размерами более 20 мм. После полипэктомии всем пациентам должно быть рекомендовано наблюдение. Периодичность наблюдения зависит от числа и размера полипов, наличия установленных наследственных синдромов. При одновременном наличии рака ободочной кишки и полипов ободочной кишки удаление полипов предпочтительно выполнять до резекции ободочной кишки (учитывая вероятность неявки пациента для выполнения полипэктомии после операции). При невозможности санации полипов до резекции кишки должны быть задокументированы рекомендации по их удалению в течение 6 мес. после операции.

3.1.2. При раннем раке ободочной кишки 0–I стадии (Tis–T1sm1N0M0) рекомендуется рассмотреть возможность органосохраняющих и функционально-щадящих способов лечения (эндоскопическая резекция слизистой с диссекцией в подслизистом слое) с высокой эффективностью. При определении тактики лечения следует учитывать факторы прогноза. Предпочтение следует отдавать методике эндоскопической подслизистой диссекции.

Факторы негативного прогноза:

- стадия $\geq G3$,
- поражение краев резекции,
- лимфатическая, сосудистая или периневральная инвазия,
- IV уровень инвазии (вовлечение подслизистой оболочки толстой кишки), $> pT1sm1$.

Эндоскопическая резекция слизистой оболочки допускается при инвазивных формах рака ободочной кишки (уровни I–III по классификации Haggitt) при отсутствии факторов негативного прогноза. Выявление по данным биопсии низкой степени дифференцировки опухоли и/или определение при эндоскопическом исследовании уровня IV по классификации Haggitt и/или глубины инвазии $> pT1sm1$ (при эндоУЗИ) является абсолютным противопоказанием к выполнению эндоскопической резекции слизистой оболочки (требуется удаление сегмента кишки). Наличие инвазивного рака в полипах

на широком основании ($\geq T1sm1$) приравняется к уровню IV по классификации Haggitt и требует резекции соответствующего участка ободочной кишки. Остальные факторы негативного прогноза (поражение краев резекции, лимфатическая, сосудистая, периневральная инвазия) определяются после эндоскопической резекции. При их выявлении осуществляют дополнительную резекцию соответствующего сегмента кишки. Адьювантная терапия не проводится.

- 3.1.3.** При резектабельном локализованном и местнораспространенном раке ободочной кишки I–III стадий (T1–4N0–2M0,) при отсутствии абсолютных противопоказаний рекомендуется на первом этапе проведение хирургического лечения, объём операции определяется локализацией и местным распространением опухоли. У пациентов с асимптомными опухолями cT4 или cN+ при отсутствии высокого уровня MSI возможной альтернативой является проведение на первом этапе 6–8 недель неоадьювантной ХТ на основе оксалиплатина и фторопиримидинов, что позволяет повысить частоту R0 резекций.
- 3.1.4.** При резектабельном локализованном и местнораспространенном раке ободочной кишки II–III стадий (T3–4N0M0, T1–4N1–2M0) адьювантную ХТ рекомендуется проводить при выявлении поражения регионарных лимфатических узлов, прорастании опухоли серозной оболочки (pT4a), врастании в соседние органы (pT4b) и наличии факторов риска.
- 3.1.5.** При нерезектабельном раке ободочной кишки (T4bN0–2M0) рекомендуется получение второго мнения в референсном хирургическом центре до решения вопроса о назначении паллиативной ХТ. Альтернативой является проведение индукционной ХТ на основе оксалиплатина и фторопиримидинов (не более 6–12 недель) с последующим направлением пациентов в крупные хирургические центры для повторной оценки возможности удаления опухоли. При невозможности хирургического лечения в объёме R0–1 операции возможны только при высоком риске развития кишечной непроходимости и ограничиваются формированием обходных анастомозов/колостомы/илеостомы. В дальнейшем пациентам показано проведение системной противоопухолевой терапии.
- 3.1.6.** При генерализованном раке ободочной кишки с резектабельными/потенциально резектабельными синхронными метастазами в печени или лёгких (M1a) рекомендуется при исходной возможности выполнения R0-резекции, а также при переходе метастатического поражения этих органов в резектабельное состояние в процессе химиотерапии проводить хирургические вмешательства в объёме резекции органов с метастазами в объёме R0. Это определяет необходимость обсуждения плана лечения всех больных с изолированным метастатическим поражением печени/лёгких на долечённом этапе совместно с торакальными хирургами/хирургами-гепатологами/хирургами-онкологами, специализирующимися на хирургии печени. Тактика лечения зависит от исходной резектабельности метастатических очагов. Наилучших результатов возможно добиться при достижении края резекции ≥ 1 мм. Операцию в объёме R0 необходимо выполнять, как только метастазы станут резектабельными. Пролонгация ХТ может приводить к повышению частоты токсических поражений печени, а также к «исчезновению» части метастазов, что затрудняет их идентификацию хирургом во время резекции. При симптомной первичной опухоли (угроза

кишечной непроходимости или кровотечения) на 1-м этапе проводится хирургическое удаление первичной опухоли с лимфодиссекцией. Радиочастотная абляция метастазов в печени или стереотаксическое лучевое воздействие может стать как дополнением к резекции печени для достижения радикальности вмешательства, так и самостоятельным методом при невозможности хирургического лечения. Внутриаартериальная ХТ остается экспериментальным методом и не рекомендована к рутинному применению в 1-й линии терапии.

- 3.1.7.** При исходно резектабельных метастатических очагах рекомендуется хирургическое удаление метастазов, при этом, в случае функциональной переносимости предпочтение отдаётся одномоментным хирургическим вмешательствам.
- 3.1.8.** При исходно резектабельных метастатических очагах после успешного проведения резекции в объеме R0 или R1 рекомендуется проведение адъювантной ХТ (6 мес. лечения по схеме FOLFOX, XELOX, применение фторпиримидинов в монорежиме). Альтернативой немедленному хирургическому лечению является проведение периоперационной системной ХТ (FOLFOX, XELOX). Данный вариант стратегии выбирается при высоком риске прогрессирования заболевания (например, высоком риске по классификации Fong или любой другой). После 4–6 циклов выполняется одновременное или последовательное удаление метастазов и первичной опухоли, а после операции продолжается проводимая ранее ХТ до достижения суммарной продолжительности 6 мес. Добавление МКА к ХТ при резектабельных метастазах в печени не показано, так как может ухудшить отдаленные результаты.
- 3.1.9.** При потенциально резектабельных метастатических очагах рекомендуется проведение максимально эффективной ХТ (FOLFOX, XELOX или FOLFIRI, XELIRI, FOLFOXIRI), целью которой является достижение объективного эффекта и перевод нерезектабельных метастазов в резектабельные. Оптимальной опцией для повышения резектабельности является применение «тройной» комбинации FOLFOXIRI. После 4–6 циклов выполняется повторная оценка резектабельности, при отсутствии прогрессирования — одновременное или последовательное удаление метастазов и первичной опухоли. Далее проводится адъювантная ХТ по программе FOLFOX или XELOX до достижения суммарной продолжительности 6 мес. (с учетом предоперационной ХТ). В случае прогрессирования метастатических очагов или невозможности их удаления лечение проводят в соответствии с принципами, которые указаны в пункте, описывающем лечение больных с нерезектабельными метастазами.
- 3.1.10.** При потенциально резектабельных метастатических очагах в случае отсутствия мутаций генов RAS и BRAF рекомендуется добавление к режимам ХТ FOLFIRI, или FOLFOX, или FOLFOXIRI анти-EGFR МКА (цетуксимаба или панитумумаба) независимо от локализации первичной опухоли. При правосторонней локализации опухоли и в отсутствие мутаций генов RAS и BRAF возможной альтернативой анти-EGFR антителам является бевацизумаб.
- 3.1.11.** При потенциально резектабельных метастатических очагах при наличии мутации RAS рекомендовано добавление бевацизумаба к любому из указанных выше режимов ХТ независимо от локализации первичной опухоли.

- 3.1.12.** При потенциально резектабельных метастатических очагах при наличии мутации BRAF рекомендован режим XT FOLFOXIRI с применением МКА (бевацизумаба).
- 3.1.13.** При потенциально резектабельных метастазах с микросателлитной нестабильностью высокого уровня возможно назначение в первой линии комбинации ниволумаба и ипилимумаба или при отсутствии мутаций в генах RAS — пембролизумаба в монорежиме до прогрессирования или перевода опухоли в резектабельное состояние. Оптимальная продолжительность иммунотерапии после выполнения R0-резекции точно не определена, но при удовлетворительной переносимости рекомендуется на протяжении не менее 1 года с учетом предоперационного этапа.
- 3.1.14.** В случае назначения таргетных препаратов после перехода метастазов в резектабельное состояние и выполнения R0-резекции метастатических очагов проводится XT до достижения суммарной продолжительности 6 мес. Анти-EGFR антитела, бевацизумаб и иринотекан следует в послеоперационном периоде отменить. При резекции в объеме R1–R2 возможно продолжение терапии предоперационной комбинацией химиопрепаратов и МКА до достижения суммарной продолжительности 6 мес.
- 3.1.15.** При генерализованном раке ободочной кишки с нерезектабельными синхронными метастазами рекомендуется применение комбинаций химиопрепаратов (FOLFOX, XELOX, FOLFIRI, XELIRI, FOLFOXIRI). Возможно добавление таргетных препаратов цетуксимаба или панитумумаба при отсутствии мутации RAS и BRAF и локализации первичной опухоли в левых отделах толстой кишки (границей которых считают селезеночный изгиб ободочной кишки), бевацизумаба — вне зависимости от статуса RAS и BRAF и локализации первичной опухоли в правом отделе. Анти-EGFR-антитела не должны применяться в комбинации с капецитабином (монотерапия капецитабином, режимы XELOX и XELIRI) или струйными режимами фторпиримидинов (режим Мейо, FLOX, IFL). Цель лечения — максимально длительный контроль заболевания при сохранении удовлетворительного качества жизни; у ряда пациентов возможно добиться перехода нерезектабельных метастазов в резектабельные. В процессе XT каждые 1,5–2 мес. проводится повторная оценка резектабельности. Различные методы эмболизации печеночной артерии, внутриартериальная XT могут применяться у отдельных пациентов с изолированным или преобладающим метастатическим поражением печени при исчерпании возможностей системной терапии. Вопрос об удалении первичной опухоли решается индивидуально с учетом риска развития связанных с ней осложнений. Пациенты, у которых ответ на лечение недостаточен для перехода метастазов в резектабельное состояние, подлежат паллиативному лекарственному лечению.
- 3.1.16.** В случае метакронных резектабельных или потенциально резектабельных метастазов рака ободочной кишки в печени или лёгких рекомендуется выполнять операцию с адъювантной химиотерапией в течение 6 мес. (FOLFOX или XELOX) или периоперационную XT FOLFOX или XELOX (в течение 3 мес. до операции и 3 мес. после нее), если ранее адъювантная XT не проводилась или с момента ее окончания прошло более 12 мес. В остальном лечение проводят в соответствии с принципами, описанными выше.

3.1.17. При функционально не операбельном раке ободочной кишки (на фоне тяжелой сопутствующей патологии) рекомендуется проведение паллиативного противоопухолевого лекарственного лечения либо симптоматической терапии. Возможно стентирование опухоли или формирование разгрузочной кишечной стомы, если риск, связанный с проведением операции, превышает риск, связанный с прогрессированием онкологического заболевания. Решение о наличии противопоказаний к хирургическому лечению может приниматься только на консилиуме с участием хирурга, терапевта, анестезиолога, реаниматолога.

3.1.18. При местном рецидиве рака ободочной кишки рекомендовано рассмотреть возможность повторного хирургического лечения, при невозможности проведения повторного хирургического лечения рекомендована системная ХТ (см. раздел 3.4). В сложных клинических случаях выбор лечебной тактики определяют на мультидисциплинарном консилиуме с участием хирурга-колопроктолога, гепатохирурга, лучевого терапевта и химиотерапевта на основании результатов дооперационного обследования с определением клинической стадии заболевания.

3.1.19. При изолированном поражении метастазами брюшины после достижения ремиссии на фоне системной терапии в течение 4–6 месяцев, рекомендовано рассмотреть возможность удаления метастазов с брюшины.

3.2. Хирургическое лечение

3.2.1. Эндоскопическое лечение раннего рака ободочной кишки рекомендуется выполнять при:

- тубулярно-ворсинчатых аденомах с тяжёлой степенью дисплазии эпителия;
- аденокарциномах с инвазией в пределах слизистого слоя по данным УЗИ/МРТ;
- умеренной или высокой степени дифференцировки аденокарцином.

Противопоказания:

- низкодифференцированная или слизистая аденокарцинома;
- лимфоваскулярная инвазия;
- стадия > pT1sm1;
- поражение краёв резекции.

Возможные варианты:

- эндоскопическая полипэктомия;
- эндоскопическая подслизистая резекция.

Наиболее частые осложнения — болевой синдром, кровотечение, перфорация. Следует учитывать, что при гистологическом исследовании препаратов эндоскопически резецированного раннего рака ободочной кишки будет выявляться часть пациентов, которым потребуется проведение резекции соответствующего участка толстой кишки.

- 3.2.2.** Перед операцией у всех больных раком ободочной кишки необходимо получить информированное согласие на проведение хирургического вмешательства и формирование колостомы (даже если это не предполагается в плане операции).
- 3.2.3.** Не рекомендуется рутинная механическая подготовка кишечника, которая, согласно данным соответствующих исследований, не влияет на частоту осложнений, однако она может выполняться, но на усмотрение оперирующего хирурга.
- 3.2.4.** При технической доступности и наличии хирургической бригады соответствующей квалификации рекомендуется проводить хирургическое лечение рака ободочной кишки с использованием лапароскопического доступа. Лапароскопические резекции ободочной кишки имеют ряд преимуществ: ранняя реабилитация пациентов, снижение частоты развития спаечного процесса и его выраженности, меньшее использование опиоидных анальгетиков, сокращение сроков госпитализации, меньший риск развития послеоперационных грыж. Диссекция должна осуществляться вдоль эмбриональных (фасциальных) слоев со стремлением к обеспечению целостности фасции мезоколона.
- 3.2.5.** При локализации опухоли в слепой, восходящей ободочной кишке, печёночном изгибе ободочной кишки, проксимальной трети поперечной ободочной кишки рекомендуется выполнять правостороннюю гемиколэктомию или расширенную правостороннюю гемиколэктомию с обязательным лигированием у основания *a. ileocolica*, *a. colica dextra*, а также *a. colica media* у основания либо правой ветви *a. colica media*.
- 3.2.6.** При локализации опухоли в средней трети поперечной ободочной кишки решение об объёме хирургического вмешательства необходимо принимать индивидуально с учётом возраста, сопутствующих заболеваний, размеров и распространённости опухоли. Допустима резекция поперечной ободочной кишки, расширенная право- или левосторонняя гемиколэктомия (в зависимости от более точной локализации опухоли), однако предпочтительный объём — субтотальная колэктомия.
- 3.2.7.** При локализации опухоли в дистальной трети поперечной ободочной кишки, селезёночном изгибе ободочной кишки, нисходящей ободочной кишке, проксимальной трети сигмовидной кишки рекомендуется выполнять левостороннюю гемиколэктомию или расширенную левостороннюю гемиколэктомию с лигированием *a. colica sinistra* у места отхождения, а также левой ветви *a. colica media* либо самой *a. colica media* у места отхождения.
- 3.2.8.** При локализации опухоли в средней трети сигмовидной кишки рекомендуется выполнять резекцию сигмовидной кишки или операцию типа Гартмана (при наличии противопоказаний к формированию первичного анастомоза) с лигированием нижней брыжеечной артерии.
- 3.2.9.** При локализации опухоли в дистальной трети сигмовидной кишки рекомендуется выполнять резекцию сигмовидной кишки с чреобрюшной резекцией прямой кишки или операцию типа Гартмана с лигированием нижней брыжеечной артерии у основания либо дистальнее уровня отхождения левой ободочной артерии.

3.2.10. Общие принципы хирургии. При проведении хирургического лечения по поводу рака ободочной кишки рекомендуется соблюдение края резекции ≥ 10 см от опухоли при операциях по поводу рака ободочной кишки, ≥ 5 см — при операциях по поводу рака дистальной трети сигмовидной кишки и ректосигмоидного отдела толстой кишки. Объем оперативного вмешательства не должен различаться при экстренном и плановом хирургическом лечении рака ободочной кишки, поэтому объем оперативного вмешательства по экстренным показаниям определяется индивидуально. Если соблюдение онкологических принципов вмешательства невозможно (вследствие отсутствия технической возможности, квалификации, наличия изменений органов брюшной полости на фоне острой хирургической патологии), а также если из-за тяжести состояния пациента высок риск выполнения расширенной операции, рекомендуется проводить симптоматическую операцию (формирование кишечной стомы или обходного анастомоза) с последующим направлением пациента на плановое хирургическое лечение в специализированную клинику. При локализации опухоли в слепой, восходящей ободочной кишке, печеночном изгибе ободочной кишки, проксимальной трети поперечной ободочной кишки допустимо формирование первичного анастомоза. При проведении экстренного хирургического лечения по поводу рака левых отделов толстой кишки рекомендуется выполнение операций Микулича, типа Гартмана. Допустимо формирование первичного анастомоза после декомпрессии кишки.

3.3. Химиотерапия

3.3.1. Адьювантная химиотерапия

3.3.1.1. Адьювантная ХТ рекомендуется пациентам с pT4N0 или pT1–4N+, а также может рекомендоваться пациентам с pT3N0M0 раком ободочной кишки с факторами негативного прогноза (низкая степень дифференцировки, наличие лимфоваскулярной/периневральной инвазии, R1–2 объема резекции, операция в условиях кишечной непроходимости/перитонита, операция с неадекватным объемом лимфодиссекции — изучено менее 12 лимфоузлов, tumor-budding (BD3), PEA > 2,35 после операции).

3.3.1.2. При pT3N0M0 рака ободочной кишки с единственным фактором негативного прогноза при неизвестном уровне MSI (определение микросателлитных повторов ДНК в биопсийном (операционном) материале методом ПЦР или дефицита белков системы репарации неспаренных оснований методом ИГХ) или микросателлитной стабильности (MSS) рекомендуется проведение адьювантной ХТ фторпиримидинами в монорежиме в течение 6 мес. или по схеме XELOX в течение 3 мес. (табл. 3). При MSI-H в случае pT3N0M0 рекомендуется наблюдение. При отсутствии MSI-H или при сочетании с двумя и более неблагоприятными факторами прогноза рекомендуется адьювантная ХТ по схеме XELOX в течение 3 мес. или по схеме FOLFOX в течение 6 мес.

3.3.1.3. При pT4N0M0 и pT1–3N1M0 рака ободочной кишки вне зависимости от уровня MSI рекомендуется проведение адьювантной ХТ по схеме XELOX в течение 3 мес. или по схеме FOLFOX в течение 6 мес.

3.3.1.4. При T4N1 или pT1–4N2 рекомендуется проведение 6 мес. адъювантной ХТ по схеме XELOX/FOLFOX. По опубликованным данным абсолютные различия 5-летней общей выживаемости между 3 и 6 месяцами адъювантной химиотерапии при III стадии болезни не превышают 1%. Поэтому даже при неблагоприятном прогнозе после проведения 4 курсов терапии режимом XELOX при их неудовлетворительной переносимости возможно обсуждение с пациентом ее прекращения. При развитии в процессе ХТ симптомов полинейропатии II степени рекомендуется отмена оксалиплатина и продолжение монотерапии фторпиримидинами. Оптимальный срок начала адъювантной терапии — в течение 28 дней с момента оперативного лечения в случае отсутствия послеоперационных осложнений. При увеличении данного срока >2 мес. проведение адъювантной ХТ малоэффективно. Если адъювантное лечение не было начато в течение 3–4 месяцев после удаления первичной опухоли, при отсутствии признаков прогрессирования пациент остается под динамическим наблюдением. Комбинация оксалиплатина со струйным введением фторурацила (режим FLOX) обладает схожей эффективностью, но высокой токсичностью (является вариантом выбора при развитии кардиотоксичности при применении капецитабина или 46-часовых инфузий фторурацила) (табл. 4). В адъювантной терапии колоректального рака не должны применяться иринотекан и таргетные препараты, в частности бевацизумаб, цетуксимаб, панитумумаб, афлиберцепт, рамуцирумаб, регорафениб.

Таблица 3. Режимы на основе фторпиримидинов, рекомендуемые в адъювантном лечении колоректального рака

Режим	Схема
Модифицированный режим De Gramont	Лейковорин 400 мг/м ² в/в в течение 2 часов с последующим болюсом 5-фторурацила 400 мг/м ² и с последующей 46-часовой инфузией 5-фторурацила 2400 мг/м ² (по 1200 мг/м ² /сут.). Начало очередного курса—на 15 день
Капецитабин	Капецитабин 2000–2500 мг/м ² /сут. внутрь в 1–14-й дни. Начало очередного курса—на 22-й день.

Таблица 4. Режимы с включением оксалиплатина и фторпиримидинов, рекомендуемые в адъювантном лечении колоректального рака

Режим	Схема
Модифицированный FOLFOX 6	Оксалиплатин 85 мг/м ² в виде 2-часовой инфузии в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м ² в/в в течение 2 ч с последующим болюсным введением фторурацила 400 мг/м ² в/в струйно и 46-часовой инфузией фторурацила 2400 мг/м ² (по 1200 мг/м ² в сутки). Начало очередного курса на 15-й день
XELOX	Оксалиплатин 130 мг/м ² в 1-й день, капецитабин 2000 мг/м ² в сутки в 1–14-й дни. Начало очередного курса на 22-й день
FLOX	Оксалиплатин 85 мг/м ² в течение 2 ч (1, 15 и 29-й дни каждого цикла) + кальция фолинат 20 мг/м ² в/в струйно с последующим болюсным введением фторурацила 500 мг/м ² ежедневно в течение 6 недель с последующим 2-недельным перерывом

3.4.1. Паллиативная химиотерапия

- 3.4.1.1.** У пациентов со злокачественными опухолями толстой кишки рекомендуется проведение противоопухолевой лекарственной терапии в соответствии с общими принципами, изложенными в «Практических рекомендациях по общим вопросам проведения противоопухолевой лекарственной терапии» Российского общества клинической онкологии.
- 3.4.1.2.** У пациентов с нерезектабельными метастазами и бессимптомной/малосимптомной первичной опухолью не рекомендуется ее удаление на первом этапе. По результатам проспективного рандомизированного исследования удаление бессимптомной первичной опухоли при нерезектабельных метастазах не улучшает ни выживаемость без прогрессирования, ни общую выживаемость, однако ухудшает переносимость ХТ.
- 3.4.1.3.** Рекомендуется у отдельных пациентов с малосимптомным процессом (ECOG 0–1) при невозможности назначения в терапии 1-й линии иринотекана или оксалиплатина назначать в качестве 1-й линии монотерапию фторпиримидинами (табл. 5). При прогрессировании заболевания рекомендуется рассмотреть возможность добавления к режиму оксалиплатина, а в 3-й линии — иринотекана в редуцированных дозах (табл. 5). При MSI-H возможно назначение в первой линии пембролизумаба в монорежиме или комбинации ипилиумаба с ниволумабом.
- 3.4.1.4.** Большему числу пациентов рекомендуются и другие возможные варианты 1-й линии ХТ — применение двойных комбинаций препаратов (FOLFOX, XELOX или XELIRI, FOLFIRI, FOLFOXIRI) на протяжении не менее 3–4 мес. с последующей возможной поддерживающей терапией фторпиримидинами. Терапия оксалиплатином в монорежиме малоэффективна; он должен применяться в комбинации с фторпиримидинами. При прогрессировании заболевания после ранее достигнутого эффекта необходимо рассмотреть вопрос о повторном применении эффективного ранее режима.
- 3.4.1.5.** У пациентов с клинически значимыми симптомами заболевания (ECOG 1–2) и обширной диссеминацией рекомендуется использование в 1-й линии двойных комбинаций препаратов (FOLFOX, XELOX или XELIRI, FOLFIRI) на протяжении не менее 3–4 мес. с последующей возможной поддерживающей терапией фторпиримидинами. Если после 1-й линии терапии опухолевый процесс прогрессирует, 2-я линия терапии может быть назначена пациентам с удовлетворительным общим статусом (ECOG ≤2). При резистентности к режиму FOLFOX (XELOX) в качестве 2-й линии обычно назначают режим FOLFIRI/XELIRI или монотерапию иринотеканом, при резистентности к иринотекану в 1-й линии в режиме FOLFIRI — FOLFOX/XELOX (см. табл. 5). Если прогрессирование заболевания наблюдается в ходе адъювантной ХТ или после нее, оптимальным вариантом 1-й линии терапии будет режим с применением иринотекана (FOLFIRI/XELIRI), который, по результатам поданализов рандомизированных исследований, дает лучшие результаты в сравнении с режимом FOLFOX или FOLFOXIRI. При прогрессировании на фоне или после терапии 1-й линии по схеме FOLFOXIRI оптимальным режимом 2-й линии является FOLFIRI. При хорошем соматическом статусе возможно рассмотреть и повторное назначение режима FOLFOXIRI.

- 3.4.1.6.** Ослабленным пациентам (состояние по шкале ECOG >2 баллов) рекомендуется малотоксичная монокимиотерапия фторпиримидинами или симптоматическая терапия.
- 3.4.1.7.** В качестве оптимального лечения к вышеперечисленным режимам рекомендуется добавление МКА (бевацизумаба, цетуксимаба или панитумумаба), что увеличивает продолжительность жизни (при доступности соответствующих препаратов). Бевацизумаб в монотерапии малоэффективен. Рекомендуется продолжение терапии бевацизумабом с фторпиримидинами до прогрессирования заболевания. В случае прогрессирования возможно продолжение применения бевацизумаба со сменой режима. На сегодняшний день неизвестны клинические или молекулярные факторы, предсказывающие эффективность бевацизумаба. Наибольшую активность бевацизумаб демонстрирует в 1-й и 2-й линиях терапии; добавление бевацизумаба к режимам на основе оксалиплатина или иринотекана во 2-й линии лечения статистически значимо увеличивает продолжительность жизни. Во 2-й линии терапии возможно назначение других антиангиогенных моноклональных антител — афлиберцепта или рамуцирумаба, которые применяются только в сочетании с режимом FOLFIRI (возможна комбинация с иринотеканом и режимом De Gramont). В отличие от бевацизумаба моноклональные анти-EGFR-антитела (цетуксимаб и панитумумаб) активны как в режиме монотерапии, так и в комбинации с ХТ, но лишь у пациентов с отсутствием мутации RAS и BRAF и при локализации первичной опухоли в левых отделах толстой кишки. Анти-EGFR-антитела не должны применяться с капецитабином, режимами FLOX, IFL, XELOX, XELIRI. Самостоятельная активность цетуксимаба и панитумумаба позволяет рекомендовать их режиме монотерапии в качестве 3–4-й линии. Совместное применение бевацизумаба и анти-EGFR-антител ухудшает результаты лечения и не рекомендуется.
- 3.4.1.8.** При микросателлитной нестабильности высокого уровня в 1-й линии возможно назначение пембролизумаба в монорежиме или комбинации ипилимумаба с ниволумабом. У пациентов с мутацией в генах RAS пембролизумаб в монорежиме показал меньшую эффективность в 1-й линии в сравнении с пациентами без мутаций; при применении схемы ипилимумаба с ниволумабом данных тенденций отмечено не было. С учетом возможного риска раннего прогрессирования при применении монотерапии анти-PD-1-антителами при раке толстой кишки у пациентов с большим объемом опухолевого поражения возможно рассмотреть назначение комбинации режима FOLFOX/XELOX с пембролизумабом.
- 3.4.1.9.** Оптимальной продолжительностью 1-й линии лечения двойными или тройными комбинациями считается терапия в течение не менее 3–4 мес. с последующей поддержкой фторпиримидинами (стратегия «поддерживающей» терапии имеет преимущества перед полным прекращением лечения). В случае применения комбинации ХТ с применением бевацизумаба поддерживающая терапия бевацизумабом и фторпиримидинами должна проводиться до появления признаков прогрессирования болезни или неприемлемой токсичности. При использовании комбинации ХТ с анти-EGFR-антителами также рекомендуется поддерживающая терапия комбинацией инфузий кальция фолината, фторурацила и анти-EGFR-антител или монотерапия антителами до прогрессирования заболевания. В тоже время существуют подходы по переводу больных под динамическое наблюдение или назначение интермиттирующего лечения. Выбор того или иного

подхода определяется после обсуждения с пациентом. Для 2-й и последующих линий ХТ оптимальный подход по продолжительности лечения не изучен и должен также определяться в индивидуальном порядке.

3.4.1.10. На выживаемость пациентов влияет и последовательность назначения таргетной терапии. Так, если в 1-й линии терапии был бевацизумаб, то во 2-й линии оптимально продолжать антиангиогенную терапию даже при отсутствии мутаций в генах RAS и BRAF. Если в 1-й линии был цетуксимаб или панитумумаб, во 2-й линии оптимально назначать схемы с включением бевацизумаба или афлиберцепта или рамуцирумаба. Продолжение введения цетуксимаба или панитумумаба при прогрессировании на данном классе препаратов не улучшает показатели выживаемости пациентов даже при отсутствии мутаций в генах RAS и BRAF.

3.4.1.11. У пациентов с прогрессированием заболевания при применении оксалиплатина, иринотекана и фторпиримидинов, бевацизумаба и анти-EGFR-антител (по показаниям) возможно назначение регорафениба или трифлуридина типирацила (последний на момент написания Рекомендаций еще не был зарегистрирован в РФ). В случае низкого функционального статуса пациента начальная доза регорафениба может быть снижена в 1-м курсе. Исследования показали, что возможно проводить терапию регорафенибом в режиме: 80 мг в сутки р. о. — 1-я неделя, 120 мг в сутки р. о. — 2-я неделя, 160 мг в сутки р. о. — 3-я неделя, затем — 1 неделя перерыва. Эскалация дозы возможна только при удовлетворительной переносимости препарата.

3.4.1.12. Во 2-й и последующих линиях терапии при наличии в опухоли MSI-H возможно назначение монотерапии анти-PD-1-антителами — ниволумабом или пембролизумабом в монорежиме или комбинацией ниволумаба и ипилимумаба. Последний вариант характеризуется большей частотой достижения объективного ответа.

Таблица 5. Рекомендуемые режимы лекарственной терапии метастатического колоректального рака

Модифицированный режим De Gramont	Кальция фолинат 400 мг/м ² в/в в течение 2 часов с последующим болюсом 5-фторурацила 400 мг/м ² и с последующей 46-часовой инфузией 5-фторурацила 2400 мг/м ² (по 1200 мг/м ² /сут.). Начало очередного курса — на 15-й день
Капецитабин	Капецитабин 1600–2500 мг/м ² /сут. внутрь в 1–14-й дни. Начало очередного курса — на 22-й день. Доза может быть снижена до 1250–2000 мг/м ² /сут. внутрь в 1–14-й дни для улучшения переносимости лечения и приверженности терапии
FOLFIRI	Иринотекан 180 мг/м ² в виде 90-минутной инфузии в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м ² в/в в течение 2 ч с последующим болюсным введением фторурацила 400 мг/м ² в/в струйно и 46-часовой инфузией фторурацила 2400 мг/м ² (по 1200 мг/м ² в сутки). Начало очередного курса на 15-й день
FOLFOXIRI ¹	Иринотекан 165 мг/м ² в виде 90-минутной инфузии в 1-й день, оксалиплатин 85 мг/м ² в виде 2-часовой инфузии в 1-й день, кальция фолинат 200 мг/м ² в/в в течение 2 ч с последующей 46-часовой инфузией фторурацила 3200 мг/м ² . Начало очередного курса на 15-й день

Модифицированный FOLFOX 6	Оксалиплатин 85 мг/м ² 2-часовая инфузия в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м ² в/в в течение 2 часов с последующим болюсом 5-фторурацила 400 мг/м ² в/в струйно и 46-часовой инфузией 5-фторурацила 2400 мг/м ² (по 1200 мг/м ² /сут.). Начало очередного курса – на 15-й день
XELOX	Оксалиплатин 130 мг/м ² в 1-й день, капецитабин 2000 мг/м ² в сутки 1–14 дни. Начало очередного курса – на 22-й день
FLOX	Оксалиплатин 85 мг/м ² в течение 2 часов в 1-й, 15-й и 29-й дни каждого цикла + кальция фолинат 20 мг/м ² в/в струйно и с последующим болюсом 5-фторурацила 500 мг/м ² еженедельно в течение 6 нед. с последующим 2-недельным перерывом
Иринотекан	250–300 мг/м ² в 1-й день. Начало очередного курса на 22-й день. Или 180 мг/м ² в 1 день. Начало курса на 15 день
XELIRI	Иринотекан 180–200 мг/м ² 90-минутная инфузия в 1-й день, капецитабин 1600–1800 мг/м ² в сутки 1–14 дни. Начало очередного курса – на 22-й день
Бевацизумаб	7,5 мг/кг в виде 90–60–30-минутной инфузии каждые 3 недели или 5 мг/кг каждые 2 недели (в зависимости от применяемого режима химиотерапии может применяться с любым режимом химиотерапии метастатического рака толстой кишки)
Афлиберцепт	4 мг/кг в виде 1-часовой инфузии каждые 2 недели (вместе с режимом FOLFIRI во 2-й линии терапии или иринотеканом или режимом De Gramont)
Цетуксимаб	400 мг/м ² в виде 1-часовой инфузии в 1-й день, далее – по 250 мг/м ² еженедельно (может применяться в монорежиме, в комбинации с иринотеканом, с режимами De Gramont, FOLFOX, FOLFIRI и FOLFOXIRI при метастатическом раке толстой кишки). Возможно назначение цетуксимаба в режиме 500 мг/м ² в/в капельно 1 раз в 2 недели
Панитумумаб	6 мг/кг в виде 1-часовой инфузии каждые 2 недели (может применяться в монорежиме, в комбинации с иринотеканом, с режимами De Gramont, FOLFOX, FOLFIRI и FOLFOXIRI при метастатическом раке толстой кишки)
Рамуцирумаб	8 мг/кг в виде 1-часовой инфузии каждые 2 недели (вместе с режимом FOLFIRI во 2-й линии терапии или иринотеканом или режимом De Gramont))
Регорафениб	160 мг 1 раз в день р. о. в 1–21-й дни, 1 неделя перерыва или 80 мг в сутки р. о. – 1-я неделя, 120 мг в сутки р. о. – 2-я неделя, 160 мг в сутки р. о. – 3-я неделя, затем — 1 неделя перерыва. Эскалация дозы возможна только при удовлетворительной переносимости препарата
Трифлуридин/типипирацил (TAS-102) ²	По 35 мг/м ² × 2 раза в день 1–5 и 8–12 дни внутрь. Начало очередного курса на 29 день +/- бевацизумаб 5 мг/кг в/в капельно 1 день 1 раз в 2 недели
Пембролизумаб	200 мг в/в капельно 30 минут каждые 3 недели или 400 мг в/в каждые 6 недель (только при MSI-H)
Ниволумаб	240 мг или 3 мг/кг в/в капельно 30 минут каждые 2 недели или 480 мг в/в каждые 4 недели (только при MSI-H)
Ниволумаб + ипилимумаб	Ниволумаб 3 мг/кг в/в капельно 30 минут каждые 3 недели и ипилимумаб 1 мг/кг в/в капельно 30 минут 1 раз в 3 недели (4 введения, в дальнейшем продолжается монотерапия ниволумабом в дозе 240 мг или 3 мг/кг в/в капельно 1 раз в 2 недели или 480 мг в/в капельно 1 раз в 4 недели (во второй и последующих линиях) (только при MSI-H) или Ниволумаб 3 мг/кг в/в капельно 30 минут каждые 2 недели и ипилимумаб 1 мг/кг в/в капельно 30 минут 1 раз в 6 недель до прогрессирования или непереносимой токсичности в первой линии (при MSI-H)

Трастузумаб + лапатиниб	Трастузумаб 4 мг/кг в/в в первый день первого цикла, затем 2 мг/кг в/в-еженедельно. Лапатиниб 1000 мг внутрь ежедневно (только при гиперэкспрессии или амплификации HER2)
Трастузумаб + пертузумаб	Трастузумаб 8 мг/кг в/в-нагрузочная доза в первый день первого цикла, затем 6 мг/кг в/в-каждые 21 день. Пертузумаб-840 мг в/в нагрузочная доза в первый день первого цикла, затем 420 мг в/в-каждые 21 день (только при гиперэкспрессии или амплификации HER2)

¹ Режим характеризуется более высокой, чем FOLFIRI, частотой развития диареи.

² На момент написания рекомендаций препарат еще не был зарегистрирован в РФ. Планируется регистрация в 3 квартале 2021 года.

Возможность проведения ХТ в сочетании с таргетной терапией в соответствии с рекомендациями определяется доступностью лекарственных препаратов.

3.4.1.13. При мутации в гене BRAF в качестве 1-й линии при удовлетворительном состоянии пациента и при отсутствии противопоказаний рекомендуется, если необходимо достичь объективного эффекта, назначать режим FOLFOXIRI в комбинации с применением МКА бевацизумаба, во всех остальных случаях возможно назначение режима FOLFOX или XELOX с МКА бевацизумабом. При прогрессировании заболевания в ходе 1-й линии терапии при мутации в гене BRAF возможно назначение режима FOLFIRI с использованием афлиберцепта/бевацизумаба/рамуцирумаба или комбинации анти-EGFR-антител с BRAF +/- MEK-ингибиторами (табл. 6). При сочетании мутации в гене BRAF и MSI-H предпочтение отдается иммунотерапии: комбинации ипилимумаба с ниволумабом или пембролизумабу или ниволумабу в монорежиме.

3.4.2.14. В 3-й и последующих линиях терапии при гиперэкспрессии или амплификации гена HER2 в отсутствие мутаций в генах RAS возможно назначение комбинаций трастузумаба и лапатиниба или трастузумаба и пертузумаба.

3.4.2.15. В 3-й и последующих линиях терапии рекомендовано повторное назначение режимов ХТ (в сочетании или без таргетной терапии), которые были эффективны ранее.

Таблица 6. Режимы применения препаратов во 2-й и последующих линиях терапии колоректального рака с мутацией в гене BRAF

Режим	Схема
FOLFIRI	Иринотекан 180 мг/м ² в виде 90-минутной инфузии в 1-й день Кальция фолинат 400 мг/м ² в/в в течение 2 ч с последующим болюсным введением фторурацила 400 мг/м ² в/в струйно и 46-часовой инфузией фторурацила 2400 мг/м ² (по 1200 мг/м ² в сутки). Начало очередного курса на 15-й день. Возможно добавление бевацизумаба 5 мг/кг, или афлиберцепта 4 мг/кг, или рамуцирумаба 8 мг/кг в/в капельно в 1-й день каждого курса
Иринотекан + BRAF-ингибитор + цетуксимаб	Иринотекан 180 мг/м ² 90-минутная инфузия в 1-й день Цетуксимаб 400 мг/м ² в/в капельно 1-й день, затем по 250 мг/м ² в/в капельно еженедельно с 8-го дня Вемурафениб 960 мг внутрь 2 раза в день ежедневно

Режим	Схема
BRAF-ингибитор + МЕК-ингибитор + панитумумаб	Дабрафениб 150 мг 2 раза в сутки внутрь ежедневно Траметиниб 2 мг 1 раз в день внутрь ежедневно Панитумумаб 6 мг/кг в/в капельно 1 день 1 раз в 2 недели или Цетуксимаб 400 мг/м ² в/в капельно 1 день, затем по 250 мг/м ² в/в капельно еженедельно
BRAF-ингибитор + МЕК-ингибитор	Вемурафениб 960 мг внутрь 2 раза в день ежедневно Кобиметиниб 60 мг в день 3 недели приема 1 неделя перерыв
BRAF-ингибитор + анти-EGFR- антитела	Дабрафениб 150 мг 2 раза в сутки внутрь ежедневно Панитумумаб 6 мг/кг в/в капельно 1 день 1 раз в 2 недели или Цетуксимаб 400 мг/м ² в/в капельно 1 день, затем по 250 мг/м ² в/в капельно еженедельно или Вемурафениб 960 мг внутрь 2 раза в день ежедневно Панитумумаб 6 мг/кг в/в капельно 1 день 1 раз в 2 недели или Цетуксимаб 400 мг/м ² в/в капельно 1 день, затем по 250 мг/м ² в/в капельно еженедельно

Возможность проведения химиотерапии в сочетании с таргетной терапией в соответствии с рекомендациями определяется доступностью лекарственных препаратов

3.5. Симптоматическая терапия

- 3.5.1.** Пациентам с острым кровотечением рекомендуется выполнить срочное эндоскопическое исследование и проводить системную гемостатическую терапию. В зависимости от результатов исследования производят эндоскопическую остановку кровотечения. При невозможности/неэффективности эндоскопического гемостаза проводится экстренное хирургическое вмешательство.
- 3.5.2.** При опухолевом стенозе рекомендуется установка саморасправляющегося стента в зону опухолевого стеноза или оперативное лечение.
- 3.5.3.** При болевом синдроме рекомендуется проведение дистанционной ЛТ, медикаментозной терапии, локорегионарной анестезии в зависимости от причины болевого синдрома.
- 3.5.4.** При лечении асцита рекомендуется рассмотреть возможность применения диуретиков и лапароцентеза. Целью так называемой «наилучшей поддерживающей терапии» является профилактика и облегчение симптомов заболевания и поддержание удовлетворительного качества жизни пациентов и их близких, независимо от стадии заболевания и потребности в других видах терапии. В случае рака ободочной кишки меры, направленные на облегчение основных симптомов, способствуют увеличению продолжительности жизни.

4. НАБЛЮДЕНИЕ

- 4.1.** Задачей наблюдения является раннее выявление прогрессирования заболевания с целью раннего начала ХТ или хирургического лечения резектабельных метастатических очагов.
- 4.2.** Рекомендуется соблюдать следующую периодичность и использовать следующие методы наблюдения после завершения лечения по поводу рака толстой кишки: в первые 1–2 года

физикальный осмотр и сбор жалоб — каждые 3–6 мес., через 3–5 лет с момента операции — 1 раз в 6–12 мес. Через 5 лет и более с момента операции визиты проводятся ежегодно или при появлении жалоб. Объем обследования:

- 1) анамнез и физикальное обследование
- 2) определение уровня онкомаркера РЭА каждые 3 мес. в первые 2 года и далее каждые 6 мес. в последующие 3 года (если РЭА был исходно повышен)
- 3) колоноскопия через 1 и 3 года после резекции первичной опухоли, далее каждые 5 лет для выявления метастатической опухоли или удаления обнаруженных полипов толстой кишки. При выявлении полипов колоноскопия выполняется ежегодно. В том случае, когда до начала лечения колоноскопия не была выполнена по причине стенозирующей опухоли, ее производят в течение 3–6 мес. после резекции
- 4) УЗИ органов брюшной полости и малого таза каждые 3–6 мес. в зависимости от риска прогрессирования
- 5) рентгенография органов грудной клетки каждые 12 мес.
- 6) КТ органов грудной и брюшной полости с в/в контрастированием однократно через 12–18 мес. после операции (см. приложение Б).

Приложение А. Критерии для генетического обследования пациентов с подозрением на синдром Линча

Критерии отбора, разработанные ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» для российских пациентов

1. Пациент с колоректальным раком в возрасте до 43 лет.
2. Наряду с колоректальным раком еще 2 и более случаев злокачественных опухолей любой локализации у самого больного или у кровных родственников независимо от возраста.

Критерии Amsterdam I

1. По крайней мере у 3 родственников присутствует гистологически верифицированный колоректальный рак, один из них — родственник 1-й линии.
2. Заболевание прослеживается по крайней мере в 2 поколениях.
3. По крайней мере у 1 из родственников колоректальный рак диагностирован в возрасте до 50 лет.
4. Семейный аденоматозный полипоз исключен.

Критерии Amsterdam II

1. По крайней мере у 3 родственников развился рак, связанный с синдромом Линча (колоректальный рак, рак эндометрия, рак желудка, яичников, мочеточника/почечной лоханки, головного мозга, тонкой кишки, гепатобилиарного тракта и кожи (сальных желез)), один из них — родственник 1-й линии.
2. Заболевание прослеживается по крайней мере в 2 поколениях.
3. По крайней мере у 1 из родственников связанный с синдромом Линча рак диагностирован в возрасте до 50 лет.
4. Семейный аденоматозный полипоз исключен в случаях наличия колоректального рака.
5. Опухоли по возможности должны быть верифицированы.

Критерии Bethesda для тестирования на MSI (микросателлитную нестабильность)

1. Колоректальный рак у пациента младше 50 лет.
2. Наличие синхронного, метакронного колоректального рака для другого рака, который может быть связан с синдромом Линча, вне зависимости от возраста
3. Колоректальный рак с выявленной при гистологическом исследовании MSI-H у пациента в возрасте до 60 лет.
4. Колоректальный рак у одного или более родственника 1-й линии с заболеванием, которое может быть связано с синдромом Линча, по крайней мере 1 из случаев заболевания выявлен в возрасте до 50 лет.
5. Колоректальный рак у 2 или более родственников 1-й или 2-й линии с заболеваниями, которые могут быть связаны с синдромом Линча, вне зависимости от возраста.

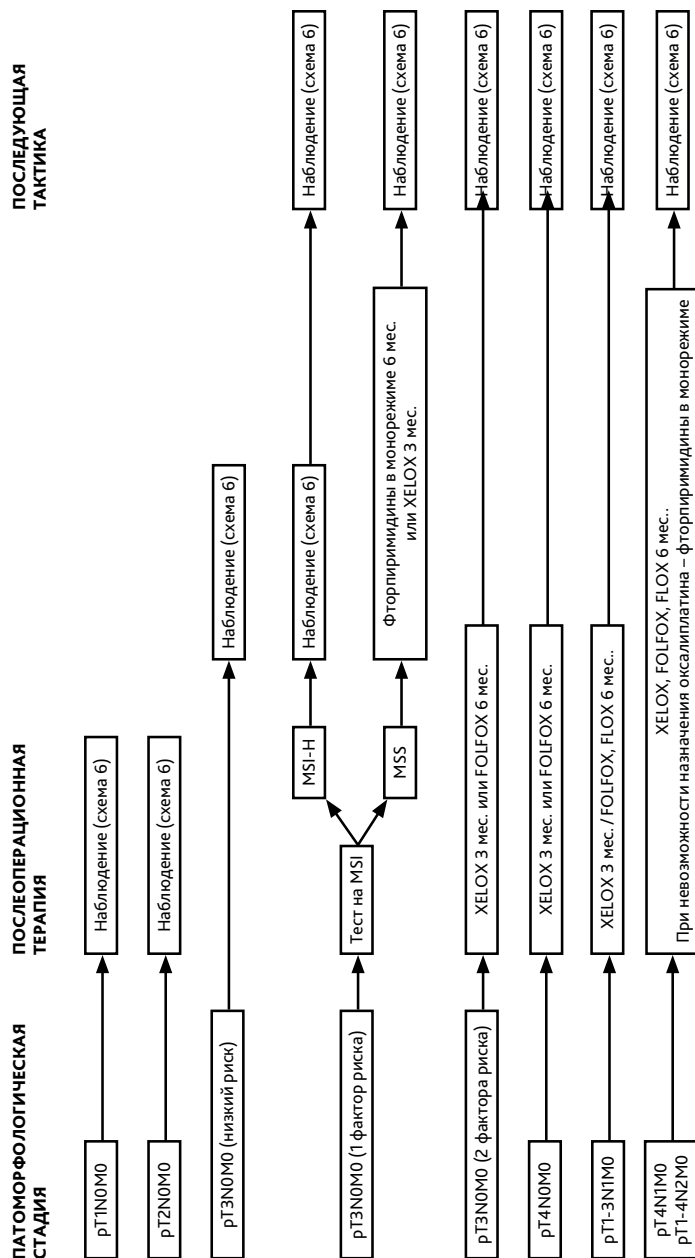
Приложение Б. План контрольных обследований пациента после завершения лечения

	Сроки контрольных обследований пациента после завершения лечения															
	1 год				2 год				3 год				4–5 годы			
	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.
Методы исследования																
Консультация врача-онколога (сбор жалоб + физикальный осмотр)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x			x
Онкомаркер РЭА	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x				
УЗИ органов брюшной полости и малого таза		x		x				x		x		x		x		x
Рентгенография органов грудной клетки				x				x				x				x
КТ органов грудной и брюшной полости с в/в контрастированием				x				x								
Колоноскопия ¹				x				x								

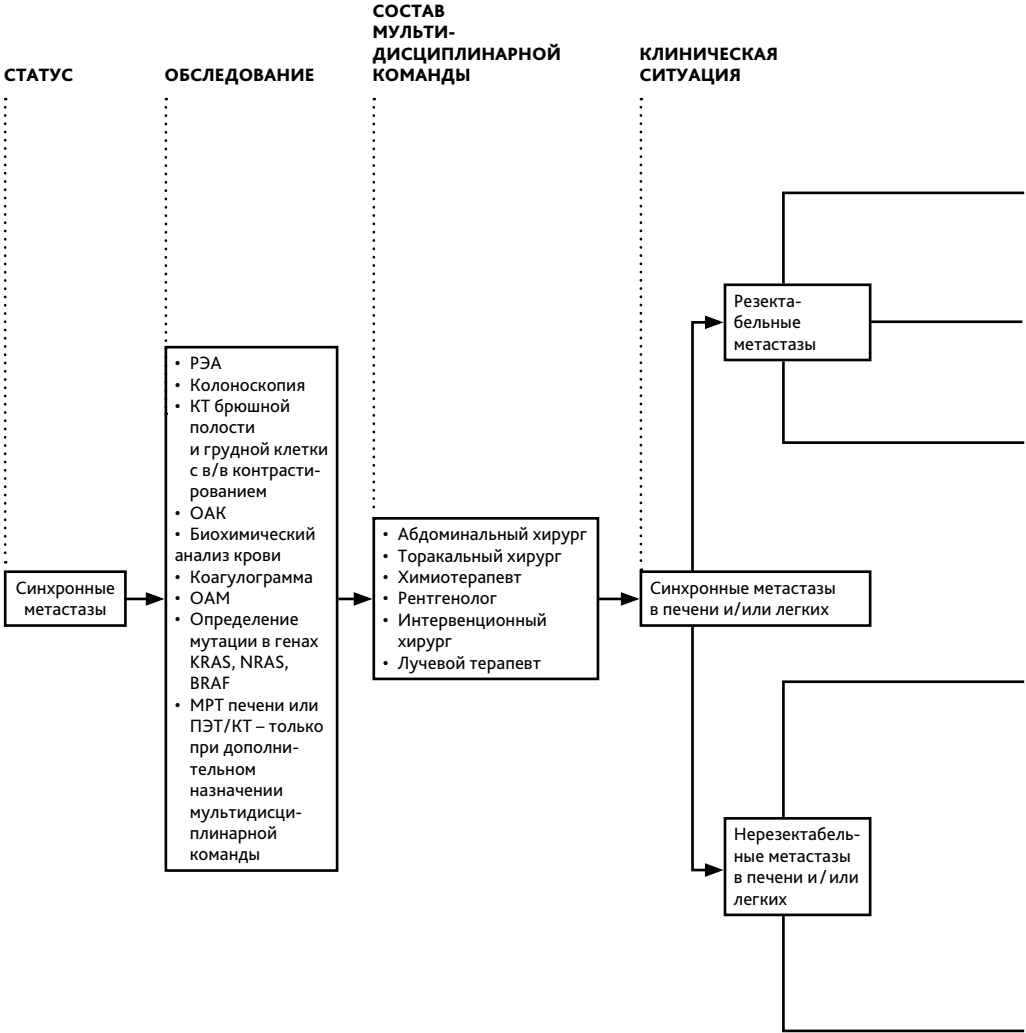
У пациентов с высоким риском рецидива перерыв между обследованиями может быть сокращен.

¹ При выявлении полипов выполняется ежегодно. Если до начала лечения колоноскопия не была выполнена по причине стенозирующей опухоли, ее производят в течение 3–6 мес. после резекции.

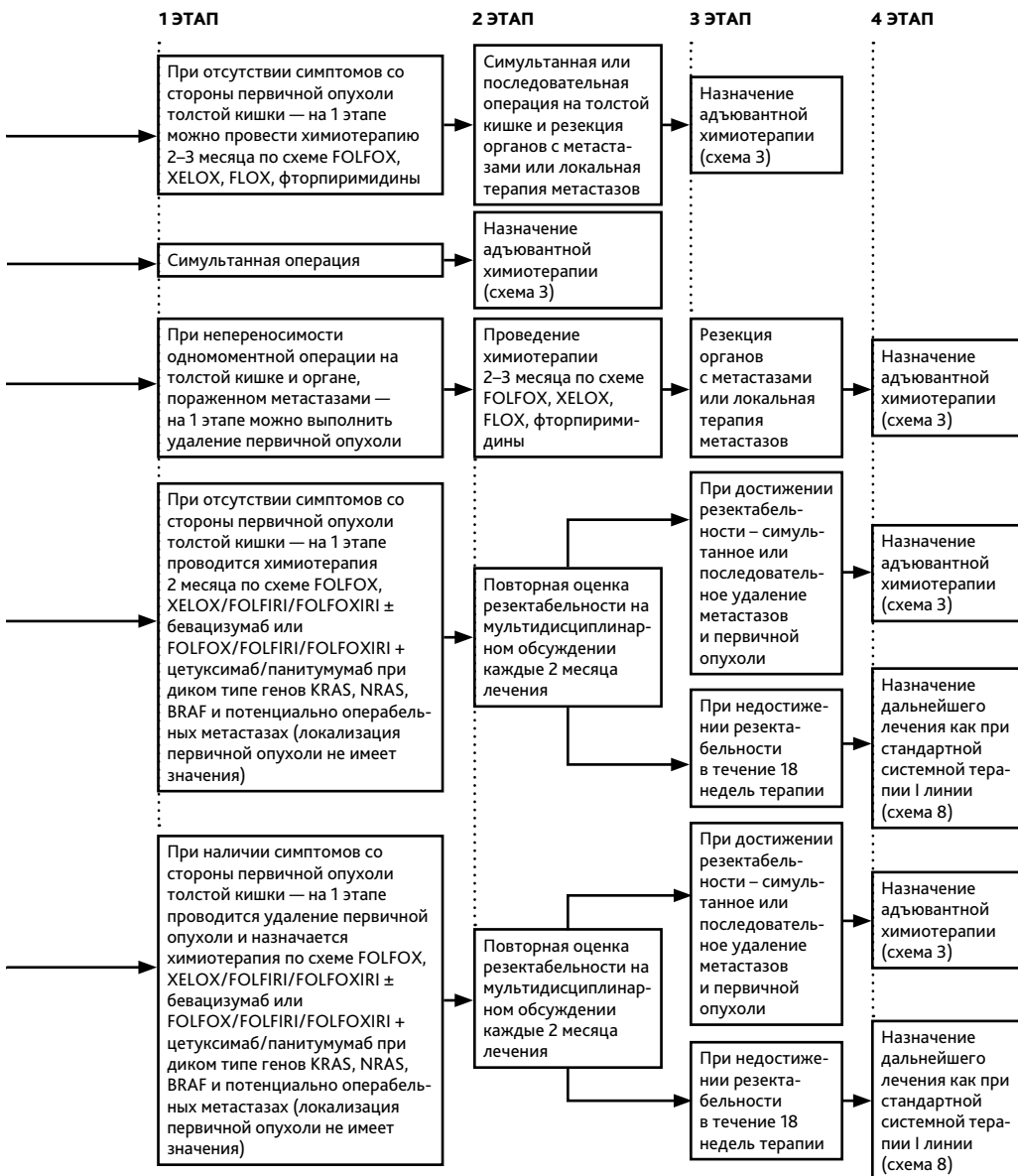
Приложение В. Алгоритмы ведения пациентов



Выбор адъювантной химиотерапии при раке ободочной кишки I–III стадии (схема 1).



Тактика лечения при синхронных метастазах
рака ободочной кишки (схема 2).





Выбор адъювантной терапии при резектабельных синхронных метастазах (схема 3).



Выбор адъювантной терапии при резектабельных метастазах (схема 4).

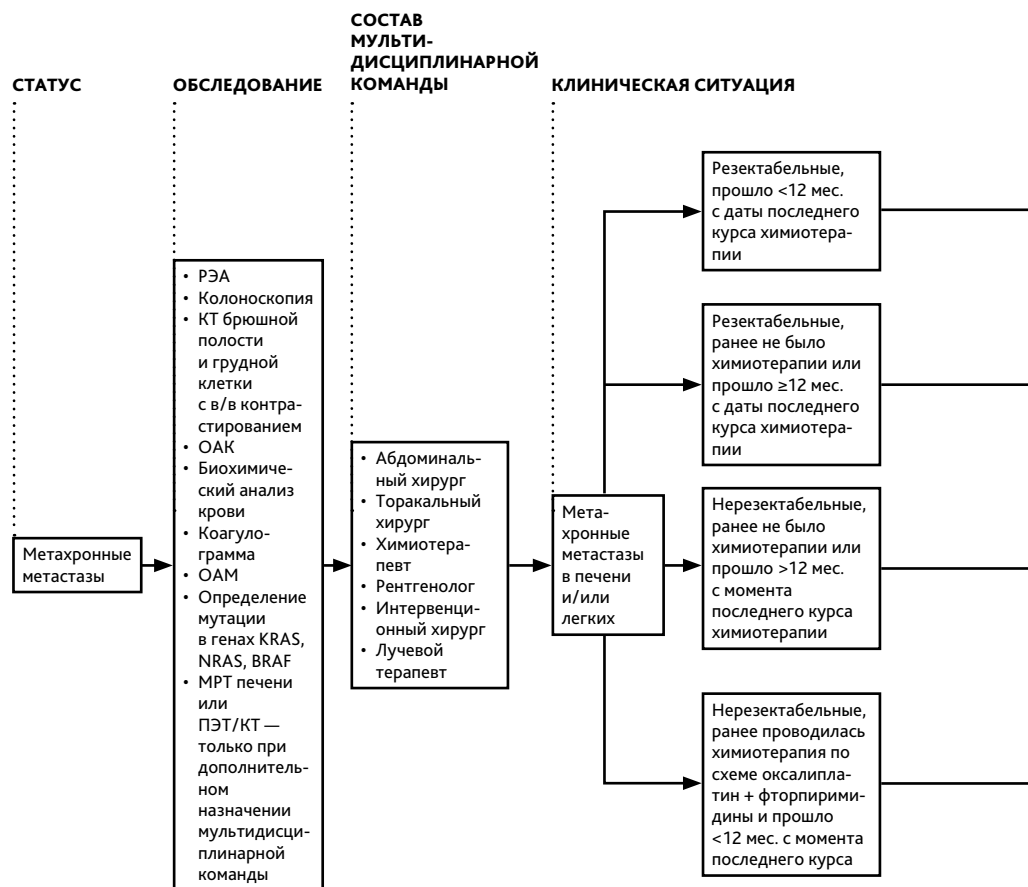


Тактика при подозрительных находках при наблюдения (схема 5).

Схема наблюдения за пациентами (схема 6)

Лечение	План обследования
Стадия I	Колоноскопия
Стадия II–III или после радикальной резекции органов с метастазами	Колоноскопия
	РЭА
	Сбор жалоб, анамнеза, физикальный осмотр
	КТ брюшной полости, грудной клетки, малого таза с в/в и пероральным контрастированием
Стадия IV	ПЭТ/КТ не рекомендуется
	Колоноскопия
	РЭА
	Сбор жалоб, анамнеза, физикальный осмотр
	УЗИ брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза
	КТ брюшной полости, грудной клетки, малого таза с в/в и пероральным контрастированием
	ПЭТ/КТ не рекомендуется

	Частота выполнения в 1-й год	Дальнейшее предоставление услуги
	1 раз	При аденомах — повторить через 1 год; при отсутствии аденом — повторить через 3 года; в дальнейшем при отсутствии патологии — 1 раз в 5 лет
	Если перед хирургическим лечением не удалось осмотреть все отделы ободочной кишки, необходимо провести полноценную колоноскопию в течение 3–6 мес. от даты операции	При аденомах — повторить через 1 год; при отсутствии аденом — повторить через 3 года; в дальнейшем при отсутствии патологии — 1 раз в 5 лет
	1 раз	При аденомах — повторить через 1 год; при отсутствии аденом — повторить через 3 года; в дальнейшем, при отсутствии патологии — 1 раз в 5 лет
	Если перед хирургическим лечением не удалось осмотреть все отделы ободочной кишки — провести полноценную колоноскопию в течение 3–6 мес. от даты операции	При аденомах — повторить через 1 год; при отсутствии аденом — повторить через 3 года; в дальнейшем, при отсутствии патологии — 1 раз в 5 лет
	1 раз в 3 мес.	1 раз в 3 мес. в течение 2-го года, затем — каждые 6 мес. на протяжении 3–5 лет наблюдения
	1 раз в 3 мес.	1 раз в 3 мес. в течение 2-го года, затем — каждые 6 мес. на протяжении 3–5 лет наблюдения
	1 раз в 6–12 мес.	1 раз в 6 мес. в течение 2-го года, затем — 1 раз в год в течение 3–5 лет
	1 раз	При аденомах — повторить через 1 год; при отсутствии аденом — повторить через 3 года; в дальнейшем, при отсутствии патологии — 1 раз в 5 лет
	Если перед хирургическим лечением не удалось осмотреть все отделы ободочной кишки, необходимо провести полноценную колоноскопию в течение 3–6 мес. от даты операции	При аденомах — повторить через 1 год; при отсутствии аденом — повторить через 3 года; в дальнейшем, при отсутствии патологии — 1 раз в 5 лет
	1 раз в 3 мес.	1 раз в 3 мес. на втором году, затем — каждые 6 мес. на протяжении 3–5 лет наблюдения
	1 раз в 3 мес.	1 раз в 3 мес. на втором году, затем — каждые 6 мес. на протяжении 3–5 лет наблюдения
	1 раз в 3 мес.	1 раз в 3 мес. на втором году, затем — каждые 6 мес. на протяжении 3–5 лет наблюдения
	1 раз в 6 мес.	1 раз в 6 мес. на втором году, затем — 1 раз в год на протяжении 3–5 лет наблюдения



**Тактика лечения при метасинхронных метастазах
рака ободочной кишки (схема 7).**

1 ЭТАП

Резекция метастазов

Резекция метастазов

Лечение по схеме 2

Проводится химиотерапия 2 месяца по схеме FOLFIRI/иринотекан ± бевацизумаб, афлиберцепт

FOLFIRI/иринотекан+цетуксимаб/панитумумаб при диком типе генов KRAS, NRAS, BRAF и потенциально операбельных метастазах (локализация первичной опухоли не имеет значения), при MSI-H — пембролизумаб или комбинация ипилимумаба с ниволумабом

2 ЭТАП

Назначение адъювантной химиотерапии (схема 4)

Назначение адъювантной химиотерапии (схема 4)

Повторная оценка резектабельности на мультидисциплинарном обсуждении каждые 2 месяца лечения

3 ЭТАП

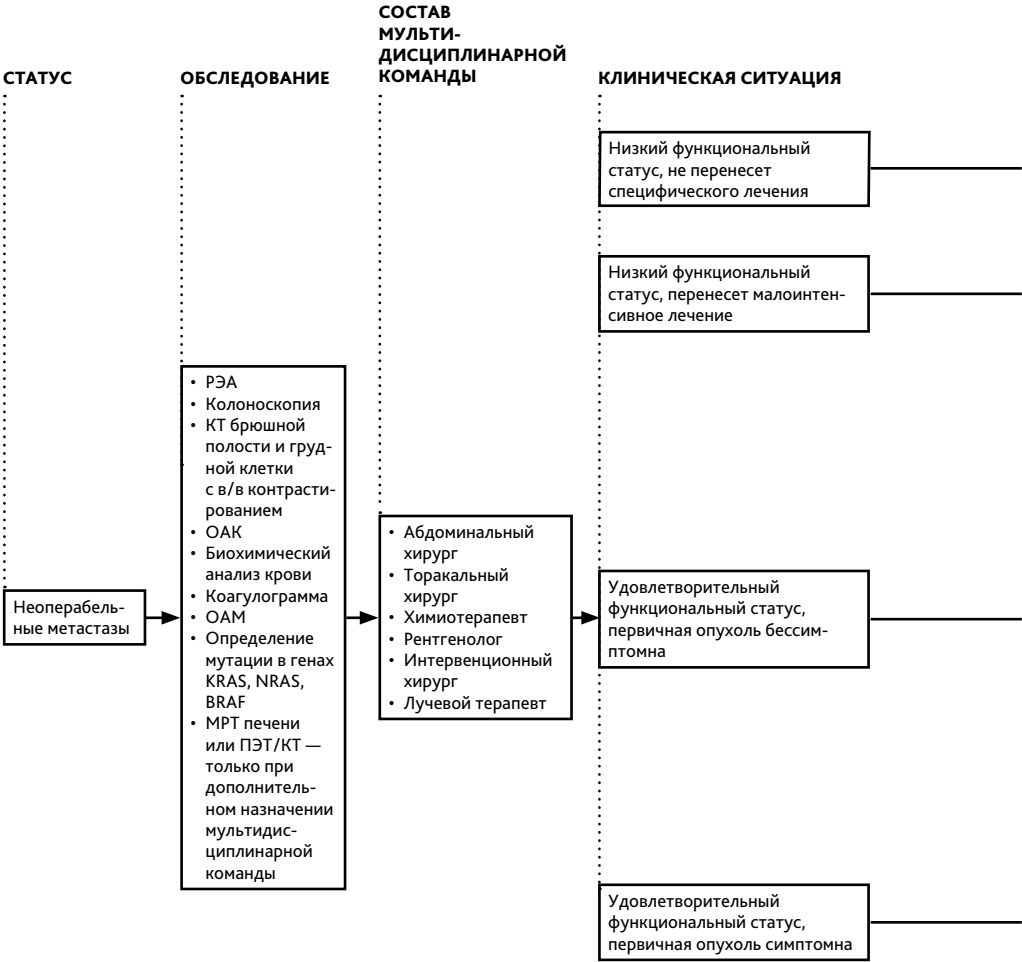
При достижении резектабельности в течение 18 недель терапии

При недостижении резектабельности в течение 18 недель терапии

4 ЭТАП

Назначение адъювантной химиотерапии (схема 3)

Назначение дальнейшего лечения как при стандартной систематерапии I линии (схема 8)



Тактика лечения при неоперабельных метастазах
рака ободочной кишки (схема 8).

1 ЭТАП

Симптоматическая терапия

Капецитабин ± бевацизумаб
Инфузии 5-фторурацила ± бевацизумаб
Цетуксимаб/панитумумаб при диком типе генов KRAS, NRAS, BRAF и локализации первичной опухоли в левых отделах ободочной кишки

При мутантном RAS/BRAF или правосторонней локализации первичной опухоли — FOLFOX, XELOX/FOLFIRI/XELIRI/ FOLFOXIRI ± бевацизумаб
При диком типе генов KRAS, NRAS, BRAF и локализации первичной опухоли в левой половине ободочной кишки — FOLFOX/ FOLFIRI/ FOLFOXIRI ± цетуксимаб/ панитумумаб (предпочтительно) или FOLFOX, XELOX/ FOLFIRI/ XELIRI/ FOLFOXIRI ± бевацизумаб
при MSI-H — пембролизумаб или комбинация ипилиумаба с ниволумабом

При осложненном течении первичной опухоли — установка стента в просвет кишки при угрозе непроходимости или удаление первичной опухоли

2 ЭТАП

При улучшении функционального статуса рассмотреть возможность эскалации доз или перехода к стандартным режимам терапии

Оценка эффекта — каждые 2 месяца терапии, при выраженном эффекте и возникновении резектабельных метастазов — обсудить на мультидисциплинарном консилиуме возможности удаления метастазов

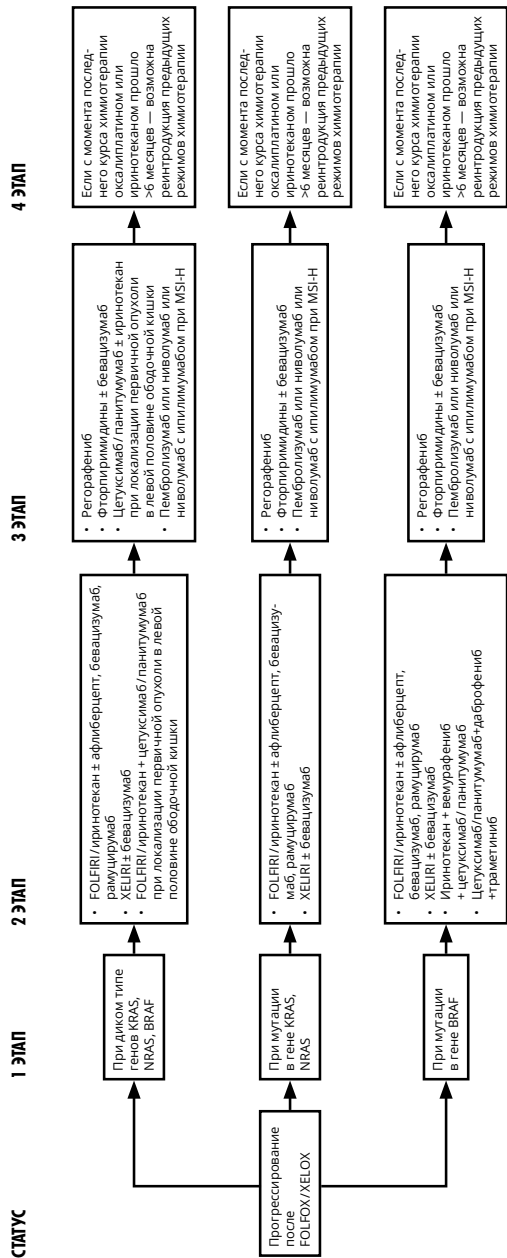
См. выше

3 ЭТАП

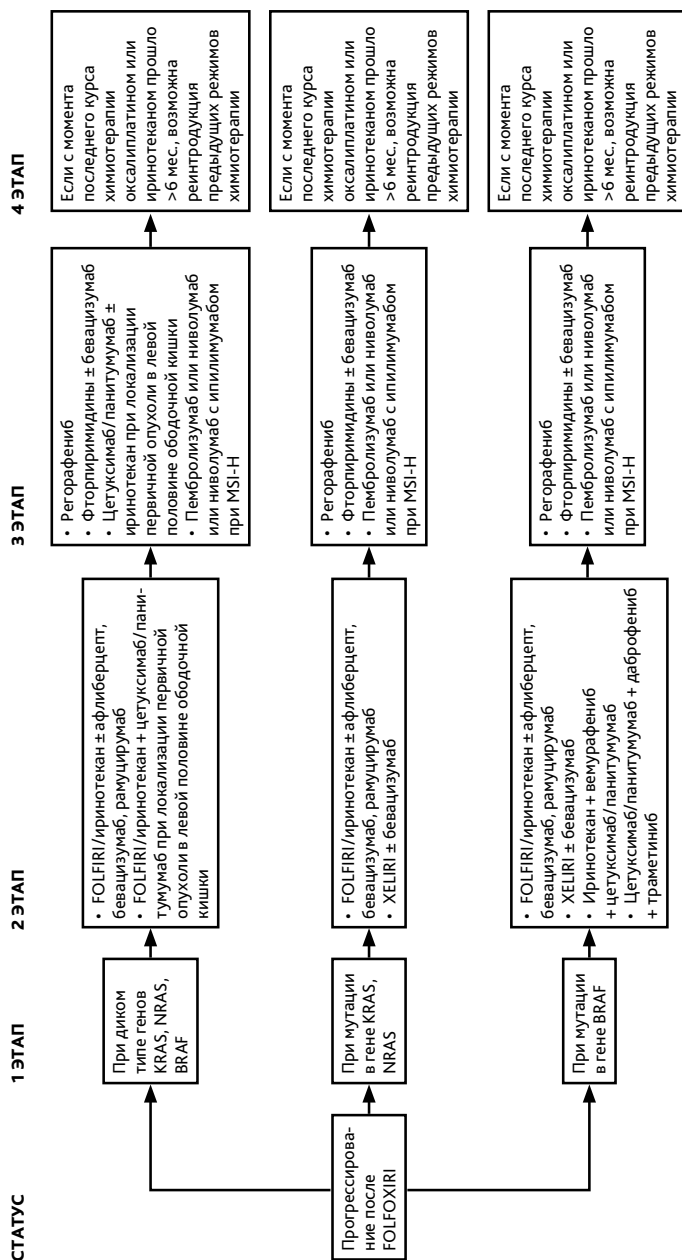
При отсутствии прогрессирования после 18 недель терапии — поддерживающая терапия фторпиримидинами в монорежиме ± бевацизумаб (при назначении в I линии) или цетуксимаб/панитумумаб в монорежиме или в сочетании с mDe Gramont (при назначении в I линии)

4 ЭТАП

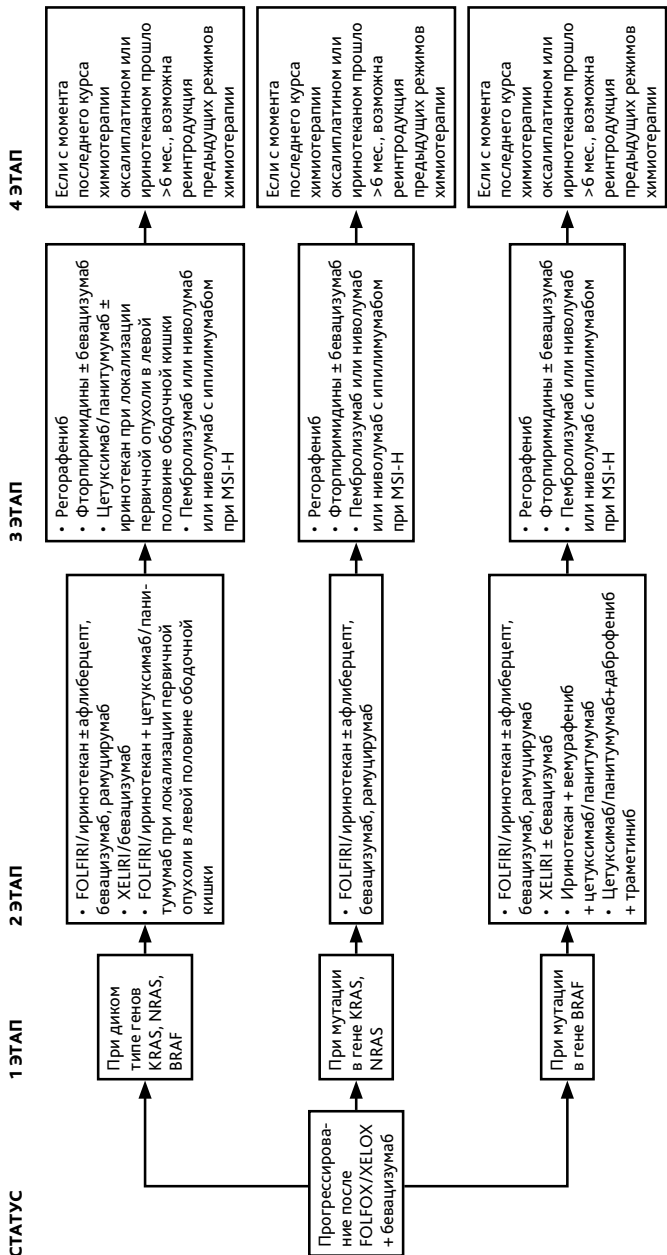
При прогрессировании — выбор II линии (схема 9)



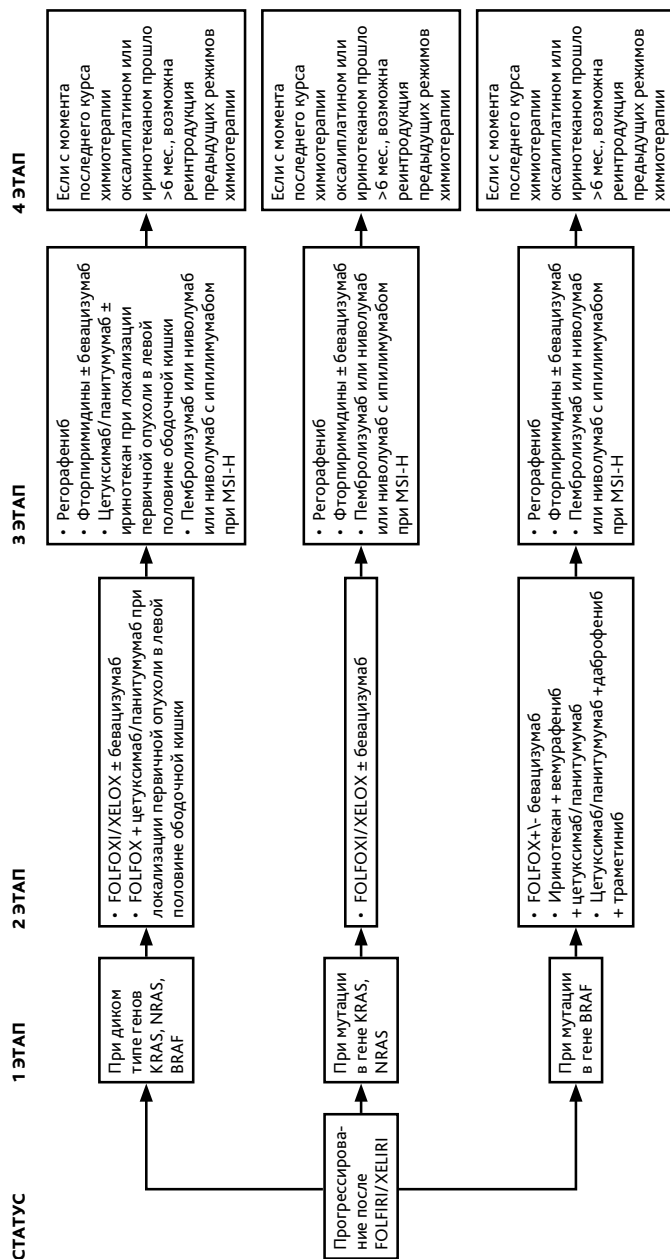
Выбор II и последующих линий терапии при неоперабельных метастазах рака ободочной кишки (схема 9).



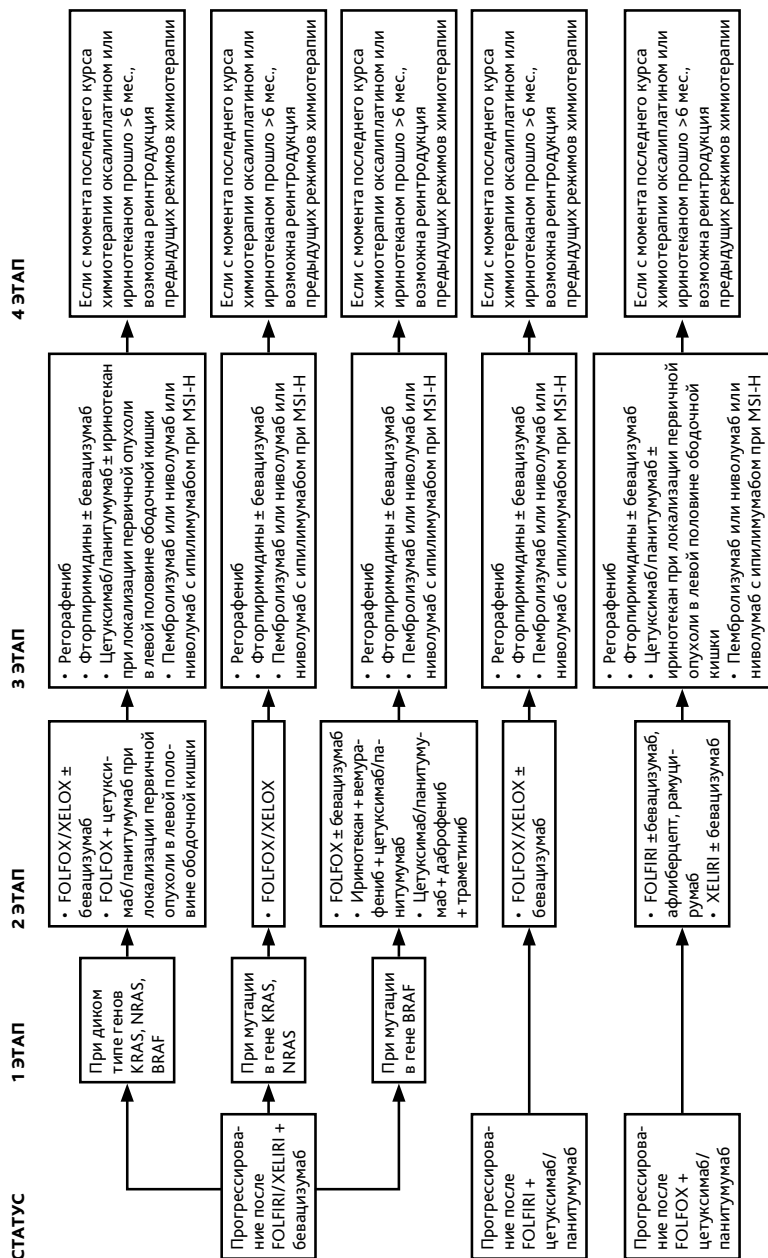
Выбор II и последующих линий терапии при неоперабельных метастазах рака ободочной кишки (схема 9, продолжение).



Выбор II и последующих линий терапии при неоперабельных метастазах рака ободочной кишки (схема 9, продолжение).



Выбор II и последующих линий терапии при неоперабельных метастазах рака ободочной кишки (схема 9, продолжение).



Выбор II и последующих линий терапии при неоперабельных метастазах рака ободочной кишки (схема 9, продолжение).

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-23

Цитирование: Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С., Трякин А.А., Черных М.В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака прямой кишки. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11). 23

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

Коллектив авторов: Федянин М.Ю., Артамонова Е.В., Барсуков Ю.А., Болотина Л.В., Гладков О.А., Глебовская В.В., Гордеев С.С., Карачун А.М., Козлов Н.А., Любченко Л.Н., Малихова О.А., Мамедли З.З., Михайлов А.И., Подлужный Д.В., Проценко С.А., Рыбаков Е.Г., Рыков И.В., Самсонов Д.В., Сидоров Д.В., Снеговой А.В., Ткачёв С.И., Трякин А.А., Цуканов А.С., Черных М.В., Шелыгин Ю.А.

Ключевые слова: рак прямой кишки, химиотерапия, таргетная терапия, хирургия, метастаз-эктомия

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Гистологическая классификация рака прямой кишки (РПК) проводится в соответствии с международной классификацией опухолей от 2019 г.

1.1. Международная гистологическая классификация (ВОЗ, 2019)

Эпителиальные опухоли

I. Доброкачественные опухоли

- a. 8211/0 Тубулярная аденома
- b. 8261/0 Ворсинчатая аденома
- c. 8263/0 Тубулярно-ворсинчатая аденома
- d. 8220/0 Аденоматозный полип
- e. 8213/0 Зубчатая дисплазия

II. Интраэпителиальная неоплазия (дисплазия), связанная с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника

- a. 8148/2 Железистая интраэпителиальная неоплазия высокой степени
- b. 8148/0 Железистая интраэпителиальная неоплазия низкой степени

III. Рак

- a. 8140/3 Аденокарцинома БДУ¹
- b. 8213/3 Зубчатая аденокарцинома²
- c. 8262/3 Аденомо-подобная аденокарцинома³
- d. 8265/3 Микропапиллярная аденокарцинома
- e. 8480/3 Муцинозная (слизистая) аденокарцинома⁴
- f. 8490/3 Рак с диффузным типом роста⁵
- g. 8490/3 Перстневидноклеточный рак⁶
- h. 8560/3 Железисто-плоскоклеточный рак
- i. 8510/3 Медуллярный рак⁷
- j. 8220/3 Недифференцированный рак БДУ⁸
- k. 8033/3 Рак с саркоматоидным компонентом⁹
- l. 8240/3 Нейроэндокринная опухоль БДУ
- m. 8240/3 Нейроэндокринная опухоль G1
- n. 8249/3 Нейроэндокринная опухоль G2
- o. 8249/3 Нейроэндокринная опухоль G3
- p. 8246/3 Нейроэндокринный рак БДУ¹⁰
- q. 8041/3 Мелкоклеточный рак

¹ Аденокарцинома кишечного типа, без дополнительного уточнения (БДУ). По степени дифференцировки (с соответствием степени злокачественности) опухоли делятся на высокодифференцированные/G1 (96–100% эпителиальных элементов инвазивной опухоли представлено железистыми структурами), умеренно дифференцированные/G2 (50–95% эпителиальных элементов инвазивной опухоли представлено железистыми структурами), низкодифференцированные/G3 (0–49% эпителиальных элементов инвазивной опухоли представлено железистыми структурами).

² При правосторонней локализации опухоль часто ассоциирована с MSI-H.

³ Нозологическая единица впервые введена комитетом IARC/WHO в МКБ-О в 2019 г.

⁴ Устанавливается, если >50% объема опухоли представлено внеклеточной слизью, допустимо наличие перстневидноклеточных элементов (<50% от всех клеток инвазивной опухоли). Оценка степени дифференцировки аналогична типичной аденокарциноме. При правосторонней локализации опухоль часто ассоциирована с MSI-H.

⁵ Опухоль всегда соответствует G3.

⁶ Устанавливается, если >50% клеток опухоли представлено перстневидноклеточными элементами. Опухоль всегда соответствует G3. При правосторонней локализации опухоль часто ассоциирована с MSI-H.

⁷ Опухоль всегда соответствует G3. При правосторонней локализации опухоль часто ассоциирована с MSI-H.

⁸ Является диагнозом исключения — устанавливается только по результатам применения дополнительных методов исследования (иммуногистохимия, электронная микроскопия), соответствует G4.

⁹ Нозологическая единица впервые введена комитетом IARC/WHO в МКБ-О в 2019 г. Является диагнозом исключения, соответствует G3-G4.

¹⁰ Диагноз устанавливается только по результатам применения дополнительных методов исследования (иммуногистохимия, электронная микроскопия), всегда соответствует G3.

- г. 8013/3 Крупноклеточный нейроэндокринный рак
- с. 8154/3 Смешанное нейроэндокринное-ненейроэндокринное новообразование¹.

Согласно Классификации ВОЗ (2019 г.) гистологическая градация аденокарциномы/рака (исключая нейроэндокринные новообразования) толстой кишки:

- становится 2-ступенчатой вместо ранее используемой 4-ступенчатой:
 - низкая степень злокачественности (включает карциномы G1–G2)
 - высокая степень злокачественности (включает карциномы G3–G4);
- основана на подсчете доли железистых структур в инвазивной опухоли (с игнорированием мелких кластеров и отдельных клеток инвазивного фронта);
- в случае неоднородного строения опухоли оценка осуществляется по наименее дифференцированному компоненту (с игнорированием мелких кластеров и отдельных клеток инвазивного фронта);
- в целях преемственности рекомендуется временно указывать оба показателя, например аденокарцинома низкой степени злокачественности (G2).

1.2. Стадирование

1.2.1. Стадирование рака прямой кишки по системе TNM8 (2017 г.)

Для рака ободочной и прямой кишки используется единая классификация.

Символ T содержит следующие градации:

- TX — недостаточно данных для оценки первичной опухоли
- Tis — преинвазивный рак (интраэпителиальная инвазия или инвазия собственной пластинки слизистой оболочки)
- T1 — опухоль распространяется в подслизистый слой стенки кишки
- T2 — опухоль распространяется на мышечный слой, без прорастания стенки кишки
- T3 — опухоль прорастает все слои стенки кишки с распространением в жировую клетчатку, без поражения соседних органов.
- Для опухолей, расположенных в верхнеампулярном отделе прямой кишки и ректосигмоидном отделе толстой кишки (покрытых брюшиной), символ T3 характеризует распространение опухоли до субсерозной оболочки (не прорастают серозную оболочку).
- T4 — опухоль прорастает в окружающие органы и ткани или серозную оболочку при локализации в верхнеампулярном отделе прямой кишки и ректосигмоидном отделе толстой кишки (покрытых брюшиной)
- T4a — прорастание висцеральной брюшины
- T4b — прорастание в другие органы и структуры.

¹ Диагноз устанавливается только по результатам применения дополнительных методов исследования: SNNH является диморфным раком, сочетающим компоненты аденокарциномы и нейроэндокринного рака/опухоли (доля любого компонента должна быть не менее 30%).

Символ N указывает на наличие или отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах.

- NX — недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов
- N0 — метастазов в регионарных лимфатических узлах нет
- N1 — метастазы в 1–3 (включительно) регионарных лимфатических узлах
- N1a— метастазы в 1 регионарном лимфатическом узле
- N1b— метастазы в 2–3 лимфатических узлах
- N1c— диссемины в брыжейке без поражения регионарных лимфатических узлов
- N2 — метастазы более чем в 3-х регионарных лимфатических узлах
- N2a— метастазы в 4–6 лимфатических узлах
- N2b— метастазы в 7 и более лимфатических узлах

Символ M характеризует наличие или отсутствие отдаленных метастазов

- M0 — отдаленных метастазов нет
- M1 — отдаленные метастазы есть
- M1a— отдаленные метастазы в 1 органе
- M1b— отдаленные метастазы более чем в 1 органе
- M1c— метастазы по брюшине.

Группировка по стадиям представлена в табл. 1:

Таблица 1. Стадии рака толстой кишки

Стадия	T	N	M
0	is	0	0
I	1,2	0	0
II	3,4	0	0
IIA	3	0	0
IIB	4a	0	0
IIC	4b	0	0
III	Любая	1,2	0
IIIA	1,2	1	0
	1	2a	0
IIIB	3,4a	1	0
	2,3	2a	0
IIIC	4b	1, 2a, 2b	0
	4a	2a	0
	3, 4a	2b	0
IV	Любая	Любая	1
IVa	Любая	Любая	1a
IVb	Любая	Любая	1b
IVc	Любая	Любая	1c

1.2.2. Стадирование по Kikuchi раннего рака прямой кишки

При планировании местного иссечения Т1 РПК предлагается детальное стадирование заболевания на основании данных МРТ и УЗ-колоноскопии по следующим критериям:

T1sm1 — глубина инвазии подслизистого слоя до 1/3

T1sm2 — умеренная глубина инвазии подслизистого слоя — до 2/3

T1sm3 — полная инвазия опухолью всего подслизистого слоя.

Окончательное стадирование проводится по результатам гистологического исследования после удаления опухоли.

1.2.3. МРТ-подклассификация Т3 рака прямой кишки

Для персонализации показаний к предоперационному лечению Т3 РПК используется основанная на данных МРТ дополнительная классификация [16]:

T3a — инвазия в мезоректальную клетчатку менее 1 мм

T3b — инвазия в мезоректальную клетчатку 1–5 мм

T3c — инвазия в мезоректальную клетчатку 5–15 мм

T3d — инвазия в мезоректальную клетчатку более 15 мм.

2. ДИАГНОСТИКА

Диагноз РПК основывается на данных осмотра, результатах инструментальных методов обследования и патоморфологическом заключении.

2.1. Жалобы и анамнез

Необходимо проводить сбор жалоб и анамнеза у пациента с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения. У 3–5% больных РПК развитие заболевания связано с наличием известных наследственных синдромов. Наиболее распространённые — синдром Линча, семейный аденоматоз толстой кишки и MutYH-ассоциированный полипоз. В связи с этим у всех больных колоректальным раком рекомендуется собрать семейный анамнез и проанализировать его на соответствие критериям Amsterdam II, Bethesda и критериев ГНЦК им. А. Н. Рыжих (приложение А).

Соответствие критериям Amsterdam — показание для направления на консультацию генетика и генетическое тестирование. Соответствие рекомендациям Bethesda — показание для тестирования опухоли на определение микросателлитных повторов ДНК в биопсийном (операционном) материале методом ПЦР (MSI) или выявления дефицита белков системы репарации неспаренных оснований методом ИГХ. При MSI-H показано направление к генетику, генетическое тестирование. В РФ до 25–30% пациентов с генетически подтвержденным синдромом Линча не соответствует критериям Амстердам, поскольку у них отсутствуетотягощенный семейный анамнез. В этой связи для российских пациентов с подозрением на синдром Линча были разработаны оригинальные критерии (приложение А), которые учитывают их популяционные особенности. Соответствие рекомендациям —

показание для тестирования опухоли на определение MSI в биопсийном (операционном) материале методом ПЦР или выявления дефицита белков системы репарации неспаренных оснований методом ИГХ. При выявлении MSI-H показано направление к генетику, генетическое тестирование на диагностику генов MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 (при отсутствии мутации в них желательно применение расширенной панели с включением генов PMS1, EPCAM и др.).

2.2. Физикальное обследование

Рекомендуется тщательный физикальный осмотр, включающий пальцевое ректальное исследование, оценку нутритивного статуса.

2.3. Лабораторная диагностика

Рекомендуется выполнять: развернутые клинический и биохимический анализы крови, онкомаркер РЭА, исследование свёртывающей системы крови, анализ мочи. Исследование свертывающей системы крови и общий анализ мочи обязательно выполняется перед хирургическим лечением, у остальных больных — при наличии клинических показаний. Выполнение анализов крови на маркер РЭА показано всем больным РПК. Конкретный набор параметров биохимического анализа крови и коагулограммы должен определять лечащий врач индивидуально, с учётом особенностей конкретного пациента.

2.4. Инструментальная диагностика

Колоноскопия с биопсией — наиболее информативный метод исследования при РПК, позволяющий непосредственно визуализировать опухоль, определить её размеры, локализацию и макроскопический тип, оценить угрозу осложнений (кровотечение, перфорация), а также получить материал для морфологического исследования. Однако расстояние от аноктантной линии до опухоли рекомендуется измерять только при помощи ригидной ректоскопии, т. к. при фиброколоноскопии возможно некорректное определение отдела ампулы прямой кишки, что может существенно повлиять на определение тактики лечения. Для получения достаточного количества материала требуется выполнить несколько (3–5) биопсий стандартными эндоскопическими щипцами. План лечения не следует составлять до получения данных биопсии. При подслизистом инфильтративном росте опухоли возможен ложноотрицательный результат, что требует повторной глубокой биопсии. Чувствительность и специфичность метода возрастает при использовании современных технологий эндоскопической визуализации (увеличительной эндоскопии, узкоспектральной эндоскопии, хромоэндоскопии, флуоресцентной диагностики). Если тотальная колоноскопия не была выполнена на дооперационном этапе, ее необходимо провести в течение 3–6 месяцев после хирургического лечения. Необходимость выполнения тотальной колоноскопии диктуется высоким риском выявления синхронных полипов и рака вышележащих отделов толстой кишки. При выявлении РПК и синхронных полипов толстой кишки при технической выполнимости предпочтительно их удаление до начала

лечения РПК, чтобы избежать риска их роста и малигнизации с учётом возможной отсрочки эндоскопического удаления после противоопухолевого лечения и риска несоблюдения пациентом медицинских рекомендаций.

МРТ малого таза перед планированием ХЛТ и перед хирургическим лечением. МРТ малого таза позволяет определить локализацию, протяженность, глубину инвазии опухоли, оценить состояние регионарных лимфатических узлов. С целью оптимального составления плана лечения рекомендуется указывать в протоколе заключения МРТ малого таза при РПК следующую информацию:

- вертикальный размер опухоли, расстояние от нижнего края опухоли до анодермальной линии, измеренное вдоль кишечной стенки;
- глубину инвазии в стенку прямой кишки и наличие опухолевой инвазии за пределы кишечной стенки;
- минимальное расстояние от края опухоли до мезоректальной фасции;
- количество и размеры лимфатических узлов параректальной клетчатки, наличие МР-признаков их злокачественного поражения;
- наличие вовлечения мезоректальной фасции потенциально поражёнными лимфатическими узлами;
- наличие венозной инвазии;
- наличие инвазии брюшины;
- количество и размеры экстрафасциальных лимфатических узлов, наличие МР-признаков их злокачественного поражения;
- для рака нижеампулярного отдела прямой кишки — наличие инвазии внутреннего сфинктера/межсфинктерного пространства/наружного сфинктера/мышц, поднимающих задний проход.

Современные режимы МРТ с использованием диффузно-взвешенных изображений могут повысить информативность проводимого исследования. В/в контрастирование при МРТ таза для оценки местного распространения не требуется. При направлении на МРТ необходимо четко сформулировать цель исследования и предполагаемую локализацию опухоли для выбора корректного протокола сканирования. Окончательное принятие решение о тактике лечения больных РПК возможно только по результатам МРТ-исследования.

2.4.1. Ирригоскопия или КТ-колонография при невозможности выполнения тотальной колоноскопии. В 4–5 % случаев встречаются синхронные образования, которые могут быть пропущены при пальпаторной ревизии на операции. Поэтому полное обследование толстой кишки рекомендуется выполнять всем пациентам до хирургического лечения, при технической невозможности — не позднее 3–6 месяцев после хирургического лечения. КТ-колонография имеет большую по сравнению с ирригоскопией чувствительность в выявлении полипов, особенно в проксимальных отделах толстой кишки.

2.4.2. КТ органов брюшной полости с в/в контрастированием является стандартом уточняющей диагностики при РПК в большинстве развитых стран. Выполнение только УЗИ допустимо только при технической невозможности проведения КТ.

- 2.4.3.** КТ органов грудной клетки является стандартом уточняющей диагностики при РПК в большинстве развитых стран для исключения метастазов в легких, лимфоузлах средостения. Резектабельность метастазов в лёгких необходимо оценивать по данным КТ грудной клетки. КТ позволяет у 20–25% пациентов выявить не определяемые по данным рентгенографии метастазы и сократить количество эксплоративных операций и операций в объёме R2. Не допускается планирование резекции метастазов в лёгких на основании данных только рентгенографии органов грудной клетки.
- 2.4.4.** Рекомендуется выполнение ЭКГ перед планированием любого вида лечения. У пациентов, получающим противоопухолевую лекарственную терапию, ЭКГ выполняется по клиническим показаниям.
- 2.4.5.** Уз-колоноскопия — при планировании местного иссечения T1sm1 и ворсинчатых опухолей прямой кишки.
- 2.4.6.** Рекомендуется оценивать резектабельность метастазов в печени по данным МРТ брюшной полости с в/в контрастированием или КТ брюшной полости с неионным йодсодержащим контрастным препаратом. Рекомендуется выполнять МРТ органов брюшной полости с в/в контрастированием при планировании резекции печени в случаях, когда КТ с в/в контрастированием не позволяет в полной мере высказаться о распространенности процесса в печени. Для оценки резектабельности метастазов колоректального рака в печени предпочтительно использование МРТ органов брюшной полости с в/в контрастированием. Пациентам с противопоказанием к использованию внутривенного контрастирования возможно выполнение МРТ с режимом DWI. МРТ позволяет у 10–20% пациентов выявить не определяемые по данным УЗИ метастазы и сократить количество эксплоративных операций и операций в объёме R2. Пациентам с противопоказанием к выполнению МРТ рекомендуется выполнение КТ с в/в контрастированием с использованием неионных йодсодержащих препаратов или ПЭТ-КТ с 18-фтор-дезоксиглюкозой и в/в контрастированием. МРТ обладает наиболее высокой чувствительностью по сравнению с другими диагностическими методами, особенно в отношении метастазов размерами менее 1 см. При этом предпочтение следует отдавать МРТ с гепатосепцифичными контрастными препаратами (гадоксетовой кислотой), так как они позволяют повысить чувствительность метода в отношении мелких метастазов в печени. Не допускается планирование резекции метастазов на основании данных только УЗИ печени или КТ без в/в контрастирования.
- 2.4.7.** Остеосцинтиграфия — при подозрении на метастатическое поражение костей скелета.
- 2.4.8.** Биопсия под контролем УЗИ/КТ — при подозрении на метастазы по данным КТ или МРТ в случаях, когда их подтверждение принципиально меняет тактику лечения.
- 2.4.9.** ПЭТ-КТ — при подозрении на экстрапеченочные метастазы по данным КТ или МРТ в случаях, когда их подтверждение принципиально меняет тактику лечения. Метаанализ рандомизированных исследований по определению необходимости выполнения ПЭТ/КТ для исключения экстрапеченочных метастазов при решении вопроса о метастазэктомии в печени показал, что данный метод обследования меняет тактику лечения лишь у 8% пациентов и не влияет на общую выживаемость.

- 2.4.10.** Лапароскопия при резектабельных стадиях болезни — при подозрении на диссеминацию опухоли по брюшине.
- 2.4.11.** МРТ головного мозга с в/в контрастированием — при подозрении на метастатическое поражение головного мозга.
- 2.4.12.** При подготовке к хирургическому лечению с целью оценки функционального статуса по показаниям рекомендуется проводить дополнительное обследование: ЭхоКГ, холтеровское мониторирование сердечной деятельности, исследование ФВД, УЗИ сосудов шеи и нижних конечностей, консультации кардиолога, эндокринолога, невропатолога и т. п.

2.5. Иная диагностика

- 2.5.1.** Молекулярно-генетическое исследование соматических мутаций в генах KRAS, NRAS, BRAF и определение микросателлитных повторов ДНК в биопсийном (операционном) материале методом ПЦР или дефицита белков системы репарации неспаренных оснований методом ИГХ, если диагностированы отдаленные метастазы, что может повлиять на выбор таргетного агента в лечении метастатического процесса. При отсутствии мутации в генах семейства RAS, BRAF возможно дополнительное определение экспрессии или амплификации HER2.
- 2.5.2.** При планировании ХТ с включением фторпиримидинов возможно рассмотреть определение полиморфизмов гена DPYD, ассоциированных с токсичностью данного класса препаратов. Однако редкость гомозиготных вариантов данных полиморфизмов не позволяет назначать данный анализ в рутинной практике всем пациентам. Пациентам, которым планируется проведение ХТ с включением иринотекана, возможно, рассмотреть определение полиморфизмов гена UGT1A1, ассоциированных с токсичностью данного класса препаратов.
- 2.5.3.** Генетическое тестирование рекомендуется в следующих случаях:
- 2.5.3.1.** Подозрение на синдром Линча. Выполняется тестирование на герминальные мутации в генах MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 (при отсутствии мутации в них желательно применение расширенной панели с включением генов PMS1, EPCAM и др.):
- при соответствии пациента критериям Amsterdam II (приложение Б)
 - при наличии у пациента родственника первой или второй линии с установленным диагнозом синдрома Линча
 - при развитии у пациентки рака эндометрия в возрасте до 50 лет.
- 2.5.3.2.** Подозрение на синдром Линча у пациентов, не отвечающих критериям Amsterdam. При соответствии критериям Bethesda (приложение Б) выполняется тестирование опухоли на MSI или выявление дефицита белков системы репарации неспаренных оснований методом ИГХ, при выявлении MSI-H и отсутствии мутации в гене BRAF — тестирование на герминальные мутации в генах MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 (при отсутствии мутации в них желательно применение расширенной панели с включением генов PMS1, EPCAM и др.).

2.5.3.3. Подозрение на семейный аденоматоз — тестирование на мутацию гена APC:

- при наличии у пациента более 100 полипов кишечника
- при наличии у пациента родственника первой линии с установленным диагнозом семейного аденоматоза толстой кишки (при наличии родственника с выявленной наследственной мутацией гена APC).

2.5.3.4. Подозрение на наличие аттенуированной формы семейного аденоматоза (от 20 до 100 полипов) — тестирование на мутацию APC. MutYH-ассоциированный полипоз — тестирование на мутацию гена MutYH — пациенты, у которых выявлено более 20 полипов толстой кишки, но с отрицательным анализом на мутацию APC; пациенты, у которых прослеживается рецессивное наследование семейного аденоматоза; пациенты, у которых полипы выявляются в более позднем возрасте (34–44 лет).

За исключением MutYH-ассоциированного полипоза и синдрома Блума, все наследственные синдромы, связанные с развитием колоректального рака, носят аутосомно-доминантный характер. При наличии яркого семейного анамнеза злокачественных заболеваний пациентам с исключённым семейным аденоматозным полипозом и синдромом Линча показана консультация генетика для потенциального выявления более редких заболеваний: синдромов Пейтца–Егерса, Ли–Фраумени, Блума, Коудена, ювенильного полипоза, олигодонтии и колоректального рака.

2.5.4. Гистологическое исследование хирургически удаленного опухолевого препарата. В морфологическом заключении рекомендуется отразить следующие параметры:

- расстояние до проксимального и дистального краёв резекции;
- размеры опухоли;
- гистологический тип опухоли (согласно Классификации ВОЗ);
- степень злокачественности опухоли (низкая, высокая);
- pT;
- pN (с указанием общего числа исследованных и поражённых лимфоузлов);
- в случае выявления при рутинном окрашивании или ИГХ исследовании в лимфоузле не более 200 изолированных опухолевых клеток рекомендуется считать лимфоузел метастаз-негативным (N0);
- наличие в периколлярной жировой ткани изолированных опухолевых депозитов без предсуществующих структур лимфатического узла (иначе следует относить к метастазу), сосудистых структур (иначе следует относить к сосудистой инвазии) или нервов (иначе следует относить к периневральной инвазии);
- наличие поражения проксимального края резекции (отрицательный результат также должен быть констатирован);
- наличие поражения дистального края резекции (отрицательный результат также должен быть констатирован);
- макроскопически оценить объем выполненной хирургом диссекции регионарной клетчатки в пределах мезоректальной фасции (согласно методике P. Quirke): TME-G1/G2/G3.

- при микроскопическом исследовании указать расстояние в мм от ближайшего фокуса опухоли (первичный очаг или депозит или метастаз) до маркированного красителем циркулярного края резекции (согласно методике P. Quirke);
- наличие интрамуральной и экстрамуральной сосудистой инвазии (отрицательный результат также должен быть констатирован);
- наличие перинеуральной инвазии (отрицательный результат также должен быть констатирован);
- гистологическая градация инвазивного фронта опухоли (tumor-budding) по 3-ступенчатой схеме, а также характера роста аденокарциномы/рака (инфильтративный, экспансивный);
- гистологические признаки, значимо ассоциированные с микросателлитной нестабильностью (зубчатая, перстневидноклеточная, муцинозная и медуллярная аденокарцинома, интра- и перитуморальная лимфоидная инфильтрация, правосторонняя локализация опухоли);
- степень регрессии опухоли (TRG1-TRG5) по шкале Mandard (при наличии предшествующего комбинированного лечения);
- поражение апикального лимфатического узла при его наличии в препарате (отрицательный результат также должен быть констатирован).

2.5.5. Рекомендуется в морфологическом заключении после трансанального эндоскопического удаления опухоли прямой кишки указывать следующие параметры:

- расстояние до ближайшего края резекции (латерального и вертикального);
- размеры опухоли;
- гистологический тип опухоли (согласно Классификации ВОЗ);
- степень злокачественности опухоли (низкая, высокая);
- наличие фрагментации препарата;
- pT с указанием глубины подслизистой инвазии опухоли;
- наличие лимфоваскулярной инвазии (отрицательный результат тоже должен быть констатирован);
- наличие перинеуральной инвазии (отрицательный результат тоже должен быть констатирован);
- гистологическая градация инвазивного фронта опухоли (tumor-budding) по 3-ступенчатой схеме, а также характера роста аденокарциномы/рака (инфильтративный, экспансивный).

3. ЛЕЧЕНИЕ

3.1. Общие принципы

3.1.1. Хирургическое вмешательство является основным методом радикального лечения больных РПК за исключением плоскоклеточного варианта. По показаниям дополнительно проводится адъювантная/неоадъювантная ХТ, ЛТ, ХЛТ. Лечение плоскоклеточного РПК должно проводиться в соответствии с принципами, описанными в клинических рекомендациях

по лечению плоскоклеточного рака анального канала. Данный вариант РПК — редкое заболевание. Несмотря на локализацию вне анального канала, эта опухоль имеет высокую чувствительность к ХЛТ, и локализованные формы заболевания могут быть излечены без применения хирургического этапа лечения.

3.1.2. Рекомендуется проводить предоперационную лучевую или химиолучевую терапию всем больным со следующими стадиями РПК: (сТлюбоеN1–2M0 рак ниже- и среднеампулярного отделов прямой кишки, сT2–4N0M0 рак нижеампулярного отдела прямой кишки, сT3с–4N0M0 рак среднеампулярного отдела прямой кишки, сТлюбоеN2M0, сT4b–N0–2M0 рак верхнеампулярного отдела прямой кишки). Для пациентов с другими стадиями РПК — см. разделы рекомендаций по хирургическому лечению РПК и лечению метастатического РПК. В условиях НМИЦ и федеральных центров по решению мультидисциплинарной команды возможно проведение хирургического лечения без предоперационной лучевой/химиолучевой терапии всем больным раком верхнеампулярного отдела прямой кишки и больным раком среднеампулярного отдела прямой кишки сT1–3bN1M0.

3.1.3. Больным РПК с резектабельными отдалёнными метастазами и благоприятным прогнозом рекомендуется рассматривать проведение предоперационной ЛТ по показаниям, аналогичным таковым для неметастатического РПК (сТлюбоеN1–2M1 рак ниже- и среднеампулярного отделов прямой кишки, сT2–4N0M1 рак нижеампулярного отдела прямой кишки, сT3с–4N0M1 рак среднеампулярного отдела прямой кишки, сТлюбоеN2M1, сT4b–N0–2M1 рак верхнеампулярного отдела прямой кишки). В остальных ситуациях решение о проведении ЛТ больным метастатическим РПК принимается индивидуально, с учётом прогноза заболевания, наличия симптомов со стороны первичной опухоли.

3.1.4. Рекомендуется использование следующих режимов лучевой и химиолучевой терапии при РПК и соответствующих показаниях:

1. Курс дистанционной конформной ЛТ: на первичную опухоль и зону регионарного метастазирования РОД 5 Гр, 5 фракций до СОД 25 Гр в течение 5 последовательных дней или
2. Курс дистанционной конформной ЛТ в комбинации с ХТ фторпиримидинами: ЛТ РОД 1,8–2 Гр, СОД 44 Гр на зоны регионарного метастазирования. СОД 50–54 Гр на первичную опухоль. Лечение ежедневно, 5 раз в неделю, фотонами 6–18 МэВ.

Незначительные вариации СОД возможны с учётом особенностей оборудования и конкретной клинической ситуации. Объём облучения на зону регионарного метастазирования должен включать пресакральные, параректальные, obturatorные, внутренние подвздошные, нижние брыжеечные лимфоузлы. Дистанционная ЛТ начинается с объемного 3D-планирования и выполняется по технологии конформной ЛТ. Предлучевая топометрическая подготовка включает в себя выполнение КТ и МРТ исследований, на основании которых формируется план облучения. Точность воспроизведения условий ЛТ контролируется с помощью системы портальной визуализации. Возможно проведение ЛТ на протонных ускорителях энергией 70–250 МэВ с использованием протонных комплексов. В сравнении с послеоперационной ХЛТ эффективность предоперационной ХЛТ выше, а токсичность меньше, поэтому применение послеоперационной ЛТ (54 Гр по 1,8–2 Гр за фракцию на фоне

терапии фторпиримидинами (табл. 2) допустимо только в индивидуальных случаях после обсуждения на мультидисциплинарном консилиуме или при выявлении положительного циркулярного края резекции после хирургического лечения. Возможные варианты ХТ в режимах ХЛТ терапии представлены в табл. 2.

Таблица 2. Режимы фторпиримидинов, применяемые в одновременной химиолучевой терапии рака прямой кишки

Схема химио-терапии	Препарат	ДДоза	Путь введения	Дни приема	Длительность цикла, дни	Количество циклов
1	Непрерывная инфузия 5-фторурацила 225 мг/м ² в/в непрерывно		Внутрь	5 (в дни ЛТ) или 7 дней в неделю в зависимости от переносимости	На протяжении всей ЛТ	На протяжении всей ЛТ
2	Капецитабин	по 825 мг/м ² 2 раза в сутки				
3	Болюсная инфузия 5-фторурацила	400 мг/м ²	В/в	Дни 1–4, недели 1, 5	1–4 день	2 цикла
	Болюсная инфузия кальция фолината	20 мг/м ²	В/в	Дни 1–4, недели 1, 5	1–4 день	2 цикла

3.1.5. Больным раком нижеампулярного отдела прямой кишки и больным с вовлечением мезоректальной фасции рекомендуется проведение пролонгированных курсов ХЛТ с СОД не менее 50 Гр, если регрессия опухоли может повлиять на выбор объема операции. Альтернативные режимы ЛТ с меньшей вероятностью обеспечивают регрессию и повышение резектабельности опухоли.

3.1.6. Рекомендуется после пролонгированного курса ХЛТ проводить хирургическое лечение не ранее 7 и не позднее 12 недель.

Ожидание более 8 недель не увеличивает вероятность достижения полного лечебного патоморфоза и не влияет на выживаемость пациентов.

3.1.7. Рекомендуется после курса ЛТ РОД 5 Гр, СОД 25 Гр проводить хирургическое лечение не ранее 7 и не позднее 12 недель.

3.1.8. При локализованном РПК (T1sm3–2–3bN0–1M0 раке ниже- и среднеампулярного отделов прямой кишки) в условиях НМИЦ и федеральных центров возможно проведение курса ХЛТ с дальнейшим использованием тактики «наблюдения и ожидания». Больным локализованным РПК, которым показано выполнение операций в объеме низкой передней резекции прямой кишки или брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки, потенциально связанных со значительным снижением качества жизни, в условиях НМИЦ и федеральных клиник возможно проведение радикального курса ХЛТ (СОД не менее 50 Гр) с последующим наблюдением. У значительного числа больных возможно достичь стойкой полной регрессии опухоли. Условиями для проведения данной тактики лечения являются:

- полное информированное согласие пациента с указанием возможных осложнений ХЛТ и альтернативных вариантов лечения;
- возможность явки пациента на контрольные обследования не реже 4 раз в год в течение не менее чем 3 лет после завершения ХЛТ. Письменное согласие пациента на проведение контрольных обследований с необходимой регулярностью.

3.1.9. Данная стратегия применима только в условиях НМИЦ и крупных федеральных центров, т. к. связана с рядом дополнительных рисков для пациентов, требует наличия мультидисциплинарной команды специалистов, включающей хирурга-онколога, врача-эндоскописта, специалиста в области МРТ диагностики опухолей малого таза, лучевого терапевта, химиотерапевта, имеющих опыт ведения пациентов с тактикой «наблюдения и ожидания». Во время каждого контрольного обследования пациенту должны быть выполнены: пальцевое исследование прямой кишки, МРТ малого таза, видеоректоскопия. С учетом недостаточного опыта учреждений в использовании подобной стратегии лечения рекомендуется обсуждать случаи использования тактики «наблюдения и ожидания» с федеральными клиниками, имеющими компетенцию в данной области (оптимально использование телемедицины).

3.1.10. При исходной возможности выполнения операции в объеме передней резекции прямой кишки с парциальной мезоректумэктомией, связанной с меньшим риском снижения качества жизни, использование тактики «наблюдения и ожидания» не оправдано и может рассматриваться только у пациентов с объективными противопоказаниями или крайне высоким риском проведения радикального хирургического лечения.

3.1.11. Возможно проведение тотальной неоадьювантной ХТ или периоперационной ХТ больным РПК сТ4NлюбаяM0 и сЛюбаяN1–2M0. Под тотальной неоадьювантной ХТ подразумевается проведение курса ХТ в течении 16–18 недель в режиме FOLFOX или XELOX на дооперационном этапе, до или после лучевой/химиолучевой терапии. Количество курсов ХТ выбирается согласно принципам, описанным в разделе по адьювантной ХТ. Стадирование выполняется на основании данных МРТ. Периоперационная ХТ подразумевает проведение части курсов ХТ на дооперационном, а части — на послеоперационном этапе. Данный подход продемонстрировал безопасность в рамках клинических исследований, однако его влияние на отдаленные результаты до конца не изучены. Потенциальные преимущества включают более высокую частоту проведения полного курса ХТ и влияние на степень регрессии опухоли, частоту достижения полного клинического эффекта В 2 мета-анализах и 2 рандомизированных исследованиях продемонстрировано статистически значимое повышение вероятности достижения полного патоморфологического ответа при использовании тотальной неоадьювантной терапии, в одном из этих мета-анализов также продемонстрировано повышение общей и безрецидивной выживаемости. Однако, недостаточное время наблюдения за пациентами в рандомизированных исследованиях с тотальной неоадьювантной терапией не позволяет определенно сказать, что такой подход увеличивает общую выживаемость в сравнении со стандартным лечением. Потенциальные недостатки — избыточное назначение ХТ пациентам с завышением стадии по данным МРТ.

3.1.12. При исходно не резектабельном раке прямой кишки (T4bN0–2M0) рекомендуется проведение мелкофракционной дистанционной конформной ЛТ в комбинации с ХТ фторпиримидинами и последующей повторной оценкой резектабельности в условиях специализированных учреждений. ЛТ проводится в объеме СОД не менее 54 Гр на первичную опухоль. При технической доступности использования линейных ускорителей в режиме многопольного облучения с защитой окружающих тканей IMRT, VMAT СОД может быть увеличена до 58 Гр. При отсутствии осложнений 3–4 степени возможно дополнительное проведение ХТ по схеме XELOX или FOLFOX во время интервала до хирургического лечения. Через 10–12 недель после окончания курса ХЛТ терапии повторно выполняется МРТ малого таза, оценивается операбельность опухоли. Если резектабельности опухоли не достигнуто, допустимо назначение ХТ в режиме XELOX или FOLFOX 4–6 курсов с последующей МРТ малого таза для оценки эффекта. В случае осложненного течения со стороны первичной опухоли (кровотечение, непроходимость, наличие связанных с опухолью свищей), перед ХЛТ необходимо рассмотреть вопрос о колостомии/стентировании прямой кишки как альтернативы паллиативной резекции прямой кишки. Дальнейшие варианты лечения включают попытку радикального хирургического лечения, паллиативное хирургическое лечение, паллиативную лекарственную терапию. У пациентов старческого возраста с тяжёлыми сопутствующими заболеваниями допустимо проведение дистанционной конформной ЛТ РОД 5 Гр, СОД 25 Гр в течение 5 последовательных дней с пролонгированным интервалом (6–10 недель) до оценки эффекта и решения вопроса о проведении хирургического вмешательства. С целью увеличения шанса резектабельности после ХЛТ терапии возможно проведение системной ХТ.

3.2. Хирургическое лечение

3.2.1. Перед операцией у всех больных РПК необходимо получить информированное согласие на проведение хирургического вмешательства и формирование колостомы (даже если это не предполагается в плане операции).

3.2.2. При технической доступности и наличии квалифицированной бригады хирургов в референсных центрах рекомендуется проводить хирургическое лечение РПК лапароскопическим доступом. Лапароскопические резекции прямой кишки имеют ряд преимуществ, включая раннюю реабилитацию пациентов, снижение частоты развития и выраженности спаечного процесса, меньшее использование опиоидных анальгетиков, снижение сроков госпитализации, меньший риск развития послеоперационных грыж и лучший косметический результат операции. По своей онкологической эффективности лапароскопические операции по поводу РПК не уступают открытым вмешательствам, однако, требуют соответствующей подготовки хирургической бригады.

3.2.3. Рекомендуется при наличии противопоказаний к формированию первичного анастомоза выполнять обструктивную резекцию с формированием концевой колостомы (операция Гартмана).

3.2.4. Рекомендуется выполнять следующие стандартные объёмы оперативных вмешательств у больных РПК: передняя резекция прямой кишки, низкая передняя резекция прямой кишки, брюшно-анальная резекция прямой кишки, операция Гартмана, брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки. Мобилизация прямой кишки должна выполняться только острым путём (в том числе с использованием электрохирургических и ультразвуковых инструментов высокой энергии) с соблюдением принципов тотальной или частичной мезоректумэктомии (необходимо удаление мезоректума не менее 5 см дистальнее опухоли) 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 у места отхождения от аорты либо непосредственно ниже уровня отхождения левой ободочной артерии. При этом следует при технической возможности сохранять преаортальное и нижнее брыжеечное вегетативные нервные сплетения. Мобилизацию прямой кишки следует производить в межфасциальном пространстве с сохранением (при отсутствии опухолевого поражения) правого и левого подчревных нервов, тазовых сплетений и внутренностных нервов. Рутинное выполнение расширенной аорто-подвздошно-тазовой лимфодиссекции не рекомендуется. При выполнении тотальной мезоректумэктомии (локализация опухоли ниже 10 см от края ануса) и формировании низкого колоректального анастомоза рекомендуется формировать превентивную коло- или илеостому. После тотальной мезоректумэктомии операция может завершаться формированием тазового толстокишечного резервуара или анастомоза «бок-в-конец» для улучшения функциональных результатов лечения.

3.2.5. Выполнение экстралеваторной экстирпации прямой кишки показано пациентам с подтверждённым МРТ врастанием опухоли в мышцы тазового дна. При вовлечении в опухолевый процесс соседних органов и тканей возможно расширение объёма хирургического вмешательства до передней экзентерации малого таза, задней экзентерации малого таза или тотальной экзентерации малого таза

3.2.6. Рекомендуется у пациентов с кишечной непроходимостью, а также со свищами, вызванными РПК, ограничивать хирургическое лечение формированием двустольной трансверзо- или сигмостомы с целью проведения последующего комбинированного лечения.

3.2.7. У пациентов с не купируемым консервативно клинически значимым кровотечением и/или перфорацией с развитием перитонита, вызванными РПК, показано на первом этапе выполнение оперативного вмешательства с соблюдением принципов тотальной мезоректумэктомии. При других осложнениях опухолевого процесса предпочтение следует отдавать формированию временной или постоянной кишечной стомы. Выполнение на первом этапе хирургических вмешательств с удалением первичной опухоли возможно только в отдельных случаях по решению онкологического консилиума с участием хирурга-онколога, лучевого терапевта, химиотерапевта и документированным обоснованием невозможности проведения предоперационного лечения. В отдельных случаях, при наличии в клинике должного опыта и оборудования, разрешение непроходимости возможно путём

стентирования с последующей подготовкой пациента к плановому хирургическому или комбинированному лечению. Выбор в пользу формирования трансверзо- или сигмостомы должен определяться планом последующего хирургического лечения. При наиболее вероятной последующей операции в объеме брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки или обструктивной резекции прямой кишки (при локализации опухоли ниже 5 см от анодермальной линии и/или при вовлечении в опухолевый процесс мышц тазового дна и/или при исходной полной анальной инконтиненции) предпочтение следует отдавать формированию двухствольной сигмостомы. Во всех остальных ситуациях (при планировании любого вида сфинктеросохраняющих операций) предпочтение следует отдавать формированию трансверзостомы, которую в дальнейшем можно использовать как превентивную после формирования сигморектального анастомоза.

3.2.8. Рекомендуются пациентам, которым выполнены операции по поводу РПК с формированием временной кишечной стомы, с целью снижения риска послеоперационных осложнений выполнять закрытие стомы (закрытие колостомы или закрытие илеостомы) не ранее 12 недель после её формирования. У отдельных пациентов с низким риском послеоперационных осложнений по решению консилиума возможно закрытие превентивных коло- или илеостом в более ранние сроки, но только после эндоскопической (видеоколоноскопия) и рентгенологической (проктография) проверки состоятельности межкишечного анастомоза. В общей популяции риск осложнений при раннем закрытии стом выше. Закрытие колостомы или илеостомы в процессе адьювантной ХТ возможно и не связано с повышенным риском послеоперационных осложнений.

3.2.9. При раннем раке прямой кишки 0–I стадии (Tis–T1sm1–sm2N0M0) рекомендуется выполнять хирургическое лечение методом трансанального полнослойного эндоскопического удаления опухоли или эндоскопической резекции с диссекцией в подслизистом слое. Особенность — благоприятный прогноз (5-летняя выживаемость более 90%) и возможность применения органосохраняющих и функционально-щадящих способов лечения с высокой эффективностью. При отсутствии в клинике оборудования для выполнения трансанального эндоскопического удаления опухоли или опыта выполнения эндоскопической подслизистой диссекции показано направление пациента в специализированный центр, где возможно проведение необходимого лечения.

Показания к проведению органосохранного лечения:

- размеры опухоли < 3 см,
- поражение не более 30% окружности кишки,
- подвижность образования,
- умеренно- или высокодифференцированная аденокарцинома,
- перстневидноклеточный рак,
- степень почкования опухоли (tumor budding) 2–3.

Трансанальная эндоскопическая резекция (ТЕО, ТЕМ, TAMIS) должна сопровождаться полнослойным иссечением стенки кишки с прилежащей мезоректальной клетчаткой.

При выявлении после морфологического исследования удалённой трансанально опухоли факторов негативного прогноза выполняется стандартная операция с тотальной мезоректумэктомией (ТМЭ). Факторы негативного прогноза:

- стадия $\geq pT1sm3$,
- поражение краёв резекции,
- сосудистая или перинеуральная инвазия,
- низкодифференцированная или слизистая аденокарцинома.

Адьювантная терапия не проводится.

При выявлении после операции поражения опухолью циркулярного края резекции, назначается послеоперационная ХЛТ. При подтверждении в морфологическом заключении удовлетворительного/высокого качества мезоректумэктомии (обязательна задокументированная оценка качества мезоректумэктомии в патологоанатомическом заключении) возможно отказаться от проведения послеоперационной ХЛТ. При отсутствии предоперационного лечения при II–III стадии РПК проведение адьювантной ХТ определяется правилами ее назначения, как при раке ободочной кишки.

3.3. Лечение пациентов с резектабельными метастазами в печени

3.3.1. Рекомендуются всех больных с изолированным метастатическим поражением печени/лёгких на долечечном этапе обсуждать совместно с абдоминальными (имеющими опыт выполнения резекций печени)/торакальными хирургами-онкологами.

3.3.2. При генерализованном РПК с резектабельными/потенциально резектабельными синхронными метастазами в печени и/или лёгких рекомендуется выполнять хирургическое вмешательство в объеме R0, как только метастазы будут признаны резектабельными. Тактика лечения зависит от исходной резектабельности метастатических очагов. Наилучших результатов возможно добиться при достижении края резекции не менее 1 мм. При исходной возможности выполнения R0 резекции метастазов РПК в печени или лёгких, а также при переходе метастатического поражения этих органов в резектабельное состояние в процессе ХТ проведение хирургического лечения в объёме R0 может обеспечить 5-летнюю выживаемость у 30–50% пациентов. Пациентам, которые ранее получали ХТ, хирургическое вмешательство в объеме R0 необходимо выполнять, как только метастазы станут резектабельными. Пролонгация ХТ может приводить к повышению частоты токсических поражений печени, а также к «исчезновению» части метастазов, что затрудняет их идентификацию хирургом во время резекции. При наличии симптомной первичной опухоли (угрозе кишечной непроходимости/кровотечения) на первом этапе проводится хирургическое удаление первичной опухоли с лимфодиссекцией. Радиочастотная абляция (РЧА) метастазов в печени или стереотаксическое лучевое воздействие может применяться как в дополнение к резекции для достижения радикальности вмешательства, так и самостоятельно при невозможности хирургического лечения. Добавление моноклональных антител к ХТ не показано при резектабельных метастазах, так как может ухудшать отдаленные результаты.

- 3.3.3.** При генерализованном раке прямой кишки с нерезектабельными синхронными метастазами рекомендуется проведение максимально эффективной ХТ, задачей которой является достижение объективного эффекта и перевод нерезектабельных метастазов в резектабельные. Показано применение двойных или тройных комбинаций (mFOLFOX6, XELOX или FOLFIRI, XELIRI, FOLFOXIRI). В случае отсутствия мутации RAS и BRAF возможно добавление к режимам ХТ FOLFIRI или FOLFOX или FOLFOXIRI (но не XELOX/XELIRI или FLOX) анти-EGFR МКА, что позволяет увеличить частоту выполнения R0-резекций печени. Альтернативой является добавление бевацизумаба к любому режиму ХТ (вне зависимости от мутации RAS и BRAF), что повышает частоту выраженного лекарственного патоморфоза по сравнению с одной ХТ. Другой возможной опцией повышения резектабельности является применение «тройной» комбинации FOLFOXIRI, к которой возможно добавление МКА, однако более высокая токсичность режима требует осторожности при его назначении; при MSI-H — монотерапия анти-PD-1-антителами — ниволумабом или пембролизумабом или комбинация ниволумаба и ипилиумаба. Внутриаартериальная ХТ остается экспериментальным методом и не рекомендуется к рутинному применению в 1-й линии терапии. Различные методы эмболизации печеночной артерии, внутриаартериальная ХТ могут применяться у отдельных пациентов с изолированным или преобладающим метастатическим поражением печени при исчерпанности возможностей системной терапии. Больные, у которых ответ на лечение недостаточен для перевода опухоли в резектабельное состояние, подлежат паллиативному лекарственному лечению. Вопрос об удалении первичной опухоли решается индивидуально с учётом риска развития связанных с ней осложнений. При условии хорошего ответа на проводимую терапию проводится повторная оценка резектабельности метастатических очагов.
- 3.3.4.** При метакронных резектабельных метастазах рака прямой кишки в печени или лёгких рекомендуется хирургическое лечение с послеоперационной ХТ двойными (FOLFOX, XELOX) комбинациями препаратов. При исходной возможности выполнения R0 резекции метастазов РПК в печени или лёгких, а также при переходе метастатического поражения этих органов в резектабельное состояние в процессе ХТ проведение хирургического лечения в объёме R0 может обеспечить 5-летнюю выживаемость у 30–50 % пациентов. Альтернативой данному подходу является проведение периоперационной (около 3 мес. терапии FOLFOX или XELOX до резекции печени и столько же после нее) ХТ.
- 3.3.5.** При исходно резектабельных метастатических очагах после успешного проведения R0 или R1 резекции рекомендуется проведение адъювантной ХТ. Альтернативой немедленному хирургическому лечению является проведение периоперационной системной ХТ (FOLFOX, XELOX). После 4–6 циклов выполняется одновременное или последовательное удаление метастазов и первичной опухоли, а после операции продолжается проводимая ранее ХТ до суммарной продолжительности 6 месяцев. Добавление моноклональных антител к ХТ при резектабельных метастазах в печени не показано, так как может ухудшать отдаленные результаты.
- 3.3.6.** При потенциально резектабельных синхронных и метакронных метастатических очагах рекомендуется проведение максимально эффективной ХТ, задачами которой

являются достижение объективного эффекта и перевод нерезектабельных метастазов в резектабельные (FOLFOX, XELOX или FOLFIRI, XELIRI, FOLFOXIRI).

- 3.3.7.** При потенциально резектабельных метастатических очагах в случае отсутствия мутаций в генах семейства RAS и BRAF рекомендуется добавление к режимам XT FOLFIRI или FOLFOX или FOLFOXIRI анти-EGFR МКА (цетуксимаб или панитумумаб). При правосторонней локализации опухоли и отсутствие мутаций генов RAS и BRAF возможной альтернативой анти-EGFR-антителам является бевацизумаб.
- 3.3.8.** При потенциально резектабельных метастатических очагах при наличии мутации RAS рекомендовано добавление бевацизумаба к любому из указанных выше режимов XT независимо от локализации первичной опухоли при наличии в клинике лекарственных препаратов.
- 3.3.9.** При потенциально резектабельных метастатических очагах при наличии мутации BRAF рекомендовано назначение режима XT FOLFOXIRI с МКА (бевацизумабом).
- 3.3.10.** В случае назначения таргетных препаратов после перевода метастазов в операбельное состояние и выполнения R0 резекции метастатических очагов проводится XT до суммарной продолжительности 6 месяцев. Анти-EGFR-антитела, бевацизумаб и иринотекан следует в послеоперационном периоде отменить. При R1/2 резекции возможно продолжение предоперационной комбинации химиопрепаратов и МКА до суммарной продолжительности 6 месяцев с возможным обсуждением с пациентом перехода на поддерживающую терапию.
- 3.3.11.** При потенциально резектабельных метастазах с MSI-H рекомендовано рассматривать назначение в первой линии комбинации ниволумаба и ипилимумаба или, при отсутствии мутаций в генах RAS, пембролизумаба в монорежиме до прогрессирования или перевода опухоли в резектабельное состояние. Оптимальная продолжительность иммунотерапии после выполнения R0-резекции точно не определена, но при удовлетворительной переносимости она рекомендуется на протяжении не менее 1 года с учетом предоперационного этапа.
- 3.3.12.** При изолированном поражении метастазами брюшины после достижения ремиссии на фоне системной терапии в течение 4–6 месяцев, рекомендовано рассмотреть возможно удаление метастазов с брюшины.

3.4. Функционально не операбельный рак прямой кишки

- 3.4.1.** При функционально не операбельном РПК (на фоне тяжелой сопутствующей патологии) рекомендуется проведение паллиативного лекарственного лечения либо симптоматической терапии. Возможно стентирование опухоли или формировании разгрузочной кишечной стомы. Риск проведения операции превышает риск, связанный с прогрессированием онкологического заболевания. Решение о наличии противопоказаний к хирургическому лечению может приниматься только на консилиуме с участием хирурга, терапевта, анестезиолога, реаниматолога. Больные данной группы подлежат паллиативному

лекарственному лечению либо симптоматической терапии. Возможно стентирование опухоли или формировании разгрузочной кишечной стомы.

3.5. Рецидивы рака прямой кишки

3.5.1. При рецидиве РПК рекомендовано проведение предоперационной дистанционной конформной ЛТ РОД 2 Гр, СОД 44 Гр на зону регионарного метастазирования, СОД 54–58 Гр на зону рецидива (в случае, если ЛТ не проводилась ранее), затем рассмотреть возможность повторного хирургического лечения, при невозможности проведения повторного хирургического лечения рекомендована системная ХТ. Даже если пациенту ранее проводилась ЛТ, необходимо рассмотреть вопрос о возможности дополнительного облучения или локального стереотаксического лучевого воздействия. Операцию выполняют через 10–12 недель после ХЛТ. В случае невозможности проведения ЛТ и хирургического вмешательства проводят паллиативную ХТ.

3.5.2. При рецидиве РПК, если ЛТ проводилась ранее, рекомендована консультация лучевого терапевта на предмет возможности проведения повторного курса ЛТ, проведение повторного курса ЛТ при технической возможности. Конкретная схема и дозы повторных курсов ЛТ определяются индивидуально, т. к. возможность проведения повторного лечения зависит от большого количества факторов, включая использованное во время первого курса ЛТ оборудование, особенности выбранного во время первичного лечения объёма облучения и сроков после завершения последнего курса ЛТ. Не всем пациентам возможно проведение повторных курсов ЛТ. Проведение повторных курсов ЛТ с СОД менее 30 Гр нецелесообразно.

3.6. Адьювантная химиотерапия

Рекомендовано назначать адьювантную ХТ в зависимости от проведения предоперационной ХЛТ. В случаях предоперационного химиолучевого лечения назначение адьювантной ХТ основано на результатах патоморфологического исследования. При урТ3–4N0 или урТ1–4N + проводится адьювантная ХТ по схеме XELOX или FOLFOX, суммарно до 6 месяцев терапии (включая и длительность предоперационного лечения). При урТ1–2N0 проводится адьювантная ХТ фторпиримидинами в монорежиме (в случае отсутствия MSI-H в опухоли) или 3 месяца комбинацией XELOX. При урТ0N0 адьювантная ХТ не проводится или может быть проведена фторпиримидинами в монорежиме или 3 месяца комбинацией XELOX. При рТ3–4N0 или рТ1–3N1–2 в случае, если ЛТ не была проведена до операции, адьювантная ХТ назначается по рекомендации лечения рака ободочной кишки. Обнаруженная микросателлитная нестабильность опухоли при II стадии свидетельствует о хорошем прогнозе и проведение ХТ, как правило, не требуется при условии отсутствия рТ4N0. Минимальный объем ХТ при III стадии включает в себя фторпиримидины, которые можно применять в различных вариантах: инфузионный (режим De Gramont) или перорально (капецитабин) (табл. 3). Оптимальный объем адьювантной ХТ при III стадии включает комбинацию оксалиплатина с фторпиримидинами. Наиболее

эффективными являются режимы FOLFOX или XELOX. Комбинация оксалиплатина со струйным фторурацилом (режим FLOX) обладает схожей эффективностью, но сопряжена с высокой токсичностью (является вариантом выбора при развитии кардиотоксичности при применении капецитабина или длительных инфузий фторурацила) (табл. 4). При развитии в процессе ХТ симптомов полинейропатии 2 степени рекомендуется отмена оксалиплатина и продолжение монотерапии фторпиримидинами. В адъювантной терапии колоректального рака не должны применяться иринотекан и таргетные препараты, в частности, бевацизумаб, цетуксимаб, панитумумаб, афлиберцепт, рамуцирумаб, регорафениб. Нет данных и об эффективности иммунотерапии в адъювантном режиме. Если адъювантное лечение не было начато в течение 3–4 месяцев, при отсутствии признаков прогрессирования, пациент остается под динамическим наблюдением. У пациентов 70 лет и старше добавление оксалиплатина к аналогам пиримидина не увеличивает значимо общей выживаемости, тем не менее, режим ХТ в данной группе пациентов определяется индивидуально.

Таблица 3. Режимы фторпиримидинов, применяемые в лечении колоректального рака

Режим	Схема
Модифицированный LV5FU2 (модифицированный режим De Gramont)	Кальция фолинат 400 мг/м ² в/в в течение 2 часов с последующим болюсом фторурацила 400 мг/м ² и с последующей 46-часовой инфузией фторурацила 2400 мг/м ² (по 1200 мг/м ² в сутки). Начало очередного курса на 15 день
Капецитабин	2000–2500 мг/м ² в сутки внутрь 1–14 дни. Начало очередного курса на 22 день

Таблица 4. Режимы оксалиплатина и фторпиримидинов, применяемые в лечении колоректального рака

Режим	Схема
Модифицированный FOLFOX 6	Оксалиплатин 85 мг/м ² 2-часовая инфузия в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м ² в/в в течение 2 часов с последующим болюсом ФУ 400 мг/м ² в/в струйно и 46-часовой инфузией фторурацила 2400 мг/м ² (по 1200 мг/м ² в сутки). Начало очередного курса на 15-й день
XELOX	Оксалиплатин 130 мг/м ² в 1-й день, капецитабин 2000 мг/м ² в сутки 1–14 дни. Начало очередного курса на 22-й день
FLOX	Оксалиплатин 85 мг/м ² в течение 2 часов (дни 1; 15 и 29 каждого цикла) + кальция фолинат 20 мг/м ² в/в струйно и с последующим болюсом фторурацила 500 мг/м ² ежедневно в течение 6 недель с последующим 2-недельным перерывом

3.7. Паллиативная химиотерапия

3.7.1. У пациентов со злокачественными опухолями толстой кишки рекомендуется проведение противоопухолевой лекарственной терапии в соответствие с общими принципами,

изложенными в «Практических рекомендациях по общим вопросам проведения противоопухолевой лекарственной терапии» Российского общества клинической онкологии.

- 3.7.2.** У пациентов с нерезектабельными метастазами и бессимптомной первичной опухолью с целью улучшения переносимости ХТ и качества жизни пациента рекомендуется не удалять первичную опухоль. По результатам проспективного рандомизированного исследования удаление бессимптомной первичной опухоли при нерезектабельных метастазах не улучшает ни выживаемость без прогрессирования, ни общую выживаемость, однако ухудшает переносимость ХТ.

Рекомендуется у отдельных пациентов с малосимптомным процессом (ECOG 0–1) при невозможности назначения в терапии 1-й линии иринотекана или оксалиплатина назначать в качестве 1-й линии монотерапию фторпиримидинами (табл. 3). При прогрессировании заболевания рекомендуется рассмотреть возможность добавления к режиму оксалиплатина, а в 3-й линии — иринотекана в редуцированных дозах (табл. 4, 5). При MSI-H возможно назначение в 1-й линии пембролизумаба в монорежиме или комбинации ипилизумаба с ниволумабом.

- 3.7.2.1.** Большему числу пациентов рекомендуются и другие возможные варианты 1-й линии ХТ: применение двойных комбинаций препаратов (FOLFOX, XELOX или XELIRI, FOLFIRI, FOLFOXIRI) на протяжении не менее 3–4 мес. с последующей возможной поддерживающей терапией фторпиримидинами. Терапия оксалиплатином в монорежиме малоэффективна; он должен применяться в комбинации с фторпиримидинами. При прогрессировании заболевания после ранее достигнутого эффекта необходимо рассмотреть вопрос о повторном применении эффективного ранее режима.

- 3.7.2.2.** У пациентов с клинически значимыми симптомами заболевания (ECOG 1–2) и обширной диссеминацией рекомендуется использование в 1-й линии двойных комбинаций препаратов (FOLFOX, XELOX или XELIRI, FOLFIRI) на протяжении не менее 3–4 мес. с последующей возможной поддерживающей терапией фторпиримидинами. Если после 1-й линии терапии опухолевый процесс прогрессирует, 2-я линия терапии может быть назначена пациентам с удовлетворительным общим статусом (ECOG ≤ 2). При резистентности к режиму FOLFOX (XELOX) в качестве 2-й линии обычно назначают режим FOLFIRI/XELIRI или монотерапию иринотеканом, при резистентности к иринотекану в 1-й линии в режиме FOLFIRI — FOLFOX/XELOX (табл. 4, 5). Если прогрессирование заболевания наблюдается в ходе адъювантной ХТ или после нее, оптимальным вариантом 1-й линии терапии будет режим с применением иринотекана (FOLFIRI/XELIRI), который, по результатам поданализов рандомизированных исследований, дает лучшие результаты в сравнении с режимом FOLFOX или FOLFOXIRI. При прогрессировании на фоне или после терапии 1-й линии по схеме FOLFOXIRI оптимальным режимом 2-й линии является FOLFIRI. При хорошем соматическом статусе возможно рассмотреть и повторное назначение режима FOLFOXIRI.

- 3.7.2.3.** Ослабленным пациентам (состояние по шкале ECOG 3–4 баллов) рекомендуется малотоксичная монокимиотерапия фторпиримидинами или симптоматическая терапия.

3.7.2.4. В качестве оптимального лечения к вышеперечисленным режимам рекомендуется добавление МКА (бевацизумаба, цетуксимаба или панитумумаба), что увеличивает продолжительность жизни (при доступности соответствующих препаратов). Бевацизумаб в монотерапии малоэффективен. Рекомендуется продолжение терапии бевацизумабом с фторпиримидинами до прогрессирования заболевания. В случае прогрессирования возможно продолжение применения бевацизумаба со сменой режима. На сегодняшний день не известны клинические или молекулярные факторы, предсказывающие эффективность бевацизумаба. Наибольшую активность бевацизумаб демонстрирует в 1-й и 2-й линиях терапии; добавление бевацизумаба к режимам на основе оксалиплатина или иринотекана во 2-й линии лечения статистически значимо увеличивает продолжительность жизни. Во 2-й линии терапии возможно назначение других антиангиогенных МКА — афлиберцепта или рамуцирумаба, которые применяются только в сочетании с режимом FOLFIRI (возможна комбинация с иринотеканом и режимом De Gramont). В отличие от бевацизумаба моноклональные анти-EGFR-антитела (цетуксимаб и панитумумаб) активны как в режиме монотерапии, так и в комбинации с ХТ, но лишь у пациентов с отсутствием мутации RAS и BRAF и при локализации первичной опухоли в левых отделах толстой кишки. Анти-EGFR-антитела не должны применяться с капецитабином, режимами FLOX, IFL, XELOX, XELIRI. Самостоятельная активность цетуксимаба и панитумумаба позволяет рекомендовать их режиме монотерапии в качестве 3–4-й линии. Совместное применение бевацизумаба и анти-EGFR-антител ухудшает результаты лечения и не рекомендуется.

3.7.3. При MSI-H в 1-й линии возможно назначение пембролизумаба в монорежиме или комбинации ипилимумаба с ниволумабом. У пациентов с мутацией в генах RAS пембролизумаб в монорежиме показал меньшую эффективность в 1-й линии в сравнении с пациентами без мутаций; при применении схемы ипилимумаба с ниволумабом данных тенденций отмечено не было. С учетом возможного риска раннего прогрессирования при применении монотерапии анти-PD-1-антителами при раке толстой кишки у пациентов с большим объемом опухолевого поражения возможно рассмотреть назначение комбинации режима FOLFOX/XELOX с пембролизумабом.

3.7.4. Оптимальной продолжительностью 1-й линии лечения двойными или тройными комбинациями считается терапия в течение не менее 3–4 мес. с последующей поддержкой фторпиримидинами (стратегия «поддерживающей» терапии имеет преимущества перед полным прекращением лечения). В случае применения комбинации ХТ с применением бевацизумаба поддерживающая терапия бевацизумабом и фторпиримидинами должна проводиться до появления признаков прогрессирования болезни или неприемлемой токсичности. При использовании комбинации ХТ с анти-EGFR-антителами также рекомендуется поддерживающая терапия комбинацией инфузий кальция фолината, фторурацила и анти-EGFR-антител или монотерапия антителами до прогрессирования заболевания. В тоже время существуют подходы по переводу больных под динамическое наблюдение или назначение интермиттирующего режима. Выбор того или иного подхода определяется после обсуждения с пациентом. Для 2-й и последующих линий ХТ оптимальный подход по продолжительности лечения не изучен и должен также определяться в индивидуальном порядке.

- 3.7.5.** На выживаемость пациентов влияет и последовательность назначения таргетной терапии. Так, если в 1-й линии терапии был бевацизумаб, то во 2-й линии оптимально продолжать антиангиогенную терапию даже при отсутствии мутаций в генах RAS и BRAF. Если в 1-й линии был цетуксимаб или панитумумаб, во 2-й линии оптимально назначать схемы с включением бевацизумаба или афлиберцепта или рамуцирумаба. Продолжение цетуксимаба или панитумумаба при прогрессировании на данном классе препаратов не улучшает показатели выживаемости даже при отсутствии мутаций в генах RAS и BRAF.
- 3.7.5.1.** У пациентов с прогрессированием заболевания при применении оксалиплатина, иринотекана и фторпиримидинов, бевацизумаба и анти-EGFR-антител (по показаниям) возможно назначение регорафениба или трифлуридина/типирацила (последний на момент написания Рекомендаций не был зарегистрирован на территории РФ). В случае низкого функционального статуса пациента начальная доза регорафениба может быть снижена в 1-м курсе. Проведенные исследования показали, что возможно проводить терапию регорафенибом в режиме: 80 мг в сутки р. о.— 1-я неделя, 120 мг в сутки р. о.— 2-я неделя, 160 мг в сутки р. о.— 3-я неделя, затем 1 неделя перерыва. Эскалация дозы возможна только при удовлетворительной переносимости препарата.
- 3.7.5.2.** Во 2-й и последующих линиях терапии при наличии в опухоли MSI-H возможно назначение монотерапии анти-PD-1-антителами — ниволумабом или пембролизумабом в монорежиме или комбинацией ниволумаба и ипилимумаба. Последний вариант характеризуется большей частотой достижения объективного ответа.
- 3.7.6.** При мутации в гене BRAF в качестве 1-й линии при удовлетворительном состоянии пациента и при отсутствии противопоказаний рекомендуется, если необходимо достичь объективного эффекта, назначать режим FOLFOXIRI в комбинации с применением МКА бевацизумаба, во всех остальных случаях возможно назначение режима FOLFOX или XELOX с МКА бевацизумабом. При прогрессировании заболевания в ходе 1-й линии терапии при мутации в гене BRAF возможно назначение режима FOLFIRI с использованием афлиберцепта/бевацизумаба/рамуцирумаба или комбинации анти-EGFR-антител с BRAF +/- MEK-ингибиторами (табл. 6). При сочетании мутации в гене BRAF и MSI-H предпочтение отдается иммунотерапии: комбинации ипилимумаба с ниволумабом или пембролизумабу или ниволумабу в монорежиме.
- 3.7.7.** В 3-й и последующих линиях терапия при гиперэкспрессии или амплификации гена HER2 в отсутствие мутаций в генах RAS возможно назначение комбинаций трастузумаба и лапатиниба или трастузумаба и пертузумаба.
- 3.7.8.** В 3-й и последующих линиях терапии рекомендовано повторное назначение режимов ХТ в сочетании или без таргетной терапии, которые были эффективны ранее.

Таблица 5. Режимы с иринотеканом и моноклональные антитела, применяемые в лечении колоректального рака

FOLFIRI	Иринотекан 180 мг/м ² 90-минутная инфузия в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м ² в/в в течение 2 часов с последующим болюсом фторурацила 400 мг/м ² в/в струйно и 46-часовой инфузией фторурацила 2400 мг/м ² (по 1200 мг/м ² в сутки). Начало очередного курса на 15-й день
FOLFOXIRI ¹	Иринотекан 165 мг/м ² 90-минутная инфузия в 1-й день, оксалиплатин 85 мг/м ² 2-часовая инфузия в 1-й день, кальция фолинат 200 мг/м ² в/в в течение 2 часов с последующей 46–48 часовой инфузией фторурацила 2400–3200 мг/м ² . Начало очередного курса на 15-й день
XELIRI ¹	Иринотекан 180–200 мг/м ² в 1-й день, капецитабин 1600–1800 мг/м ² /сутки 1–14 дни. Начало очередного курса на 22-й день
Иринотекан	Иринотекан 250–300 мг/м ² в 1-й день. Начало очередного курса на 22-й день. Или 180 мг/м ² в 1-й день, начало очередного курса на 15-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 ХТ); может применяться с любым режимом ХТ метастатического рака толстой кишки)
Афлиберцепт	4 мг/кг в/в 1-часовая инфузия каждые 2 недели (вместе с режимом FOLFIRI во 2-й линии терапии или иринотеканом или режимом De Gramont)
Цетуксимаб	400 мг/м ² в/в 1-часовая инфузия в 1-й день, далее по 250 мг/м ² еженедельно (может применяться в монорежиме, с иринотеканом, с режимами De Gramont, FOLFOX, FOLFIRI и FOLFOXIRI при метастатическом раке толстой кишки). Возможно назначение цетуксимаба в дозовом режиме 500 мг/м ² в/в капельно 1 раз в 2 недели
Панитумумаб	6 мг/кг в/в 1-часовая инфузия каждые 2 недели (может применяться в монорежиме, с иринотеканом, с режимами De Gramont, FOLFOX, FOLFIRI и FOLFOXIRI при метастатическом раке толстой кишки)
Рамуцирумаб	8 мг/кг в/в 1-часовая инфузия каждые 2 недели (вместе с режимом FOLFIRI во 2-й линии терапии или иринотеканом или режимом De Gramont)
Регорафениб	160 мг 1 раз в день р. о. 1–21 дни, 1 неделя перерыв или 80 мг в сутки р. о. — 1 неделя, 120 мг в сутки р. о. — 2 неделя, 160 мг в сутки р. о. — 3 неделя, затем — 1 неделя перерыв. Эскалация дозы возможна только при удовлетворительной переносимости препарата
Пембролизумаб	200 мг в/в капельно 30 минут каждые 3 недели или 400 мг в/в каждые 6 недель (только при MSI-H)
Ниволумаб	240 мг или 3 мг/кг в/в капельно 30 минут каждые 2 недели или 480 мг в/в каждые 4 недели (только при MSI-H)
Ниволумаб + ипилимумаб	Ниволумаб 3 мг/кг в/в капельно 30 минут каждые 3 недели и Ипилимумаб 1 мг/кг в/в капельно 30 минут 1 раз в 3 недели (4 введения, в дальнейшем продолжается монотерапия ниволумабом в дозе 240 мг или 3 мг/кг в/в капельно 1 раз в 2 недели или 480 мг в/в капельно 1 раз в 4 недели (во 2-й и последующих линиях) (только при MSI-H) или ниволумаб 3 мг/кг в/в капельно 30 минут каждые 2 недели и ипилимумаб 1 мг/кг в/в капельно 30 минут 1 раз в 6 недель до прогрессирования или непереносимой токсичности в первой линии (при MSI-H)

Трастузумаб + лапатиниб	Трастузумаб 4 мг/кг в/в в первый день первого цикла, затем 2 мг/кг в/в—еженедельно. Лапатиниб 1000 мг внутрь ежедневно (только при гиперэкспрессии или амплификации HER2)
Трастузумаб + пертузумаб	Трастузумаб 8 мг/кг в/в—нагрузочная доза в первый день первого цикла, затем 6 мг/кг в/в — каждые 21 день. Пертузумаб—840 мг в/в нагрузочная доза в 1-й день 1-го цикла, затем 420 мг в/в—каждые 21 день (только при гиперэкспрессии или амплификации HER)
Трифлуридин/типирацил (TAS-102) ²	По 35 мг/м ² × 2 раза в 1–5-й и 8–12-й дни внутрь. Начало очередного курса на 29 день +/–бевацизумаб 5 мг/кг в/в капельно 1 день 1 раз в 2 недели

¹ Режим характеризуется более высокой, чем FOLFIRI, частотой развития диареи

² На момент написания рекомендаций препарат еще не был зарегистрирован в РФ.

Возможность проведения ХТ ± таргетной терапии в соответствии с рекомендациями определяется доступностью лекарственных препаратов

Таблица 6. Режимы, применяемые в лечении колоректального рака с мутацией в гене BRAF во 2-й и последующих линиях

FOLFIRI	Иринотекан 180 мг/м ² 90-минутная инфузия в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м ² в/в в течение 2 часов с последующим болюсом фторурацила 400 мг/м ² в/в струйно и 46-часовой инфузией фторурацила 2400 мг/м ² (по 1200 мг/м ² в сутки). Начало очередного курса на 15-й день. Возможно добавление бевацизумаба в дозе 5 мг/кг или афлиберцепта в дозе 4 мг/кг или рамуцирумаба 8 мг/кг в/в капельно в 1-й день каждого курса
Иринотекан + BRAF ингибитор+ цетуксимаб	Иринотекан 180 мг/м ² 90-минутная инфузия в 1-й день, цетуксимаб 400 мг/м ² в/в капельно в 1-й день, затем по 250 мг/м ² в/в капельно еженедельно с 8-го дня, вемурафениб 960 мг внутрь 2 раза в день ежедневно
BRAF + MEK ингибитор+ панитумумаб	Дабрафениб 150 мг 2 раза в сутки внутрь ежедневно траметиниб 2 мг 1 раз в день внутрь ежедневно панитумумаб 6 мг/кг в/в капельно в 1-й день 1 раз в 2 недели или цетуксимаб 400 мг/м ² в/в капельно в 1-й день, затем по 250 мг/м ² в/в капельно еженедельно
BRAF + MEK-ингибитор	Вемурафениб 960 мг внутрь 2 раза в день ежедневно и кобиметиниб 60 мг в день 3 недели приема 1 неделя перерыв
BRAF + анти-EGFR-антитела	Дабрафениб 150 мг 2 раза в сутки внутрь ежедневно панитумумаб 6 мг/кг в/в капельно в 1-й день 1 раз в 2 недели или цетуксимаб 400 мг/м ² в/в капельно в 1-й день, затем по 250 мг/м ² в/в капельно еженедельно или вемурафениб 960 мг внутрь 2 раза в день ежедневно панитумумаб 6 мг/кг в/в капельно в 1-й день 1 раз в 2 недели или цетуксимаб 400 мг/м ² в/в капельно в 1-й день, затем по 250 мг/м ² в/в капельно еженедельно

Возможность проведения ХТ ± таргетной терапии в соответствии с рекомендациями определяется доступностью лекарственных препаратов.

4. СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

- 4.1.** Пациентам с острым кровотечением рекомендуется выполнить срочное эндоскопическое исследование и начать системную гемостатическую терапию. В зависимости от результатов исследования производят эндоскопическую остановку кровотечения. При невозможности/неэффективности эндоскопического гемостаза проводится экстренное хирургическое вмешательство.
- 4.2.** При опухолевом стенозе рекомендуется установка саморасправляющегося стента в зону опухолевого стеноза или оперативное лечение (колостомия/илеостомия).
- 4.3.** При болевом синдроме рекомендуется проведение дистанционной ЛТ, медикаментозной терапии, локорегионарной анестезии в зависимости от причины болевого синдрома.
- 4.4.** При лечении асцита рекомендуется рассмотреть возможность применения диуретиков и лапароцентеза.
- 4.5.** Целью так называемой «наилучшей поддерживающей терапии» является профилактика и облегчение симптомов заболевания и поддержание качества жизни пациентов и их близких, независимо от стадии заболевания и потребности в других видах терапии. В случае РПК меры, направленные на облегчение основных симптомов, способствуют увеличению продолжительности жизни.

5. НАБЛЮДЕНИЕ

- 4.1.** Основной задачей наблюдения является раннее выявление прогрессирования заболевания с целью своевременного начала ХТ или хирургического лечения резектабельных метастатических очагов, рецидивных опухолей, а также выявление метакхронных опухолей ободочной кишки.
- 4.2.** Рекомендуется соблюдать следующую периодичность и методы наблюдения после завершения первичного лечения по поводу РПК: в первые 1–2 года физикальный осмотр и сбор жалоб рекомендуется проводить каждые 3–6 мес., с 3-го по 5-й годы — 1 раз в 6–12 мес. По прошествии 5 лет с момента операции визиты проводятся ежегодно или при появлении жалоб.
- 4.3.** Объем обследования:
 - анамнез и физикальное обследование;
 - онкомаркеры РЭА каждые 3 мес. — в первые 2 года, в последующие 3 года — каждые 6 мес.
 - колоноскопия — через 1 и 3 года после резекции первичной опухоли, далее — каждые 5 лет для выявления метакхронной 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, ее производят в течение 3–6 мес. после резекции.

- УЗИ органов брюшной полости и малого таза — каждые 3–6 мес. в зависимости от риска прогрессирования;
- R-графия органов грудной клетки — каждые 12 мес.;
- КТ органов грудной и брюшной полости с в/в контрастированием однократно через 12–18 мес. после операции.

Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при РПК представлен на рис. 1 и в Приложении.

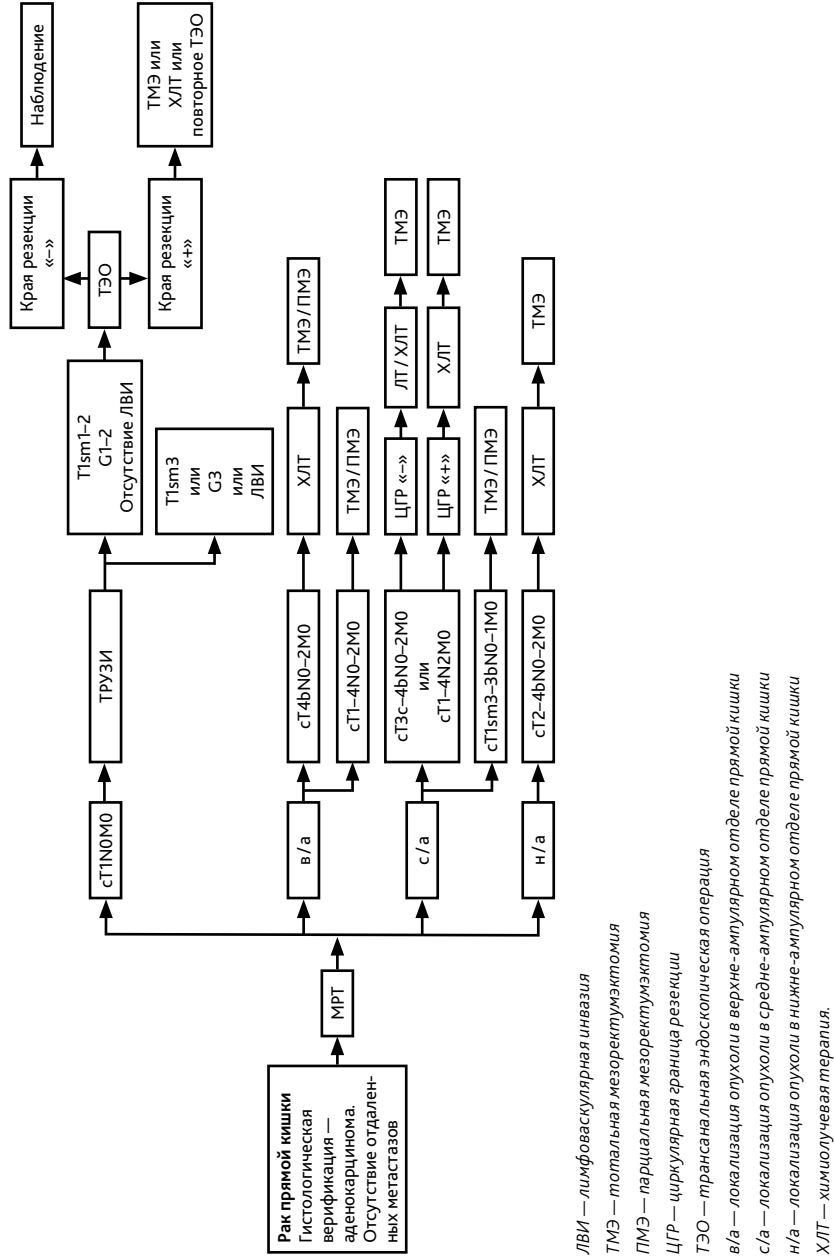


Рис. 1. Алгоритм диагностических и лечебных мероприятий при раке прямой кишки без отделенных метастазов.

Приложение А. Критерии для генетического обследования пациентов с подозрением на синдром Линча

Критерии отбора, разработанные ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» для российских пациентов

1. Пациент с колоректальным раком в возрасте до 43 лет.
2. Наряду с колоректальным раком еще 2 и более случаев злокачественных опухолей любой локализации у самого больного или у кровных родственников независимо от возраста.

Критерии Amsterdam I

1. По крайней мере, у 3 родственников присутствует гистологически верифицированный колоректальный рак, один из них — родственник 1-й линии.
2. Заболевание прослеживается, по крайней мере, в 2 поколениях.
3. По крайней мере, у 1 из родственников колоректальный рак диагностирован в возрасте до 50 лет.
4. Семейный аденоматозный полипоз исключен.

Критерии Amsterdam II

1. По крайней мере, у 3 родственников развился рак, связанный с синдромом Линча (колоректальный рак, рак эндометрия, рак желудка, яичников, мочеточника/почечной лоханки, головного мозга, тонкой кишки, гепатобилиарного тракта и кожи (сальных желез)), один из них — родственник 1-й линии.
2. Заболевание прослеживается, по крайней мере, в 2 поколениях.
3. По крайней мере, у 1 из родственников связанный с синдромом Линча рак диагностирован в возрасте до 50 лет.
4. Семейный аденоматозный полипоз исключен в случаях наличия колоректального рака.
5. Опухоли по возможности должны быть верифицированы.

Критерии Bethesda для тестирования на MSI (микросателлитную нестабильность)

1. Колоректальный рак у пациента младше 50 лет.
2. Наличие синхронного, метакронного колоректального рака для другого рака, который может быть связан с синдромом Линча, вне зависимости от возраста.
3. Колоректальный рак с выявленным при гистологическом исследовании MSI-H у пациента в возрасте до 60 лет.
4. Колоректальный рак у одного или более родственника 1-й линии с заболеванием, которое может быть связано с синдромом Линча, по крайней мере, 1 из случаев заболевания выявлен в возрасте до 50 лет.
5. Колоректальный рак у 2 или более родственников 1-й или 2-й линии с заболеваниями, которые могут быть связаны с синдромом Линча, вне зависимости от возраста.

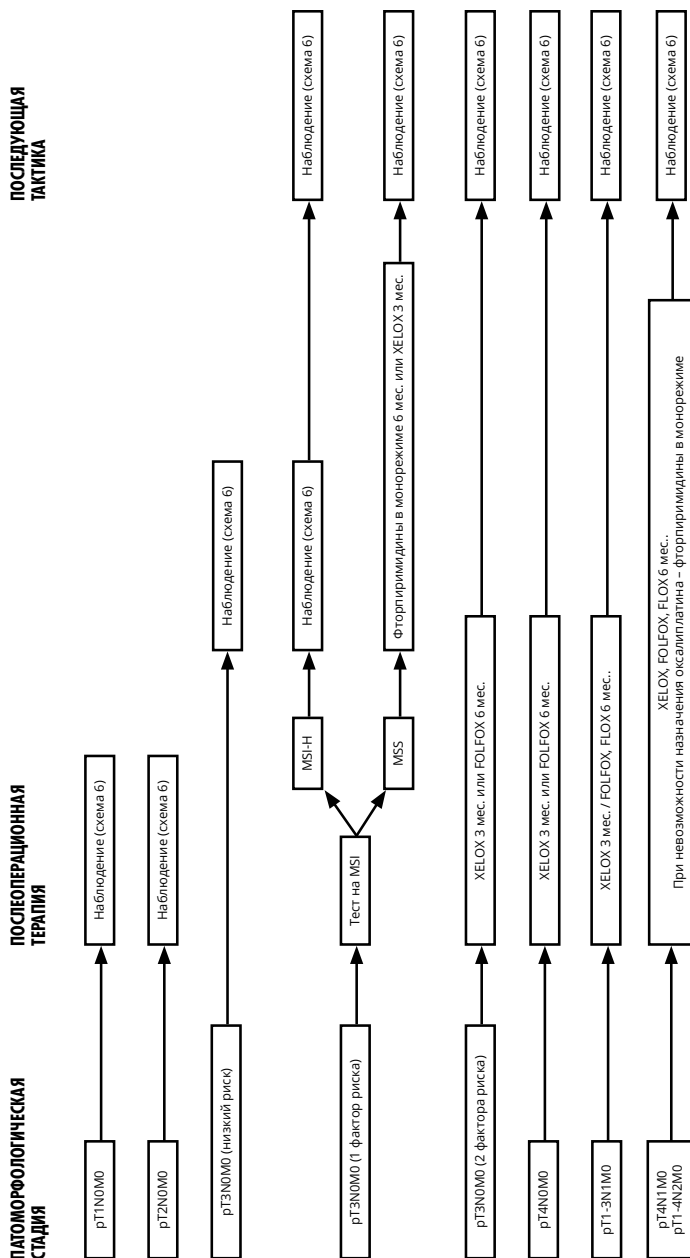
Приложение Б. План контрольных обследований пациента после завершения лечения

	Сроки контрольных обследований пациента после завершения лечения																	
	1 год						2 год						3 год					
	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.	Далее	
Методы исследования																		
Консультация врача-онколога (сбор жалоб + физикальный осмотр)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x
Онкомаркер РЭА	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	—	
УЗИ органов брюшной полости и малого таза		x		x		x		x		x		x		x		x		x
Рентгенография органов грудной клетки				x				x				x				x		x
КТ органов грудной и брюшной полости с в/в контрастированием				x				x								—		
Колоноскопия ¹				x												x	каждые 5 лет	

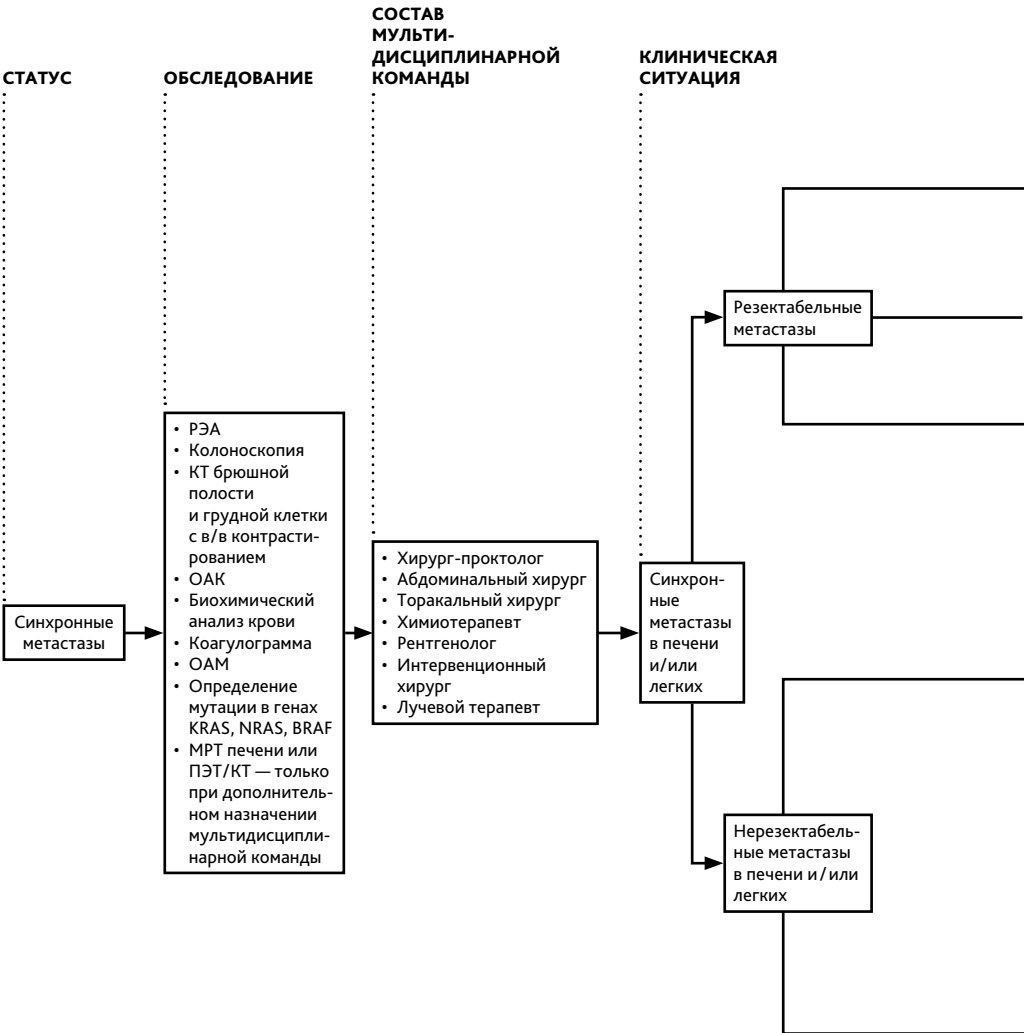
¹ При выявлении полипов выполняется ежегодно. Если до начала лечения колоноскопия не была выполнена по причине стенозирующей опухоли, ее производят в течение 3–6 мес. после резекции.

У пациентов с высоким риском рецидива перерыв между обследованиями может быть сокращен.

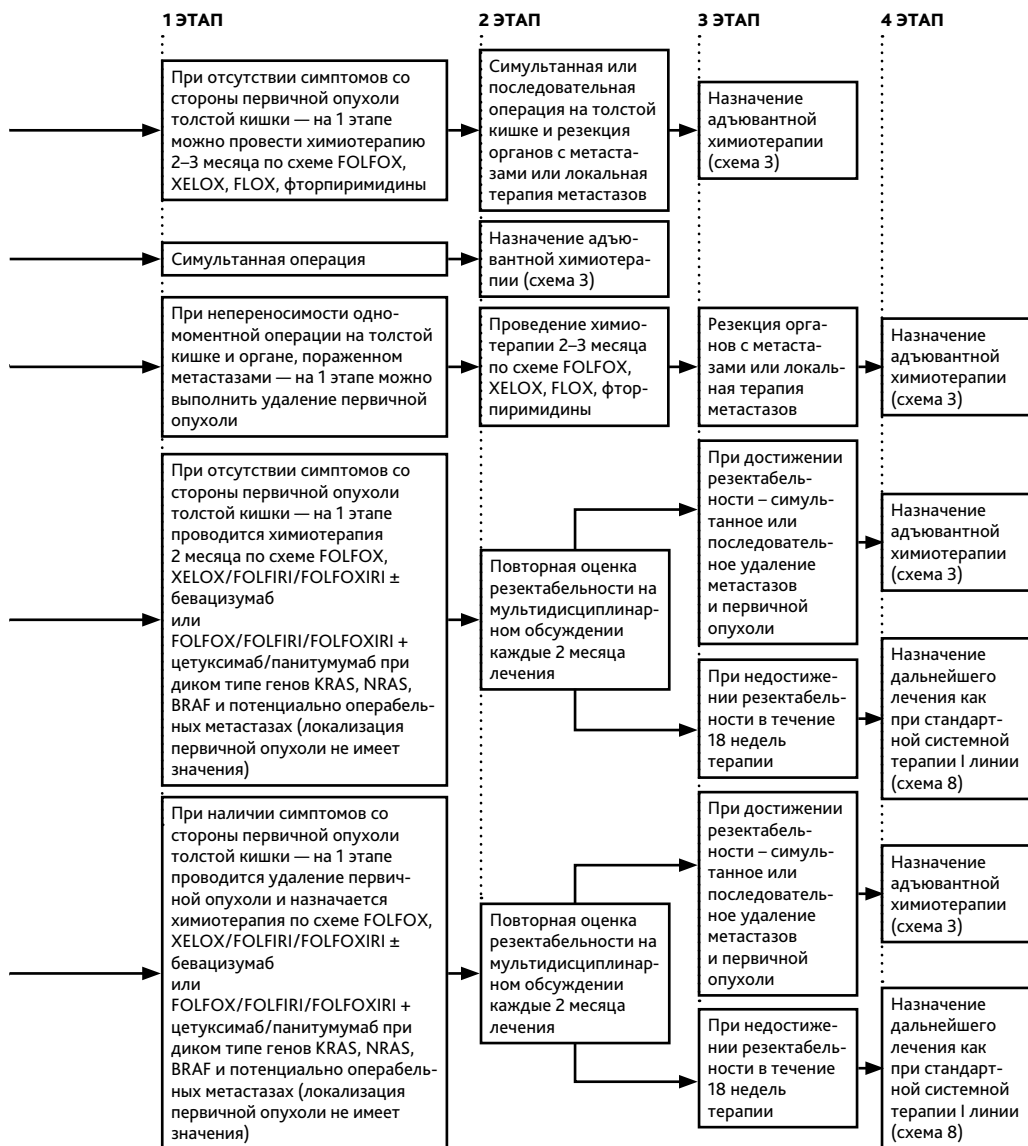
Приложение В. Алгоритмы ведения пациентов



Выбор адъювантной химиотерапии при раке прямой кишки I–III стадии, если предоперационная лучевая терапия ранее не проводилась (схема 1).



Тактика лечения при синхронных метастазах
рака прямой кишки (схема 2).





Выбор адъювантной терапии при резектабельных синхронных метастазах (схема 3).



Выбор адъювантной терапии при резектабельных метастазах (схема 4).

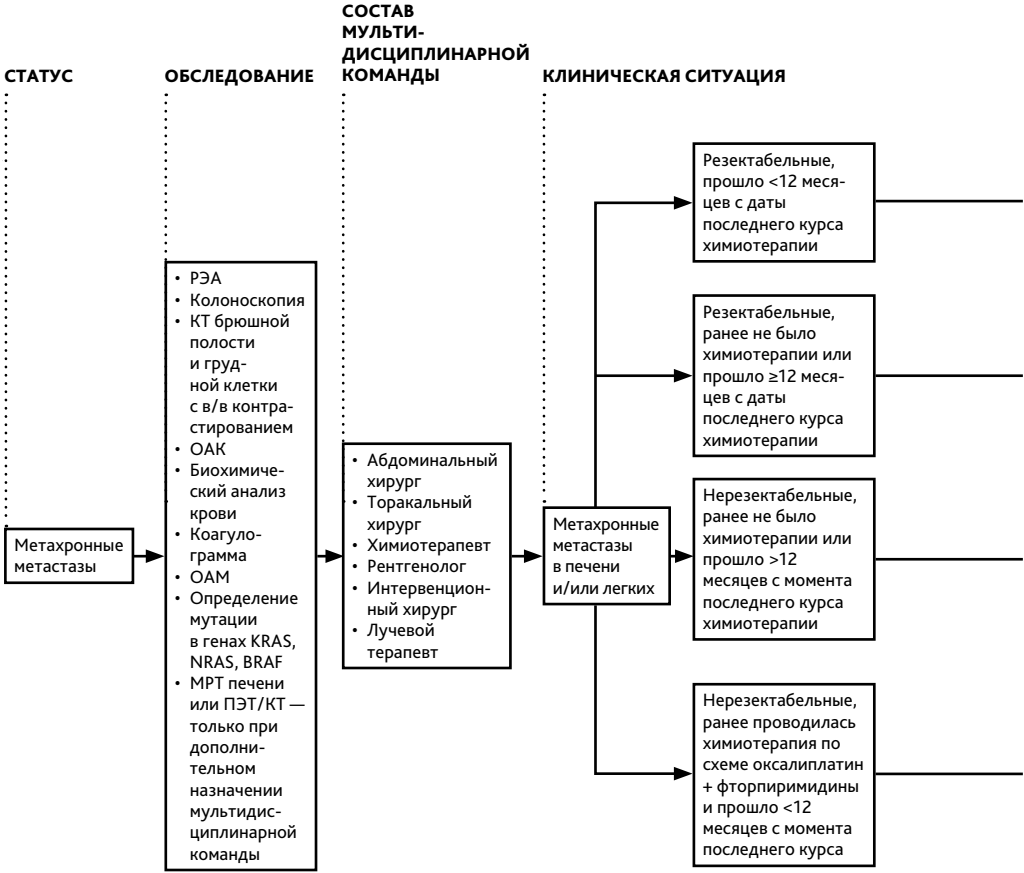


Тактика при подозрительных находках при наблюдения (схема 5).

Схема наблюдения за пациентами (схема 6)

Лечение	План обследования
Стадия I	Колоноскопия
Стадия II–III или после радикальной резекции органов с метастазами	Колоноскопия
	РЭА
	Сбор жалоб, анамнеза, физикальный осмотр
	КТ брюшной полости, грудной клетки, малого таза с в/в и пероральным контрастированием
Стадия IV	ПЭТ/КТ не рекомендуется
	Колоноскопия
	РЭА
	Сбор жалоб, анамнеза, физикальный осмотр
	УЗИ брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза
	КТ брюшной полости, грудной клетки, малого таза с в/в и пероральным контрастированием
	ПЭТ/КТ не рекомендуется

	Частота выполнения в 1-й год	Дальнейшее предоставление услуги
	1 раз	При аденомах — повторить через 1 год; при отсутствии аденом — повторить через 3 года; в дальнейшем при отсутствии патологии — 1 раз в 5 лет
	Если перед хирургическим лечением не удалось осмотреть все отделы ободочной кишки, необходимо провести полноценную колоноскопию в течение 3–6 мес. от даты операции	При аденомах — повторить через 1 год; при отсутствии аденом — повторить через 3 года; в дальнейшем при отсутствии патологии — 1 раз в 5 лет
	1 раз	При аденомах — повторить через 1 год; при отсутствии аденом — повторить через 3 года; в дальнейшем, при отсутствии патологии — 1 раз в 5 лет
	Если перед хирургическим лечением не удалось осмотреть все отделы ободочной кишки — провести полноценную колоноскопию в течение 3–6 мес. от даты операции	При аденомах — повторить через 1 год; при отсутствии аденом — повторить через 3 года; в дальнейшем, при отсутствии патологии — 1 раз в 5 лет
	1 раз в 3 мес.	1 раз в 3 мес. в течение 2-го года, затем — каждые 6 мес. на протяжении 3–5 лет наблюдения
	1 раз в 3 мес.	1 раз в 3 мес. в течение 2-го года, затем — каждые 6 мес. на протяжении 3–5 лет наблюдения
	1 раз в 6–12 мес.	1 раз в 6 мес. в течение 2-го года, затем — 1 раз в год в течение 3–5 лет
	1 раз	При аденомах — повторить через 1 год; при отсутствии аденом — повторить через 3 года; в дальнейшем, при отсутствии патологии — 1 раз в 5 лет
	Если перед хирургическим лечением не удалось осмотреть все отделы ободочной кишки, необходимо провести полноценную колоноскопию в течение 3–6 мес. от даты операции	При аденомах — повторить через 1 год; при отсутствии аденом — повторить через 3 года; в дальнейшем, при отсутствии патологии — 1 раз в 5 лет
	1 раз в 3 мес.	1 раз в 3 мес. на втором году, затем — каждые 6 мес. на протяжении 3–5 лет наблюдения
	1 раз в 3 мес.	1 раз в 3 мес. на втором году, затем — каждые 6 мес. на протяжении 3–5 лет наблюдения
	1 раз в 3 мес.	1 раз в 3 мес. на втором году, затем — каждые 6 мес. на протяжении 3–5 лет наблюдения
	1 раз в 6 мес.	1 раз в 6 мес. на втором году, затем — 1 раз в год на протяжении 3–5 лет наблюдения



Тактика лечения при метасхронных метастазах рака прямой кишки (схема 7).

1 ЭТАП

Резекция метастазов

Резекция метастазов

Лечение по схеме 2

Проводится химиотерапия 2 месяца по схеме FOLFIRI/ иринотекан ± бевацизумаб, афлиберцепт

FOLFIRI/иринотекан+ цетуксимаб/панитумумаб при диком типе генов KRAS, NRAS, BRAF и потенциально операбельных метастазах (локализация первичной опухоли не имеет значения), при MSI-H — пембролизумаб или комбинация ипилиумаба с ниволумабом

2 ЭТАП

Назначение
адъювантной
химиотерапии
(схема 4)

Назначение
адъювантной
химиотерапии
(схема 4)

Повторная оценка
резектабельности
на мультидисци-
плинарном
обсуждении
каждые 2 месяца
лечения

3 ЭТАП

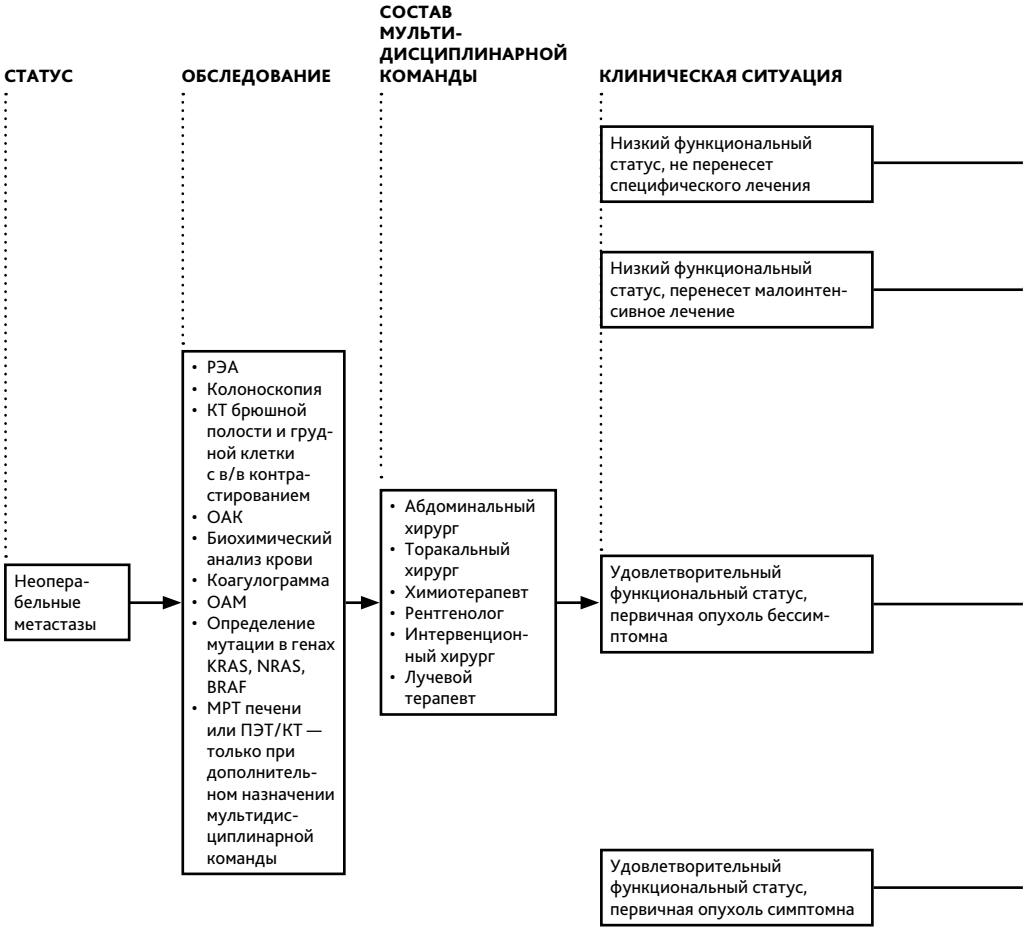
При достиже-
нии резекта-
бельности
в течение
18 недель
терапии

При недостиже-
нии резекта-
бельности
в течение
18 недель
терапии

4 ЭТАП

Назначение
адъювантной
химиотерапии
(схема 3)

Назначение
дальнейшего
лечения как
при стандарт-
ной системной
терапии I линии
(схема 8)



Тактика лечения при неоперабельных метастазах рака прямой кишки (схема 8).

1 ЭТАП

Симптоматическая терапия

Капецитабин ± бевацизумаб
Инфузии 5-фторурацила ± бевацизумаб
Цетуксимаб/панитумумаб при диком типе генов KRAS, NRAS, BRAF и локализации первичной опухоли в левых отделах ободочной кишки

При мутантном RAS/BRAF или правосторонней локализации первичной опухоли – FOLFOX, XELOX/FOLFIRI/XELIRI/FOLFOXIRI ± бевацизумаб

При диком типе генов KRAS, NRAS, BRAF и локализации первичной опухоли в левой половине ободочной кишки – FOLFOX/ FOLFIRI / FOLFOXIRI ± цетуксимаб/ панитумумаб (предпочтительно) или FOLFOX, XELOX/ FOLFIRI/ XELIRI/ FOLFOXIRI ± бевацизумаб при MSI-H — пембролизумаб или комбинация ипилимумаба с ниволумабом

При осложненном течении первичной опухоли — установка стента в просвет кишки при угрозе непроходимости или удаление первичной опухоли

2 ЭТАП

При улучшении функционального статуса рассмотреть возможность эскалации доз или перехода к стандартным режимам терапии

Оценка эффекта — каждые 2 месяца терапии, при выраженном эффекте и возникновении резектабельных метастазов — обсудить на мультидисциплинарном консилиуме возможности удаления метастазов

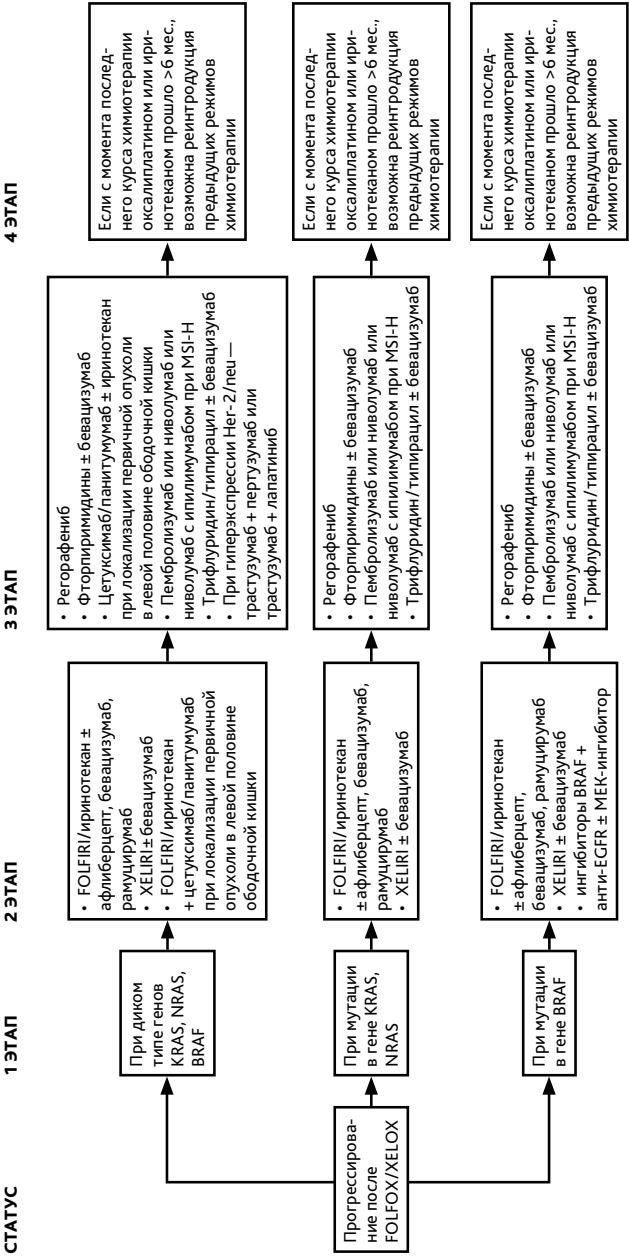
См. выше

3 ЭТАП

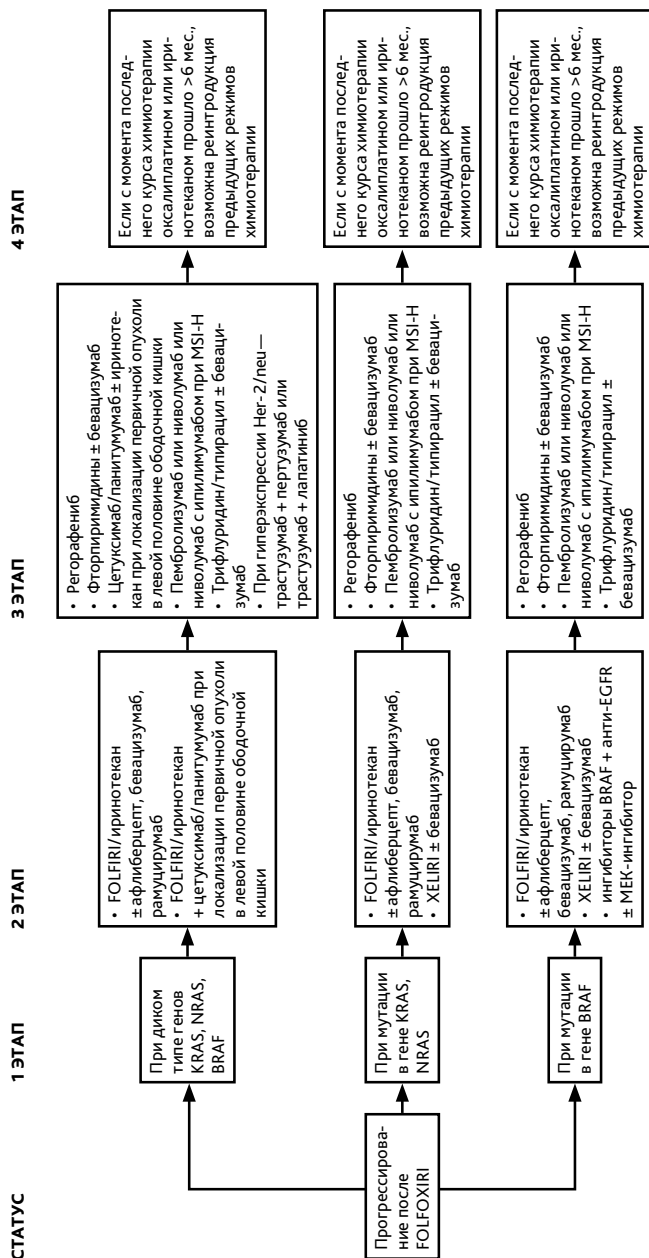
При отсутствии прогрессирования после 18 недель терапии — поддерживающая терапия фторпиримидинами в монорежиме ± бевацизумаб (при назначении в I линии) или цетуксимаб/панитумумаб в монорежиме или в сочетании с mDe Gramont (при назначении в I линии)

4 ЭТАП

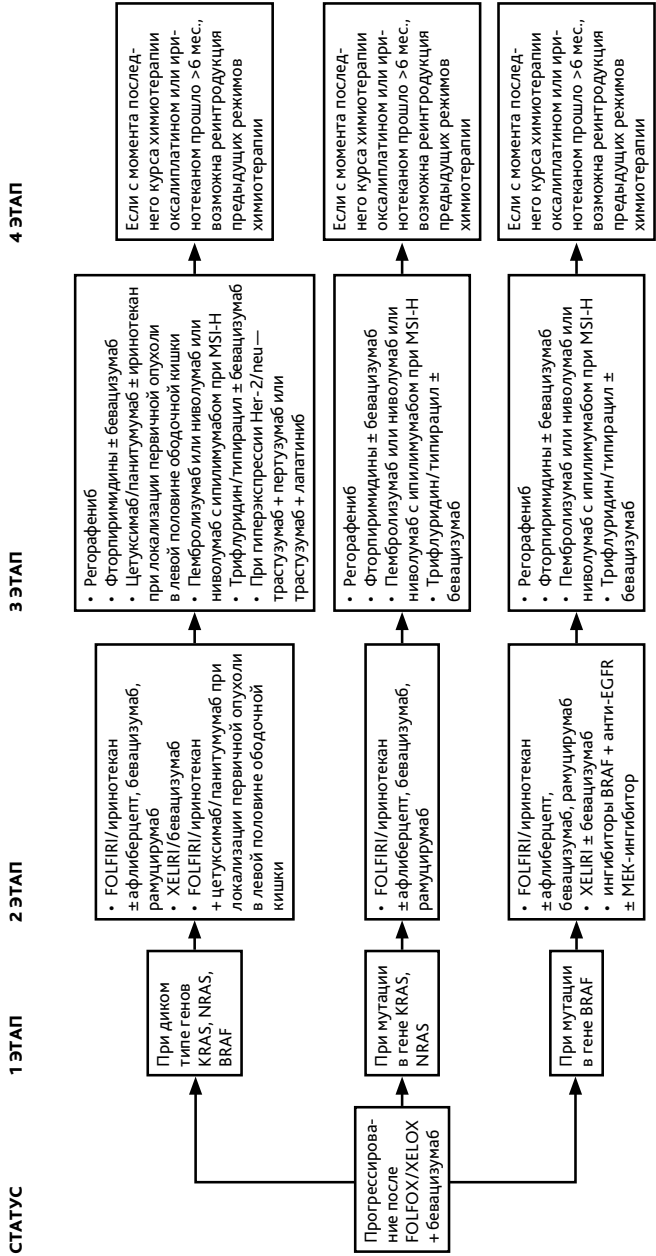
При прогрессировании — выбор II линии (схема 9)



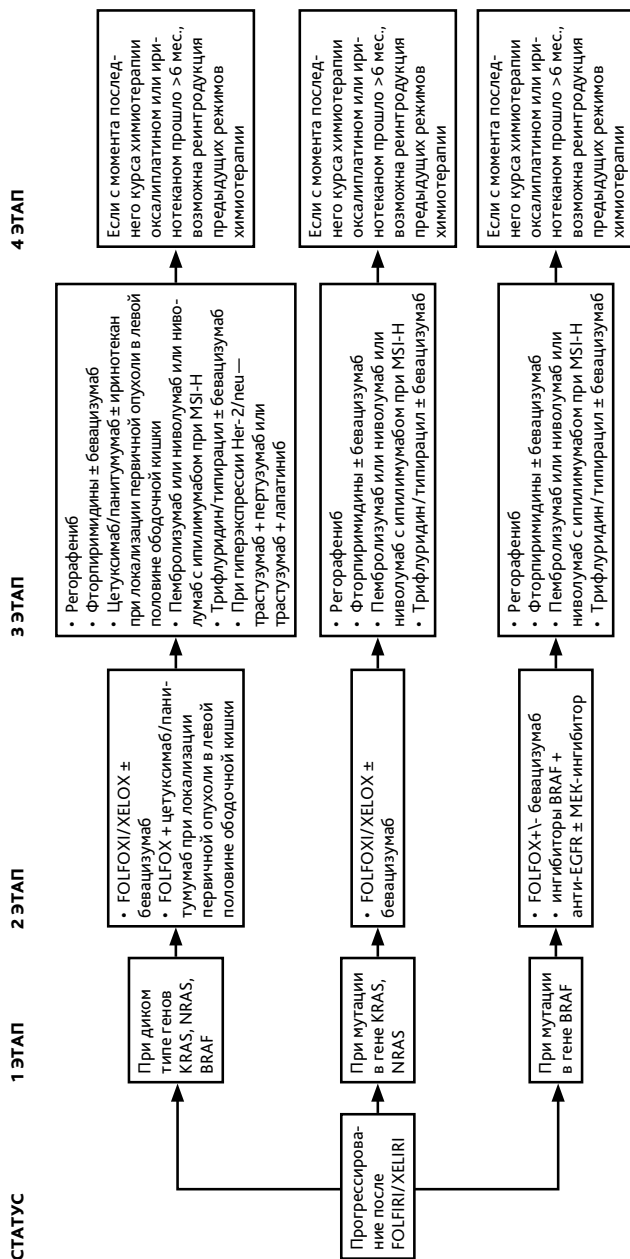
Выбор II и последующих линий терапии при неоперабельных метастазах рака прямой кишки (схема 9).



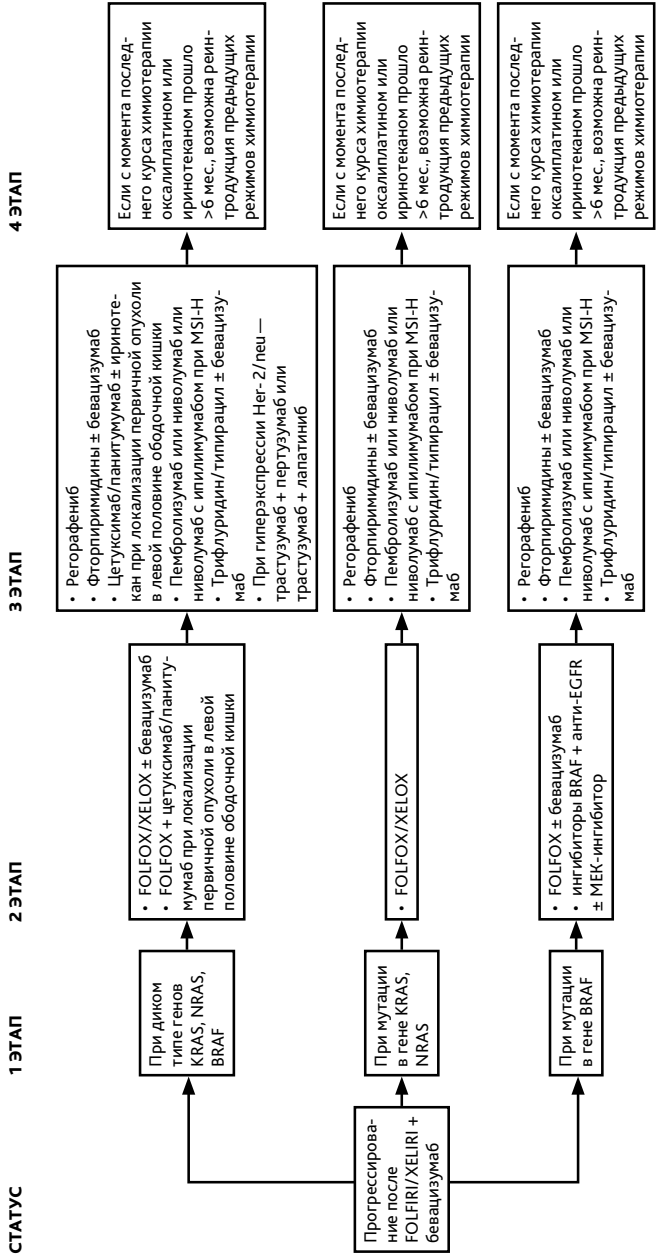
Выбор II и последующих линий терапии при неоперабельных метастазах рака прямой кишки (схема 9, продолжение).



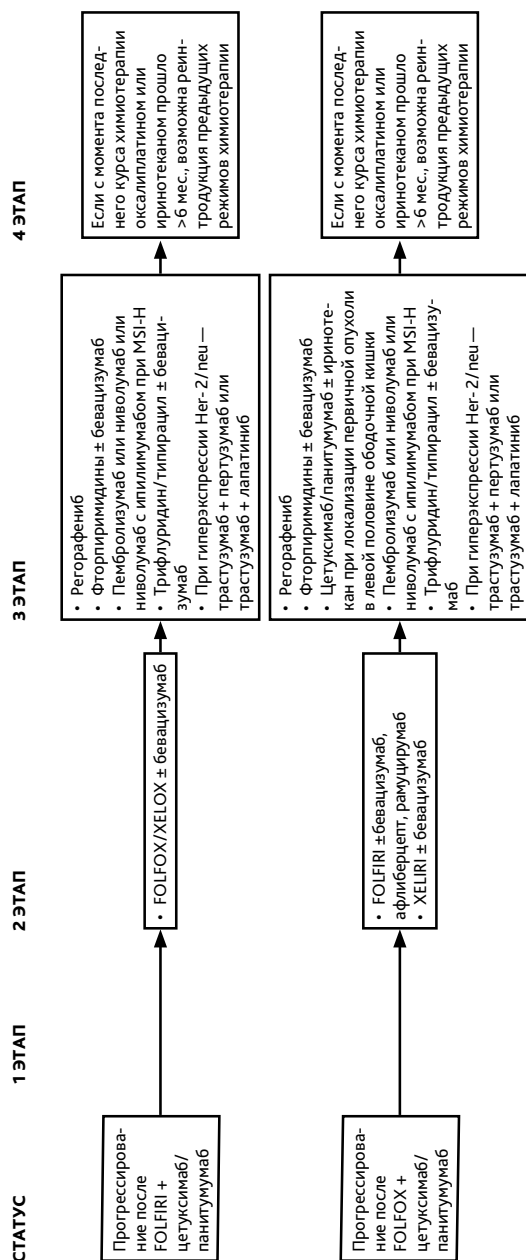
Выбор II и последующих линий терапии при неоперабельных метастазах рака прямой кишки (схема 9, продолжение).



Выбор II и последующих линий терапии при неоперабельных метастазах рака прямой кишки (схема 9, продолжение).



Выбор II и последующих линий терапии при неоперабельных метастазах рака прямой кишки (схема 9, продолжение).



Выбор II и последующих линий терапии при неоперабельных метастазах рака прямой кишки (схема 9, продолжение).

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-24

Цитирование: Гордеев С.С., Бесова Н.С., Глебовская В.В., Горбунова В.А., Мамедли З.З., Ткачев С.И. и соавт. Практические рекомендации по лечению рака анального канала и кожи периаанальной области. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11). 24

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ РАКА АНАЛЬНОГО КАНАЛА И КОЖИ ПЕРИАНАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ

Коллектив авторов: Гордеев С.С., Бесова Н.С., Глебовская В.В., Горбунова В.А., Мамедли З.З., Ткачев С.И., Федянин М.Ю., Черных М.В.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак, анальный канал, кожа периаанальной области, химиотерапия, химиолучевая терапия

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И СТАДИРОВАНИЕ

Стадирование рака анального канала и периаанальной кожи должно проводиться по системе TNM (8 редакция, 2017 г.) (табл. 1). Стадирование по параметрам Т и N (табл. 2) осуществляется на основании данных МРТ малого таза. Рак периаанальной кожи определяется как опухоль, располагающаяся в пределах 5 см от анодермальной линии.

Таблица 1. Характеристика параметров системы TNM для рака анального канала и периаанальной кожи

	7-я редакция TNM	8-я редакция TNM
Параметр Т–характеристика первичной опухоли		
Tx	Невозможно оценить первичную опухоль	Невозможно оценить первичную опухоль
T0	Первичная опухоль не определяется	
Tis	Рак <i>in situ</i>	Рак <i>in situ</i> , болезнь Боуэна или анальная интраэпителиальная неоплазия тяжёлой степени (HSIL/AIN 2–3)
T1	Опухоль ≤ 2 см в наибольшем измерении	Опухоль ≤ 2 см в наибольшем измерении
T2	Опухоль > 2 см, но ≤ 5 см в наибольшем измерении	Опухоль > 2 см, но ≤ 5 см в наибольшем измерении
T3	Опухоль > 5 см в наибольшем измерении	Опухоль > 5 см в наибольшем измерении
T4	Опухоль любого размера с инвазией в соседние органы (влагалище, уретра, мочевого пузырь и т. д.)	Опухоль любого размера с инвазией в соседние органы (влагалище, уретра, мочевого пузырь и т. д.)

	7-я редакция TNM	8-я редакция TNM
Параметр N–характеристика регионарных лимфоузлов: лимфоузлы мезоректума (аноректальные, сакральные), внутренние и наружные подвздошные (гипогастральные), паховые.		
Nx	Невозможно оценить состояние регионарных лимфатических узлов	Невозможно оценить состояние регионарных лимфатических узлов
N0	Отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах	Отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах
N1	Метастазы в параректальных лимфатических узлах	Метастазы в регионарных лимфатических узлах
• N1a		Метастазы в паховых, мезоректальных и/или внутренних подвздошных лимфоузлах
• N1b		Метастазы в наружных подвздошных лимфоузлах
• N1c		Метастазы в наружных подвздошных и паховых, мезоректальных и/или внутренних подвздошных лимфоузлах
N2	Метастазы во внутренних подвздошных и/или паховых лимфатических узлах с одной стороны	–
N3	Метастазы в параректальных и/или внутренних подвздошных и/или паховых лимфатических узлах с двух сторон	–
Параметр M–характеристика отдаленных метастазов		
Mx	Наличие отдаленных метастазов установить невозможно	
M0	Отсутствие отдаленных метастазов	
M1	Наличие отдаленных метастазов	

Таблица 2. Стадирование рака анального канала и перианальной кожи по системе TNM

Стадия		7-я редакция TNM			8-я редакция TNM		
		T	N	M	T	N	M
Стадия 0		Tis	N0	M0	Tis	N0	M0
Стадия I		T1	N0	M0	T1	N0	M0
Стадия IIA		T2,3	N0	M0	T2	N0	M0
Стадия IIB					T3	N0	M0
Стадия III	IIIA	T1–3	N1	M0	T1	N1	M0
		T4	N0	M0	T2	N1	M0
	IIIB	T1–4	N2–3	M0	T4	N0	M0
		T4	N1	M0			
	IIIC				T3	N1	M0
					T4	N1	M0
Стадия IV		T любое	N любое	M1	T любое	N любое	M1

2. ДИАГНОСТИКА

Диагноз рака анального канала основывается на данных осмотра, результатах инструментальных методов обследования и патоморфологическом заключении. Первичное обследование должно быть проведено до всех видов лечения и включает в себя:

- 1) биопсию опухоли с последующим морфологическим исследованием;
- 2) МРТ малого таза без в/в контрастирования (в/в контрастирование не повышает информативность МРТ малого таза при обследовании по поводу рака анального канала);
- 3) КТ органов брюшной полости с в/в контрастированием, при недоступности КТ — УЗИ органов брюшной полости;
- 4) КТ органов грудной клетки, при недоступности КТ — рентгенография органов грудной клетки;
- 5) сбор анамнеза и физикальный осмотр (включает осмотр кожи перианальной области, пальцевое ректальное исследование, пальпацию паховых лимфатических узлов; гинекологический осмотр);
- 6) пункцию паховых лимфатических узлов при подозрении на их метастатическое поражение;
- 7) ректоскопию или аноскопию (ректоскопия бывает технически невыполнима из-за размеров опухоли, выраженного болевого синдрома);
- 8) осмотр гинеколога, мазок с шейки матки с последующим цитологическим исследованием (у женщин для исключения синхронного поражения шейки матки, которое часто наблюдается при ВПЧ-ассоциированном раке анального канала);
- 9) онкомаркеры: SCC;
- 10) клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов;
- 11) биохимический анализ крови с исследованием показателей функции печени, почек;
- 12) лапароскопию при подозрении на диссеминацию опухоли по брюшине, если её выявление влияет на тактику лечения;
- 13) МРТ или КТ головного мозга с в/в контрастированием при подозрении на метастатическое поражение головного мозга;
- 14) ПЭТ/КТ при подозрении на наличие метастазов по данным КТ или МРТ в случаях, когда их подтверждение принципиально меняет тактику лечения;
- 15) биопсию метастазов под контролем УЗИ/КТ при подозрении на их наличие по данным КТ или МРТ в случаях, когда их подтверждение принципиально меняет тактику лечения;
- 16) ЭКГ;
- 17) остеосцинтиграфию при подозрении на метастатическое поражение костей скелета;
- 18) анализ на ВИЧ-инфекцию (при положительном результате — анализ для определения количества CD4 клеток).

3. ЛЕЧЕНИЕ

Лечение плоскоклеточного рака анального канала и кожи перианальной области проводится по схожим принципам. Для подавляющего большинства пациентов (за исключением прединвазивных и диссеминированных форм заболевания) основным и единственным методом является ХЛТ.

Лечение аденокарциномы анального канала проводится в соответствии с принципами лечения рака ниже-ампулярного отдела прямой кишки и рассматривается в соответствующем разделе рекомендаций.

3.1. Лечение локализованных форм

3.1.1. Хирургическое лечение

Хирургическое лечение имеет ограниченные показания и может применяться только в отдельных случаях.

1. Хирургическое лечение в объёме местного иссечения возможно только при прединвазивном раке анального канала cTisN0M0 и при раке перианальной кожи cTisT1N0M0 умеренной или высокой степени дифференцировки без инвазии сфинктерного аппарата. В отдельных случаях по решению мультидисциплинарной комиссии возможно хирургическое лечение рака перианальной кожи cT2N0M0 при высокой или умеренной степени дифференцировки опухоли.
2. Хирургическое лечение в объёме цилиндрической (экстралеваторной) брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки может быть выполнено в следующих случаях:
 - в случаях массивных жизнеугрожающих кровотечений, связанных с опухолевым процессом, не купирующихся консервативно (подобные осложнения не характерны для рака анального канала и встречаются крайне редко);
 - при наличии у пациента в анамнезе ЛТ области малого таза, после консультации лучевого терапевта о невозможности проведения повторного курса ЛТ и пересмотра топометрических карт предшествующей ЛТ (в ряде случаев проведение повторных курсов ЛТ может быть выполнено);
 - при наличии рецидива рака анального канала после ХЛТ.
С учетом локализации опухоли у больных плоскоклеточным раком анального канала необходимо выполнение только цилиндрической (экстралеваторной) брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки. Выполнение брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки без пересечения леваторов у основания не допускается.
3. Хирургическое лечение в объёме сигмостомии перед проведением ХЛТ показано пациентам со следующими осложнениями опухолевого процесса:
 - кишечная непроходимость на фоне опухолевого стеноза;
 - свищи (ректовагинальный, наружный кишечный и т. д.);
 - паратуморальные абсцессы (при наличии абсцесса должен быть рассмотрен вопрос о его дренировании до начала ХЛТ).

4. По решению мультидисциплинарной команды возможно хирургическое лечение по поводу олигометастатического заболевания.

3.1.2. Химиолучевая терапия

ХЛТ является основным методом лечения больных раком анального канала. При корректном проведении лечения у 80–90% пациентов можно ожидать полной регрессии опухоли. ХЛТ должна рассматриваться как основной метод лечения у всех больных неметастатическим плоскоклеточным раком анального канала.

Проведение ЛТ без ХТ возможно только при наличии объективных задокументированных противопоказаний к использованию всех химиопрепаратов, включённых в возможные схемы лечения.

У больных метастатическим раком анального канала возможно проведение ХЛТ с целью снижения симптомов и уменьшения риска осложнений со стороны первичной опухоли.

ЛТ проводится в РОД 1,8–2,0 Гр, СОД должна составлять от 40–44 Гр на зону регионарного метастазирования; на зону первичной опухоли — в пределах 48–58 Гр, но не менее 48 Гр для Т1-Т2 и не менее 54 Гр для Т3-Т4. СОД зависит от стадии заболевания. Перерывы в курсе ЛТ допустимы только при наличии задокументированных осложнений 3 степени и выше, которые не купируются на фоне консервативного лечения. Прерывание курса ЛТ без попытки лечения осложнений не допускается. В случае перерыва курс ЛТ должен быть возобновлён, как только степень проявления осложнений снизится до 2 и ниже. Увеличение времени перерыва может оказать выраженное негативное влияние на результаты лечения. Проведение курсов ЛТ с запланированным перерывом не допускается.

При отсутствии противопоказаний на фоне ЛТ следует проводить ХТ фторпиримидинами и митомидином. Альтернативные схемы допустимо использовать при наличии противопоказаний к использованию митомидина. Схемы ХТ приведены в табл. 3.

Таблица 3. Схемы ХТ для химиолучевой терапии рака анального канала и перианальной области

Режим	Препарат	Доза и дни введения
Нигро	Митомидин	10–12 мг/м ² (максимально 20 мг) в/в струйно в 1-й день
	Фторурацил	1000 мг/м ² /сут. в/в 24-часовая инфузия в 1-й, 2-й, 3-й, 4-й и 29-й, 30-й, 31-й, 32-й дни
Митомидин + капецитабин	Митомидин	10–12 мг/м ² (максимально 20 мг) в/в струйно или капельно в 1-й день
	Капецитабин	По 825 мг/м ² внутрь × 2 раза в сутки в дни облучения
Фторурацил + цисплатин	Цисплатин	60 мг/м ² в/в капельно на фоне пре- и постгидратации в 1-й и 29-й дни
	Фторурацил	1000 мг/м ² /сут. в/в 24-часовая инфузия в 1-й, 2-й, 3-й, 4-й и 29-й, 30-й, 31-й, 32-й дни

Принципы лучевой терапии

- дистанционная ЛТ проводится ежедневно фотонами 6–18 МэВ;
- оптимальным методом является трёхмерная конформная ЛТ (3DCRT), или модулированная по интенсивности ЛТ (IMRT);
- предлучевая топометрическая подготовка включает в себя выполнение КТ и МРТ исследований, давность которых к моменту начала лечения не должна превышать 30 дней; на основании представленных данных формируется план облучения;
- объем облучения включает в себя первичную опухоль и регионарные лимфоузлы; облучение зоны регионарного метастазирования должно включать параректальные, obturatorные, нижние брыжеечные, внутренние и наружные подвздошные, паховые лимфоузлы;
- верхняя граница поля облучения локализуется на уровне L5-S1 позвонков;
- нижняя граница поля облучения — 2,5 см ниже дистального края первичной опухоли;
- на первом этапе проводится ЛТ в РОД 2 Гр до СОД 40–46 Гр на первичную опухоль и зоны регионарного метастазирования;
- на втором этапе проводится локальное облучение, т. е. «буст» на зону исходно определявшихся очагов заболевания. «Буст» проводится в РОД 2 Гр, СОД зависит от исходной распространённости заболевания (СОД 48–52 Гр при T1-T2, СОД 54–60 Гр при T3-T4);
- дистанционная ЛТ начинается с объемного 3D планирования и выполняется по технологии конформной ЛТ (3DCRT) или ее усовершенствованных вариантов: IMRT, объемно-модулированная радиотерапия (VMAT). Точность воспроизведения условий ЛТ контролируется с помощью системы портальной визуализации в мегавольтном пучке линейного ускорителя электронов OBI (on board imager) и использования конического килвольтного пучка рентгеновского излучения (CBCT);
- при технической доступности возможно проведение курса ЛТ с применением протонов/тяжелых ионов энергией облучения 250 МэВ.

По решению мультидисциплинарной команды допустимо использование стереотаксического лучевого воздействия при лечении олигометастатического заболевания.

3.1.3. Химиолучевая терапия у пациентов с ВИЧ-инфекцией

Пациентам с ВИЧ-инфекцией лечение проводится без корректировки доз препаратов на фоне адекватной противовирусной терапии при уровне CD4>200. У пациентов с CD4<200 дозы химиопрепаратов и СОД ЛТ должны определяться индивидуально по решению мультидисциплинарной команды.

3.2. Лечение диссеминированных форм: плоскоклеточный рак
анального канала и периаанальной кожи Т_{любое} N_{любое} M1

3.2.1. Лекарственное лечение является основным методом лечения
диссеминированных и метастатических форм

3.2.1.1. Химиотерапия 1 линии

ХТ является основным методом лечения только у больных диссеминированным раком
анального канала. В первой линии ХТ рекомендуется использование комбинации карбопла-
тина и паклитаксела (табл. 4). Лечение проводят до прогрессирования или непереносимой
токсичности.

Таблица 4. Схемы лекарственной терапии рака анального канала и периаанальной области

Режим	Препарат	Разовая доза	Путь введения	Дни введения	Периодичность лечения
1-я линия					
Карбоплатин + паклитаксел	Карбоплатин	AUC 5	В/в	1	Каждые 3 нед.
	Паклитаксел	175 мг/м ²	В/в	1	
	Карбоплатин	AUC 5	В/в	1	Каждые 4 нед.
	Паклитаксел	80 мг/м ²	В/в	1, 8, 15	
2-я и последующие линии					
Фторурацил + цисплатин	Цисплатин	60 мг/м ²	в/в	2	Каждые 3 нед.
	Фторурацил	1000 мг/м ² /сут.	В/в 24-часовая инфузия	1, 2, 3, 4	
FOLFCIS	Цисплатин	40 мг/м ²	В/в	1	Каждые 2 нед.
	Кальция фолинат	400 мг/м ²	В/в	1	
	Фторурацил	400 мг/м ²	В/в струйно	1	
		2000 мг/м ²	В/в инфузия 46–48 часов	1	
mDCF	Цисплатин	40 мг/м ²	В/в	1	Каждые 2 нед.
	Доцетаксел	40 мг/м ²	В/в	1	
	Фторурацил	2000 мг/м ²	В/в инфузия 46–48 часов	1	
Пембролизумаб		200 мг	В/в инфузия в течение 30 мин.	1	Каждые 3 нед.
		400 мг		1	Каждые 6 нед.
Ниволумаб		240 мг	В/в инфузия в течение 120 мин.	1	Каждые 2 нед.
		480 мг		1	Каждые 4 нед.

3.2.1.2. Лекарственная терапия 2-й линии

Рекомендуется использование комбинации фторурацила и цисплатина (предпочтительно), либо лечение по схеме mDCF (табл. 4).

При повышенном уровне экспрессии PDL в опухоли (CPS >1) рекомендуется назначение пембролизумаба в одном из режимов: по 200 мг 1 раз в 3 нед. или по 400 мг 1 раз в 6 нед. или ниволумаба 240 мг 1 раз в 2 нед. или 480 мг 1 раз в 4 нед.

3.2.1.2. Лекарственная терапия 3-й и последующих линий

После прогрессирования процесса на 2-й линии лечения пациентам в удовлетворительном общем состоянии возможно проведение третьей и последующих линий лечения. Конкретные рекомендации в отношении характера лекарственной терапии 3-й и последующих линий отсутствуют. Выбор терапии осуществляется по усмотрению врача. Применяют препараты, не использованные в терапии 1-й линии, как в монорежиме, так и в комбинациях: производные платины, иринотекан, гемцитабин, таксаны, капецитабин или 5-фторурацил в виде суточных инфузий, из препаратов таргетной терапии — цетуксимаб, панитумумаб (учитывая редкость KRAS мутаций при плоскоклеточном раке анального канала). В 3-й и последующих линиях ХТ возможно применение анти-PD-1 антител: ниволумаба по 240 мг или 3 мг/кг 1 раз в 2 нед. или по 480 мг 1 раз в 4 нед.; при PD-L1 позитивных опухолях (CPS $\geq$ 1%) — пембролизумаба по 200 мг 1 раз в 3 нед. или по 400 мг 1 раз в 6 нед. В Российской Федерации применение анти-PD-1 ингибиторов по данному показанию не зарегистрировано.

4. НАБЛЮДЕНИЕ

4.1. Оценка эффекта химиолучевой терапии

Первое контрольное обследование и МРТ малого таза должно быть выполнено через 12 нед. после завершения ХЛТ. Вне зависимости от результатов обследования наблюдение продолжается до 26 нед. после завершения ХЛТ. Решение о необходимости операции должно приниматься не раньше 26 нед. после завершения ХЛТ. Критериями рецидива/продолженного роста рака анального канала являются:

- морфологическая верификация остаточной опухоли через 26 нед. после завершения ХЛТ или
- рост остаточной опухоли при проведении двух последовательных МРТ малого таза (например, рост остаточной опухоли по данным МРТ через 26 нед. после завершения ХЛТ по сравнению с данными МРТ через 12 нед. после завершения ХЛТ) или
- сочетание данных 2 и более диагностических методов (МРТ малого таза, ПЭТ/КТ, рост онкомаркера SCC, эндоректального УЗИ) + решение мультидисциплинарного консилиума о наличии остаточной опухоли.

При соблюдении всех описанных выше условий и постановке диагноза рецидива/продолженного роста рака анального канала показано хирургическое лечение в объёме цилиндрической (экстралеваторной) брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки.

4.2. Принятие решения о проведении хирургического лечения в срок до 26 недель

В следующих клинических ситуациях возможно принятие решения о проведении хирургического лечения в срок до 26 нед. с момента завершения ХЛТ (но не ранее 12 нед. с момента её завершения):

- при наличии полной анальной инконтиненции;
- если ЛТ была ранее проведена со значительными нарушениями клинических рекомендаций и имеются данные 2 и более диагностических методов (МРТ малого таза, ПЭТ/КТ, рост онкомаркера SCC, эндоректального УЗИ) + решение мультидисциплинарного консилиума) о наличии остаточной опухоли;
- при наличии признаков остаточной опухоли через 12 нед. после завершения ХЛТ повторное обследование может быть назначено ранее 26 нед., но с интервалом не менее 4 нед. При выявлении отрицательной динамики (рост остаточной опухоли по данным МРТ либо отсутствие регрессии опухоли по данным МРТ в сочетании с морфологической верификацией опухоли) показано проведение хирургического лечения в объёме экстралеваторной экстирпации прямой кишки.

4.2. Наблюдение за пациентами после радикального лечения

Обследование:

- пальцевое исследование прямой кишки;
- аноскопия;
- пальпация паховых областей;
- гинекологический осмотр для женщин +цитологический мазок;
- УЗИ печени, малого таза, паховых лимфоузлов;
- МРТ малого таза;
- КТ органов грудной клетки (предпочтительно) либо рентгенография органов грудной клетки;
- маркёр SCC;
- КТ органов брюшной полости с в/в контрастированием.

Наблюдение за больным является пожизненным. Обязательное обследование выполняется каждые 3 мес. в течение первых 2 лет после завершения ХЛТ, каждые 6 мес.— в течение 3-го года наблюдения и далее — ежегодно. Исключение составляет КТ органов грудной клетки, КТ органов брюшной полости с в/в контрастированием, цитологический мазок шейки матки, которые выполняются ежегодно. Дополнительное обследование назначается по показаниям, в зависимости от результатов основного обследования.

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-25

Цитирование: Бредер В.В., Балахнин П.В., Виршке Э.Р., Косырев В.Ю., Ледин Е.В., Петкау В.В. Практические рекомендации по лекарственному лечению больных гепатоцеллюлярным раком. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11). 25

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫМ РАКОМ

Коллектив авторов: Бредер В.В., Балахнин П.В., Виршке Э.Р., Косырев В.Ю., Ледин Е.В., Петкау В.В.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, фиброламеллярная карцинома, цирроз печени, BCLC, TAXЭ, PЧА, абляция, иммунотерапия, атезолизумаб, бевацизумаб, сорафениб, регорафениб, ленватиниб, кабозантиниб, рамуцирумаб, ниволумаб, ипилимумаб, гепатит С, гепатит В, HCV, HBV, АФП.

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) — наиболее распространённая (около 85% случаев) злокачественная опухоль печени. Существенно реже встречаются холангиокарциномы — опухоли из эпителия внутрипеченочных желчных протоков, смешанные гепатохолангиокарциномы, а также фиброламеллярная карцинома (ФЛК), которая, несмотря на иную молекулярно-генетическую структуру, классифицируется как вариант ГЦР. Описаны случаи синхронного и метахронного печеночно-клеточного и холангиоцеллюлярного рака.

ГЦР в большинстве случаев развивается на фоне хронических вирусных гепатитов В и/или С, цирроза печени любой этиологии, а также при некоторых наследственных заболеваниях (гемохроматоз, дефицит α 1-антитрипсина, тирозинемия). Менее чем в 10% случаев ГЦР развивается в здоровой печени. Фиброламеллярная карцинома чаще всего выявляется у молодых пациентов, в т. ч. у подростков и не имеет известных факторов риска.

Заболевание, как правило, характеризуется длительным периодом внутрипеченочного роста, частым мультифокальным опухолевым поражением, что затрудняет раннюю диагностику на фоне диспластических и регенераторных узлов, наблюдаемых при циррозе печени. На рис. 1 схематично отражен наиболее частый вариант прогрессии ГЦР и возможное лечение.

Клиническая картина, как правило, имеет скрытый характер, не имеет специфических симптомов. Симптомокомплекс при ГЦР определяется фоновым заболеванием печени, циррозом, его осложнениями и осложнениями опухолевого процесса. Паранеопластические синдромы встречаются у небольшой части пациентов и проявляются гипогликемией, эритроцитозом, гиперкальциемией.

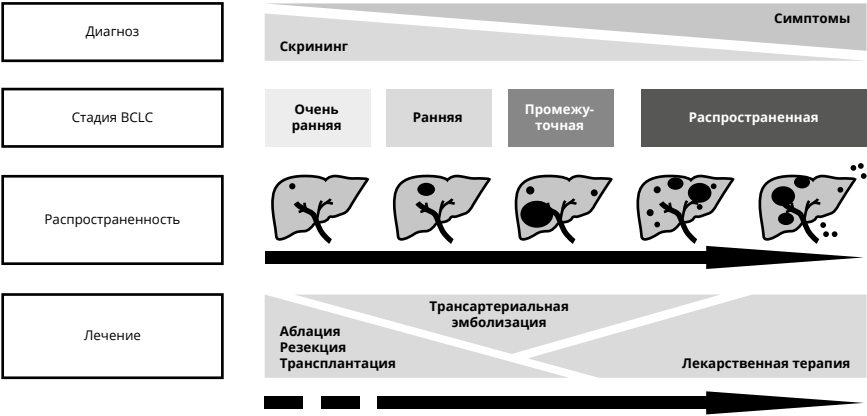


Рисунок 1. Клиническое течение ГЦР и варианты лечения.

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Для стадирования ГЦР применяются 8-я редакция классификации по системе TNM Международного противоракового союза AJCC/UICC, которая имеет практическое значение для операбельных случаев заболевания и классификация BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer или Барселонская система стадирования ГЦР).

1.1. Классификация TNM/AJCC (8 пересмотр, 2017 г.)

- Tx — оценить первичную опухоль невозможно
- T0 — признаков первичной опухоли нет
- T1a — одиночная опухоль <2 см в наибольшем измерении, с сосудистой инвазией или без нее
- T1b — одиночная опухоль >2 см в наибольшем измерении, без сосудистой инвазии
- T2 — одиночная опухоль с сосудистой инвазией >2 см или множественные опухоли не более 5 см в наибольшем измерении
- T3 — множественные опухоли, в том числе одна опухоль >5 см в наибольшем измерении
- T4 — одиночная или множественные опухоли любого размера с прорастанием в крупную ветвь воротной вены либо в печеночную вену, либо прорастание в соседние органы, включая диафрагму (кроме желчного пузыря), или прорастание в висцеральную брюшину
- N — регионарные лимфатические узлы. Регионарными лимфатическими узлами являются лимфатические узлы ворот печени (расположенные в печеночно-двенадцатиперстной связке)
- Nx — недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов
- N0 — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов
- N1 — имеется поражение регионарных лимфатических узлов метастазами

Mx — недостаточно данных для определения отдаленных метастазов

M0 — отдаленных метастазов нет

M1 — имеются отдаленные метастазы.

pTNM — патогистологическая классификация.

Требования к определению категорий pT, pN, pM соответствуют требованиям к определению категорий T, N, M.

G — гистопатологическая дифференцировка:

Gx — степень дифференцировки не может быть установлена

G1 — высокая степень дифференцировки

G2 — средняя степень дифференцировки

G3 — низкая степень дифференцировки

G4 — недифференцированные опухоли.

Таблица 1. Группировка по стадиям ГЦР (AJCC)

Стадия	T	N	M
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T4	N0	M0
IVA	Любое значение T	N1	M0
IVB	Любое значение T	Любое значение N	M1

1.2. Барселонская система стадирования

BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) — наиболее часто используемая и распространенная классификация ГЦР учитывает распространенность опухолевого процесса, функциональное состояние печени, объективное состояния больного и предполагаемую эффективность лечения (рис. 2). Выделяют пять стадий болезни: от стадии 0 — очень ранней и A — ранней до стадии D — терминальной. Стадия BCLC, равно как прогноз заболевания и тактика лечения, может меняться при прогрессировании заболевания, либо эффективном лечении. Следует отметить прогностическую значимость классификации для ГЦР безотносительно наличия/отсутствия цирроза печени. Важная особенность этой классификации в том, что в ней предложен алгоритм лечения в зависимости от стадии заболевания. В последней редакции этой классификации (2018 г.) вместо класса цирроза по Child–Pugh используется термин «сохранная функция печени», что может укладываться в нарушение функций печени, описываемых в пределах Child–Pugh A–B < 8 баллов. С учетом высокой прогностической значимости классификации BCLC настоятельно рекомендуется ее использование как при локализованном, так и распространенном опухолевом процессе.

Очень ранняя (BCLC 0) — солитарная опухоль менее 2 см в диаметре.

Ранняя стадия или BCLC A — это солитарная опухоль печени любого размера или не более 3 узлов максимальным размером до 3 см, не распространяющаяся на магистральные сосуды печени и соседние анатомические структуры при отсутствии опухолеспецифических жалоб, удовлетворительном объективном состоянии (ECOG=0) и сохранной функции печени.

Промежуточная стадия или BCLC B — это случаи изолированного бессимптомного множественного опухолевого поражения печени без макрососудистой инвазии, у больных в удовлетворительном состоянии (ECOG = 0) при сохранной функции печени.

Распространенная стадия или BCLC C — симптомный ГЦР, ухудшающий объективное состояние (ECOG=1–2), с опухолью любого размера в сочетании или без инвазии магистральных печеночных сосудов и/или внепеченочным распространением и при сохранной функции печени.

Терминальная стадия или BCLC D — случаи заболевания с неудовлетворительным объективным состоянием (опухоль/цирроз), декомпенсированной функцией печени (Child–Pugh B/C ≥ 8 баллов). Иногда, при выявлении малой опухоли (солитарная < 5 см или не более 3 опухолей размером наибольшей < 3 см, т. н. «миланские критерии») возможна ортотопическая трансплантация печени).

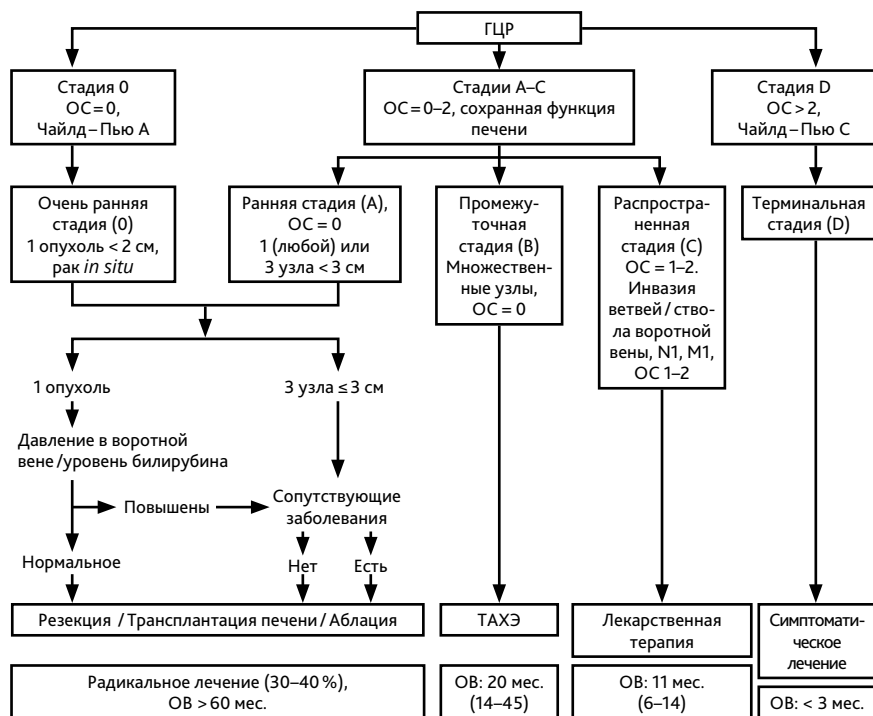


Рис. 2. BCLC или Барселонская система стадирования гепатоцеллюлярного рака.

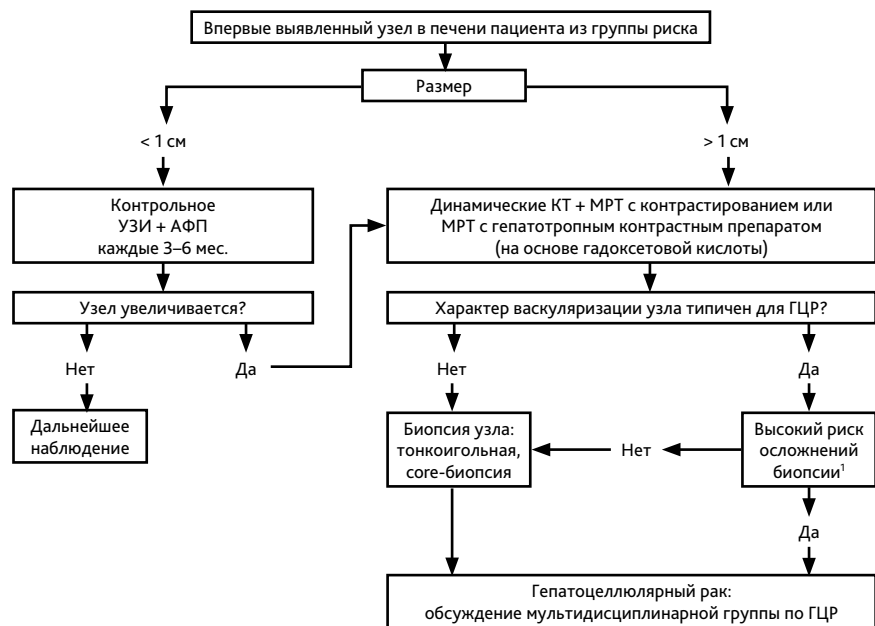
2. ДИАГНОСТИКА

Диагноз ГЦР устанавливается на основании патогномичных клинико-рентгенологических данных, результатов патолого-анатомического исследования биопсийного или операционного материала, лабораторных исследований, направленных на оценку функции печени, и инструментального обследования распространенности опухолевого процесса и выраженности сопутствующих заболеваний.

Чаще всего ГЦР развивается на фоне хронического заболевания печени — цирроза печени, вирусного гепатита, стеатогепатита — которое, как и опухолевый процесс, может проявляться специфическими симптомами, нуждаться в специфической терапии, конкурентно влиять на качество жизни и ухудшать выживаемость. В рамках мультидисциплинарной оценки состояния пациента необходимо оценить функциональные резервы печени, причину и выраженность фоновой патологии печени, распространенность опухолевого процесса.

В группу риска развития ГЦР входят больные циррозом печени любой этиологии, носители вируса гепатита В, с семейным анамнезом ГЦР (для азиатов — мужчин старше 40 лет и женщин старше 50 лет); для них целесообразно регулярное (каждые 6 месяцев) УЗИ печени и одновременное определение уровня АФП. Уровень онкомаркера считается позитивным при АФП > 100 нг/мл или увеличении его уровня на 7 нг/мл/мес. по результатам трехкратного ежемесячного измерения. При повышенном уровне АФП у пациента из группы риска развития ГЦР должны быть выполнены мультифазная контрастная КТ и контрастная МРТ печени и брюшной полости независимо от результатов УЗИ печени. Следует помнить, что только примерно в 20% случаях уровень маркера значительно повышен (более чем 400 нг/мл), а почти в половине случаев концентрация маркера не превышает 20 нг/мл. Уровень АФП может повышаться при хронических заболеваниях печени, например, при острых и хронических вирусных гепатитах, при других онкологических заболеваниях (гепатоидный рак желудка, герминогенные опухоли и т. д.), беременности. При выявленной очаговой патологии в печени нормальный или слегка повышенный уровень АФП не влияют на дальнейший диагностический поиск.

При отсутствии опухолевых образований в печени пациента из группы риска рекомендуется повторное обследование каждые 3–6 месяцев (УЗИ и/или контрастное КТ/МРТ, АФП). Алгоритм обследования зависит от размеров образования в печени, наличия/отсутствия цирроза (рис. 3). Поскольку риск развития ГЦР коррелирует с длительностью существования и выраженностью цирроза печени при длительном наблюдении за пациентами из группы риска, циррозе печени с признаками портальной гипертензии следует отдавать предпочтение КТ и МРТ с контрастированием.



¹ Диагноз ГЦР считается обоснованным без морфологической верификации, если в цирротически измененной печени динамическая контрастная КТ и МРТ выявляют типичную для ГЦР васкуляризацию опухоли).

Рисунок 3. Диагностический алгоритм для пациента из группы риска при подозрении на ГЦР.

Обследование направлено на уточнение распространенности опухолевого процесса, выраженности фоновой патологии печени и ее осложнений, объема и возможности проведения оптимального противоопухолевого лечения с учетом объективного состояния пациента и сопутствующей патологии. При наличии абсолютных противопоказаний к противоопухолевому лечению объем обследования определяется целями симптоматической терапии.

- Сбор жалоб и анамнеза, уточнение наличия факторов риска развития ГЦР
- Осмотр врачевный, определение объективного статуса пациента по шкале ECOG.
- Лабораторная диагностика: клинический (+тромбоциты) и биохимический (+альбумин, электролиты) анализы крови, АФП, коагулограмма (протромбиновое время, МНО), общий анализ мочи.
- Панель вирусных гепатитов.
 - Определение поверхностного антигена к вирусу гепатита В (HBsAg)
 - При HBsAg+: определение HBeAg, HBeAb и количественное определение ДНК HBV, консультация гепатолога для решения вопроса о противовирусной терапии.

- Определение антител к ядерному антигену гепатита В (HBcAb) IgG
- Определение антител к гепатиту С (HCV), при положительном значении — определение количества РНК в плазме, определение генотипа и консультация гастроэнтеролога.
- Оценка функционального статуса печени по классификации Child–Pugh (CP). Каждый признак в зависимости от выраженности оценивается в баллах от 1 до 3 (табл. 2). Сумма баллов 5–6, 7–9 и 10–15 классифицируются как CP класса А, В и С соответственно. Применение инструментов — калькуляторов объективной оценки функции печени, таких как ALBI или PALBI — возможно после валидации в крупных клинических исследованиях.

Таблица 2. Балльная система оценки функции печени Child–Pugh

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
Увеличение протромбинового времени, сек. (выше N=12–16 сек.) или МНО	+1–4 сек < 1,7	+ 4–6 сек. 1,7–2,3	> + 6 сек. > 2,3
Билирубин общий	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)

- Определение фоновой патологии печени (при наличии — оценка степени выраженности и прогноза для жизни);
 - при циррозе и вирусных гепатитах: консультация гастроэнтеролога для уточняющей диагностики возможных осложнений гепатитов и цирроза, прогноза течения и подбора противовирусной/сопроводительной терапии.
- УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства
 - УЗИ печени с контрастированием — высокоинформативный метод уточняющей диагностики раннего ГЦР в цирротической печени в условиях высокоспециализированного центра; обязательна оценка состоятельности кровотока в бассейне воротной вены.
- КТ, 4-фазная (нативная, артериальная, венозная и отсроченная венозная фазы) и/или динамическая МРТ органов брюшной полости с в/в контрастированием.
 - Диагноз ГЦР считается обоснованным без морфологической верификации, если в цирротически измененной печени динамическая контрастная КТ и МРТ выявляют типичную для ГЦР васкуляризацию в опухоли. МРТ выполняется с гепатоспецифическим контрастным препаратом гадоксетовой кислоты для выявления раннего ГЦР (до 2,0 см) у пациентов с сопутствующим циррозом печени любой этиологии. Диагностика раннего ГЦР и своевременно начатое лечение имеют решающее

значение для улучшения прогноза и качества жизни пациентов, повышая долгосрочную выживаемость. Особенности накопления и вымывания контрастного препарата из опухолевых тканей в артериальную, венозную и отсроченные фазы при использовании экстрацеллюлярных магнитно-резонансных контрастных препаратов в ряде случаев не позволяют выявлять и корректно дифференцировать новообразования, в том числе малых размеров. Гиперинтенсивность печеночной паренхимы в гепатоспецифическую фазу позволяет отчетливо визуализировать гипоинтенсивные очаги малых размеров и, с учетом особенностей их контрастирования в предыдущие фазы исследования, дифференцировать ранний ГЦР от прочих новообразований печени, в т. ч. и от регенераторных и диспластических узлов, что в ряде случаев может повлиять на изменение стадии опухолевого процесса.

- МРТ печени с гепатоспецифическим контрастным препаратом гадооксетовой кислоты для корректного стадирования опухолевого процесса перед началом лечения имеет преимущества по сравнению с другими методами. В ряде систематических обзоров рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа доказана высокая информативность МРТ с применением гепатоспецифического контрастного препарата гадооксетовой кислоты по сравнению с КТ и МРТ с использованием экстрацеллюлярных контрастных препаратов в выявлении и дифференциальной диагностике ГЦР, что позитивно отражается на общей выживаемости.
- Морфологическое подтверждение диагноза: пункционная биопсия опухоли печени (тонкоигольная или с получением столбика ткани — core-биопсия, предпочтительна для дифференциальной диагностики):
 - при малом размере опухоли (<2 см) и типичном для ГЦР кровотоке
 - при нетипичной васкуляризации узла размером >2 см
 - если квалифицированные рентгенологи расходятся в описании и трактовке контрастных динамических исследований (РКТ/МРТ) в сочетании с нормальным или незначительно повышенным уровнем АФП
 - в случае выявления любого опухолевого образования в нецирротической печени;
 - для уточняющей диагностики раннего и высокодифференцированного ГЦР целесообразна консультация гистопрепаратов в специализированных центрах;
 - при технической невозможности морфологической верификации диагноза следует предпринять дополнительный диагностический поиск с учетом рекомендаций врачебного консилиума
- Диагноз печеночно-клеточного рака (ГЦР) считается обоснованным без морфологической верификации, если в цирротически измененной печени по данным одного из методов (мультифазной КТ или МРТ) выявляют типичные для ГЦР признаки, а именно диффузное (не кольцевидное) контрастное усиление опухоли размером >1 см в поздней артериальной фазе и «вымывание» контрастного вещества в венозной фазе; в опухолевых узлах размером >2 см выявление псевдокапсулы в отсроченной (равновесной) фазе; рост опухоли <6 мес. на 50% или увеличение размеров опухоли на ≥5 мм за 6 мес.
- Рентгенография органов грудной клетки
- КТ органов грудной клетки.

- ЭГДС: наличие/степень варикозного расширения вен пищевода/желудка, эрозивно-язвенных изменений.
- ЭКГ.
- Остеосцинтиграфия при подозрении на метастатическое поражение скелета.
- КТ-ангиография печени в сложных случаях при планировании хирургического лечения; является также неотъемлемой составной (первый этап) частью химиоэмболизации опухолей печени.
- ПЭТ-КТ (с холином, ФДГ). ПЭТ-КТ с глюкозой (ФДГ) обладает низкой чувствительностью (на ПЭТ-позитивный ГЦР приходится только 40% случаев) и специфичностью. Повышенное значение SUV говорит об агрессивности процесса и предполагает низкую эффективность локальных видов лечения. ПЭТ-КТ с холином может быть эффективна для выявления внепеченочных метастазов.
- МРТ или КТ головного мозга с в/в контрастированием при симптомах очагового поражения
 - В результате проведенного обследования должна быть сформулирована стадия опухолевого процесса согласно принятым классификациям TNM (8 пересмотра)/AJCC и BCLC (Барселонская классификация), определен функциональный класс печени по классификации Child–Pugh, определены показания и противопоказания к противоопухолевому лечению.

3. ЛЕЧЕНИЕ

План лечения учитывает наличие и степень цирроза, распространенность опухолевого процесса, функциональные резервы печени, объективное состояние больного и прогноз основного и фонового заболевания печени, а также сопутствующую патологию и пожелания пациента. Наилучшие результаты получены при обсуждении результатов диагностики и определении плана лечения мультидисциплинарной группой по ГЦР на базе специализированных центров. В лечении ГЦР применяются следующие опции:

- хирургическое лечение (3.1)
 - резекции печени (3.1.1)
 - ортотопическая трансплантация печени (3.1.2)
- локальная деструкция опухоли (3.2)
- энергетическая деструкция (радиочастотная, микроволновая, криоабляция) (3.2.1)
- инъекция этанола (3.2.2)
- стереотаксическая ЛТ (3.2.3)
- регионарная терапия (3.3)
 - трансартериальная химиоэмболизация (3.3.1):
 - масляная ТАХЭ (3.3.1.1)
 - ТАХЭ элиминирующими микросферами DEB (3.3.1.2)
 - комбинированная (этапная) ТАХЭ (3.3.1.3)
 - трансартериальная радиоэмболизация (3.3.2)
- системная лекарственная терапия (3.4).

3.1. Оперативное лечение

3.1.1. Резекция печени с достижением R0

Метод выбора лечения раннего ГЦР без сопутствующего цирроза печени. Резекция возможна и у больных с циррозом при сохранной функции печени, нормальном уровне билирубина и без признаков портальной гипертензии. Размер опухоли и множественное внутриорганный поражение не являются абсолютным противопоказанием к резекции, однако результаты хирургического лечения в этих случаях предсказуемо хуже.

3.1.2. Ортотопическая трансплантация печени

Метод выбора лечения раннего ГЦР (BCLC 0/A) в случаях, не подходящих для резекции или при декомпенсированном (Child–Pugh B/C) циррозе печени с учетом принятых критериев трансплантативности. При определении показаний к трансплантации, как правило, используются так называемые «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 трансплантацию печени, могут получать как неоадъювантное, так и иное противоопухолевое лечение (bridge-терапия, или терапия «ожидания»), в том числе аблацию, химиоэмболизацию, резекцию печени, и/или системное лечение, что увеличивает вероятность выполнения трансплантации печени, способствует селекции и отбору менее агрессивных случаев ГЦР. При успешном консервативном лечении случаев местно-распространенного ГЦР, исходно не подходивших под критерии трансплантации и рентгенологически подтвержденном «понижении» стадии (down-staging) до принятых критериев трансплантативности, целесообразно рассмотреть вопрос о трансплантации печени как методе радикального лечения ГЦР и цирроза.

3.1.3. Адъювантная противоопухолевая терапия

После радикального (R0) хирургического лечения адъювантная терапия мультикиназами ингибиторами не рекомендуется в связи с отсутствием преимуществ перед другими вмешательствами в улучшении выживаемости пациентов.

- После радикального лечения ранних стадий ГЦР при сопутствующем **хроническом вирусном гепатите В** (HBs+, вирусная нагрузка >10000 копий в мл) рекомендуется противовирусная терапия аналогами нуклеозидов; она увеличивает безрецидивную и общую выживаемость.
- После радикального лечения пациентам с ГЦР и сопутствующем **хроническим гепатите С** (РНК-ВГС+) рекомендуется противовирусная терапия ингибиторами протеазы и полимеразы вируса (глекапревир/пибрентасвир или софосбувир/велпатасвир при компенсированном поражении печени) или только ингибиторами полимеразы вируса (софосбувир/велпатасвир при декомпенсированном поражении печени [класс В или С по Child–Pugh]), после радикального лечения ранних стадий ГЦР она увеличивает безрецидивную и общую выживаемость. При нерадикальном хирургическом лечении

после периода восстановления пациента рекомендуется системная терапия 1 линии (см. Системное лекарственное лечение).

3.2. Методы локальной деструкции опухоли

В качестве методов локальной деструкции (энергетической абляции) рекомендуется использовать радиочастотную абляцию, микроволновую абляцию и криоабляцию. В качестве метода локальной деструкции (химической абляции) рекомендуется использовать чрескожное введение этилового спирта.

3.2.1. Энергетическая деструкция малых (до 3 см в диаметре) узлов ГЦР

Применяется у пациентов, не подлежащих хирургическому лечению. Используется система гипертермического (радиочастотная, микроволновая, др.) либо гипотермического (криоабляция) воздействия. Вид доступа (интраоперационный, лапароскопический или чрескожный) в каждом случае определяется исходя из конкретной клинической ситуации, оснащенности лечебного учреждения и навыков оператора.

Решение о целесообразности деструкции должно приниматься мультидисциплинарной комиссией, в составе профильного хирурга, химиотерапевта, радиолога и интервенционного радиолога (рентгенохирурга). Если принимается положительное решение о необходимости такого лечения, то дальнейшее планирование тактики терапии осуществляется непосредственно интервенционным радиологом. Основным критерием при определении показаний является техническая возможность выполнения вмешательства с минимальным риском развития осложнений. Деструкции подлежат не более 5 узлов диаметром ≤ 3 см. Возможна деструкция узлов большего диаметра, но частота локальных рецидивов существенно увеличивается при опухолях > 3 см в наибольшем измерении. В ряде случаев целесообразно выполнять абляцию после проведения предварительной трансартериальной (химио -) эмболизации опухоли печени или осуществлять энергетическую абляцию в комбинации с чрескожным введением этилового спирта (химическая абляция).

Локальная деструкция противопоказана при множественном поражении печени, декомпенсированном циррозе (класса С по Child–Pugh), внепеченочных проявлениях заболевания, при наличии портального шунта, несмещаемом прилегании опухолевого узла к рядом расположенным полым органам, а также к вне (внутри -) печеночно расположенным трубчатым структурам.

Рекомендуется применять методы локальной деструкции (энергетической абляции) опухоли как стандарт терапии у пациентов с ГЦР стадии BCLC 0 (солитарная опухоль до 2 см в диаметре) и стадии BCLC A (три опухоли до 3 см в диаметре) при невозможности выполнения хирургического лечения (резекции печени или трансплантации печени).

Возможно применение методов локальной деструкции (энергетической и химической абляции) в сочетании с другими видами лечения, в том числе с внутриартериальной терапией, системной терапией и хирургическим лечением и в случаях локального прогрессирования и локального рецидива заболевания (если это технически возможно),

после ранее выполненной резекции печени или абляции опухоли при невозможности выполнения хирургического лечения.

Отдаленные результаты применения энергетической абляции опухолей менее 3 см, по данным рандомизированных исследований и мета-анализов, не хуже, чем результаты резекции печени.

Оценка локального ответа на термическое воздействие выполняется по критериям mRECIST по КТ или МРТ с контрастным усилением либо непосредственно после завершения вмешательства либо через 4–6 недель после вмешательства. При успешном выполнении процедуры зона абляции должна выходить за визуализируемую границу опухоли не менее чем на 10 мм (в таком случае вероятность развития локального рецидива в зоне деструкции минимальна). В случае подозрения на наличие остаточной опухолевой ткани в зоне воздействия возможно повторное вмешательство и обсуждение дополнительных методов лечения — ТАХЭ и/или системной терапии.

3.2.2. Чрескожная инъекция этанола в опухолевый узел

Метод лечения очень раннего (BCLC 0, солитарная опухоль до 2 см в диаметре) ГЦР на фоне цирроза печени при невозможности проведения энергетической деструкции, например, вследствие специфической анатомической локализации узла (прилегание к крупным желчным протокам, желчному пузырю или кишке), как метод терапии при невозможности выполнения хирургического лечения (резекции печени или трансплантации печени, или как дополнение к методам энергетической абляции при лечении опухолей диаметром более 3 см и опухолей, прилежащих к крупным сосудам (у неоперабельных больных).

3.2.3. Стереотаксическая лучевая терапия или стереотаксическая радиохirurgия ГЦР

Является приемлемым методом лечения раннего ГЦР (классификация BCLC). Кандидатами для стереотаксической ЛТ являются пациенты, подходящие для локального лечения при отсутствии внепеченочного поражения, ограниченном объеме поражения (не более 3 очагов), удовлетворительной функции печени и при невозможности выполнить другой вариант воздействия. Для опухолей более 2 см стереотаксическая ЛТ может обеспечивать локальный контроль, сравнимый с термической деструкцией опухоли.

3.3. Регионарная терапия

Метод применяется в качестве паллиативного лечения пациентов ГЦР при нерезектабельном/неоперабельном процессе без признаков инвазии/тромбоза магистральных печеночных сосудов и внепеченочных проявлений заболевания в комбинации с другими методами локального и системного воздействия, в период ожидания трансплантации печени, при изолированном внутripеченочном прогрессировании после оперативного лечения. Согласно классификации BCLC, это случаи промежуточной стадии (BCLC B) и ранней стадии (BCLC A) при противопоказаниях к хирургическому лечению. Проведе-

ние ТАХЭ/ТАРЭ опухоли в печени при наличии внепеченочных проявлений опухолевого процесса не улучшает отдаленных результатов лечения.

3.3.1. Трансартериальная химиоэмболизация опухоли(ей) печени (ТАХЭ)

Важными критериями селекции пациентов для данного вида лечения являются общее состояние пациента не хуже ECOG0–1, компенсированные сопутствующие заболевания и переносимость эмболизации (одномоментной или поэтапной) всех узлов. Прогностически более благоприятной группой больных, которым показана ТАХЭ, являются пациенты с узловой формой поражения без цирроза печени, либо с циррозом Child–Pugh A, без инвазии опухоли в сосуды.

ТАХЭ выполняется при условии технической возможности (определяется интервенционным радиологом) и онкологической целесообразности (определяется на мультидисциплинарном обсуждении) вмешательства. С учетом современных возможностей системной терапии следует отдавать предпочтение селективному воздействию с целью минимизации нежелательного повреждения при ТАХЭ паренхимы печени и сохранения функциональных резервов органа. Выделяют следующие противопоказания к проведению ТАХЭ печени при ГЦР:

- абсолютные:
 - декомпенсированный цирроз (Child–Pugh C);
 - поражение более 75% объема печени;
 - тромбоз ствола воротной вены;
 - наличие артерио-венозной печеночной фистулы, не подлежащей окклюзии;
 - почечная недостаточность (креатинин 2 мг/дл или клиренс креатинина <30 мл/мин.)
- относительные:
 - размер опухоли >10 см;
 - некомпенсированные сопутствующие заболевания, включая нарушения функций органов сердечно-сосудистой, легочной системы, острые инфекционные заболевания, состоявшееся желудочно-кишечное кровотечение в срок до 3 мес.;
 - варикозное расширение вен пищевода/желудка 3 степени с высоким риском кровотечения;
 - желчная гипертензия.

Выбор метода ТАХЭ при ГЦР (масляная — раствор цитостатика + липиодол; комбинированная — раствор цитостатика + липиодол + микросферы из поливинилацетата; эмболизация микросферами, элиминирующими цитостатик (DEB — drug-eluting beads)) зависит от клинической ситуации, технических условий и плана лечения. Наиболее часто используемые цитостатические препараты — доксорубин или эпирубин, цисплатин. Оценка эффективности ТАХЭ проводится через 1 месяц по КТ/МРТ с в/в контрастным усилением с использованием критериев mRECIST.

3.3.1.1. Масляная ТАХЭ

Применяется при многоузловом моно-либо билобарном поражении объемом не более 70% паренхимы печени:

- при многоузловом билобарном поражении ТАХЭ выполняется в два этапа (раздельная подолевая ТАХЭ с интервалом 4 недели, далее — интервал 6–8 недель до следующей ТАХЭ);
- интервалы между курсами одномоментной ТАХЭ — 6–8 недель;
- кратность введения — не менее 3 курсов (при сохранной функции печени и отсутствии внепеченочных проявлений заболевания).

3.3.1.2. ТАХЭ элиминирующими микросферами DEB (drug-eluting beads)

Выполняется при моно-либо мультинодулярном, монолобарном поражении объемом не более 50% паренхимы печени. При сохранении васкуляризации в опухоли после сеанса ТАХЭ (частичный некроз) выполняется повторная ТАХЭ (по той же схеме) с оценкой эффективности через 4 недели.

3.3.1.3. Комбинированная (этапная) ТАХЭ

- вариант А:
1 этап — DEB (суперселективная ТАХЭ зоны доминантного поражения) + 2 этап — масляная селективная ХЭ зоны, не подвергшейся воздействию на 1-м этапе;
- вариант Б:
При моно-либо мультинодулярном, монолобарном поражении объемом не более 50% паренхимы печени.

1 этап — DEB (суперселективная ТАХЭ зоны доминантного поражения) + 2 этап — DEB селективная ТАХЭ зоны, не подвергшейся воздействию на первом этапе. Последующая тактика определяется эффективностью (mRECIST) первой ТАХЭ по данным КТ и/или МРТ с контрастированием через 4 недели:

- при отсутствии контрастирования (тотальный некроз) в зоне воздействия ТАХЭ повторная ТАХЭ не показана; далее КТ и/или МРТ с контрастированием через каждые 6–8 недель.
- при сохранении васкуляризации в опухоли (частичный некроз) в зоне воздействия повторно выполняется ТАХЭ с контролем по данным КТ и/или МРТ с контрастированием через 4 недели.

Отсутствие эффекта ТАХЭ после 2 последовательно выполненных сеансов (нет зоны некроза в эмболизированных узлах, появление новых узлов в зоне воздействия) являются показанием к смене лечения и, как правило, к началу системной противоопухолевой терапии.

Повторная ТАХЭ при изолированном внутripеченочном поражении оправдана при длительности эффекта ранее выполненной ТАХЭ более 6 месяцев при условии сохранной функции печени.

3.3.2. Трансартериальная радиоэмболизация (ТАРЭ)

Заключается в инъекции в печеночную артерию радиоизотопа, заключенного в стеклянные или резиновые 5-миллиметровые микросферы. Данная опция обеспечивает локальное облучение опухоли с СОД 80–150 Гр, что приводит к некрозу ткани при приемлемой токсичности за счет селективного подведения короткоживущего радиоизотопа. ТАРЭ может использоваться при BCLC A в качестве bridge-терапии, BCLC B и C с тромбозом магистральных вен. Применение Иттрий-90-микросфер приводит к увеличению медианы времени без прогрессирования по сравнению с ТАХЭ с 6,8 до 26 мес., что, однако, не отражается на общей выживаемости: медиана продолжительности жизни при BCLC B составляет 16,9–17,2 месяцев, а при BCLC C 10–12 месяцев. В настоящее время нет четких критериев по выбору методики региональной терапии (ТАРЭ или ТАХЭ) и понимания, какой пациент получит большую пользу от того или иного метода. В целом, уровень объективного ответа на ТАРЭ составляет 30–50%, время до прогрессирования — 6–26 мес. в зависимости от стадии и тромбоза портальной вены. Возможно повторное применение.

Основные противопоказания к ТАРЭ: поражение более 70% печени, наличие артериовенозного шунта, декомпенсированный цирроз (Child–Pugh C), ЛТ с вовлечением печени в анамнезе.

3.4. Системное лекарственное лечение

ГЦР — опухоль, устойчивая к терапии, поэтому рекомендуется в первую очередь рассмотреть возможность лечения в рамках клинических исследований (clinicaltrials.gov).

В лекарственном лечении ГЦР используются ингибиторы внутриклеточных киназ, механизм действия которых реализуется через антипролиферативное и антиангиогенное воздействие, иммунотерапия препаратами МКА, путем восстановления иммунного надзора над опухолью через блокаду рецепторов иммунотолерантности PD1/PD-L1 и CTLA4 и МКА, направленные на опухолевый ангиогенез. Использование цитостатиков ограничено их низкой эффективностью и сопряжено с высокой токсичностью на фоне сниженных функциональных резервов цирротически измененной печени. Для ГЦР в настоящее время не выявлены факторы прогноза эффективности иммунотерапии, ингибиторов протеинкиназ и цитотоксической ХТ.

Показаниями к системной лекарственной терапии при ГЦР являются:

- внепеченочное метастазирование и/или прогрессирование процесса в печени после применения локальных методов лечения;
- нецелесообразность (рассмотрение мультидисциплинарным консилиумом потенциального клинического риска-пользы) или противопоказания для применения локальных методов лечения (резекции, трансплантации печени, ТАХЭ);
- внутripеченочный локализованный рак — как терапия ожидания трансплантации печени (bridge-терапия).

В отдельных случаях системная лекарственная терапия ГЦР может сочетаться с ТАХЭ.

Пациенты, являющиеся кандидатами для системного лечения, должны быть подробно информированы о целях и задачах, возможных побочных эффектах и особенностях тера-

пии, необходимости контрольных обследований, возможной коррекции сопроводительного лечения; обязательно согласие пациента на планируемое лечение. Кандидат на лечение должен быть в относительно удовлетворительном общем состоянии (по шкале ECOG 0–2 балла), иметь сохранную функцию печени (Child–Pugh A/B — 5–7 баллов) и не страдать другой некомпенсированной сопутствующей патологией. Некомпенсированная кардиальная патология, недавние ишемические или тромбоэмболические нарушения, применение препаратов с антиангиогенным действием сопряжено с высоким риском осложнений. Опухолевый тромбоз печеночных вен и/или тромбоз ветвей/ствола воротной вены не являются противопоказанием к системной терапии ГЦР.

Помимо этого, основными условиями для проведения лекарственной терапии являются лабораторные показатели крови: общий билирубин < 51 мкмоль/л; АСТ/АЛТ < 5 значений ВГН; МНО $< 1,7$; тромбоциты $> 50,0 \times 10^9$ /л (только для терапии мультикиназными ингибиторами); креатинин $< 1,5$ значений ВГН; альбумин > 28 г/л; отсутствуют электролитные нарушения.

Особое внимание следует уделить пациентам с сопутствующей артериальной гипертензией. Терапия мультикиназными ингибиторами и блокаторами ангиогенеза может быть начата при условии эффективного (повышение АД не выше 1 степени) гипотензивного лечения. Подробный алгоритм коррекции токсических проявлений изложен в инструкции к препаратам.

3.4.1. Первая линия терапии ГЦР

В качестве предпочтительной первой линии системной терапии ГЦР рекомендуется комбинация PD-L1-ингибитора атезолизумаба в дозе 1200 мг и моноклонального анти-VEGF антитела бевацизумаба в дозе 15 мг/кг внутривенно 1 раз в 21 день для улучшения контроля роста опухоли и выживаемости пациентов (табл. 3). Комбинация атезолизумаба и бевацизумаба по данным рандомизированного клинического исследования 3 фазы (ImBrave150) продемонстрировала статистически значимое преимущество перед сорафенибом по общей выживаемости (медиана — 19,2 мес. vs. 13,4 мес.) и выживаемости без прогрессирования (медиана — 6,9 мес. vs. 4,3 мес.). Относительными противопоказанием к терапии являются аутоиммунные заболевания, активная ко-инфекция вирусами гепатита В и С, состоявшееся кровотечение или высокий риск кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка.

В качестве альтернативы, при наличии противопоказаний к назначению иммунотерапии в первой линии лечения ГЦР рекомендуются мультикиназные ингибиторы протенкиназ — сорафениб или ленватиниб (табл. 3), статистически значимо увеличивающих выживаемость больных распространенным ГЦР.

Лечение проводится непрерывно, до объективных (КТ/МРТ) признаков прогрессирования заболевания, непереносимой токсичности или декомпенсации сопутствующих заболеваний.

Начальная суточная доза сорафениба — 800 мг, в случае цирроза Child–Pugh B (7 баллов) и для ослабленных пациентов или при выраженных сопутствующих заболеваниях — 400 мг/день, при удовлетворительной переносимости возможна эскалация дозы

до 800 мг/день. При развитии выраженной (≥ 2 степени) специфической токсичности доза может быть снижена до 600/400/200 мг.

Ленватиниб рекомендован пациентам с функцией печени не хуже Child–Pugh A (6 баллов). Дозовый режим применения ленватиниба зависит от исходного веса пациента: для больных с массой тела ≥ 60 кг лечение начинается с дозы 12 мг в день однократно, для пациентов с массой < 60 кг — с разовой суточной дозы 8 мг. При развитии выраженной (≤ 2 степени) специфической токсичности доза ленватиниба снижается на 4 мг.

У пациентов с начальными признаками декомпенсации цирроза печени или при противопоказаниях к использованию ингибиторов протеинкиназ в качестве альтернативы (Child–Pugh A/B, 5–7 баллов) рекомендуется иммунотерапия ниволумабом для улучшения контроля роста опухоли и выживаемости пациентов в одном из рекомендованных режимов лечения (табл. 3).

3.4.2. Вторая линия терапии ГЦР

Представлена несколькими опциями (табл. 3): мультикиназными ингибиторами — регорафенибом и кабозантинибом, обладающими антипролиферативным и антиангиогенным эффектами, ингибитором ангиогенеза рамуцирумабом и блокаторами контрольных точек иммунного надзора (МКА к PD1/L1), включая комбинированную иммунотерапию; выбор последующего лечения определяется вариантом первой линии терапии, ее переносимостью, объективным состоянием пациента (не более ECOG 0–1), выраженностью нарушений функции печени. Поскольку все известные рандомизированные плацебо-контролируемые исследования 2–3 линии лечения распространенного ГЦР выполнены в популяции больных, получавших в качестве 1 линии сорафениб, на сегодня нет данных об эффективности других опций после иммунотерапии или ленватиниба. Поэтому выбор 2 линии терапии определяется ранее использованным вариантом лечения:

- а) после иммунотерапии рассматриваются ингибиторы протеинкиназ сорафениб или ленватиниб, регорафениб или кабозантиниб или рамуцирумаб (при уровне АФП > 400 нг/мл), эффективность комбинированной иммунотерапии неизвестна, эффективность рамуцирумаба после использования бевацизумаба неизвестна;
- б) после ингибиторов протеинкиназ могут использоваться регорафениб, кабозантиниб, рамуцирумаб или иммунотерапия.

При прогрессировании на ленватинибе также возможен переход на сорафениб. При плохой переносимости сорафениба к моменту окончания 1 линии терапии (< 400 мг/день) регорафениб или рамуцирумаб не применяются.

- Регорафениб — мультикиназный ингибитор рекомендован больным с прогрессированием на сорафенибе (при условии переносимости сорафениба в дозе ≥ 400 мг/день) в удовлетворительном общем состоянии (ECOG 0/1) и при компенсированной функции печени (Child–Pugh A). Назначение регорафениба возможно через 1–2 недели после окончания сорафениба в стандартном (160 мг/день однократно 1–21 день, курс 4 недели) режиме или в начальной дозе 80–120 мг/день (1–21-й дни 4 недельного цикла) для пациентов, имеющих факторы риска развития токсичности (сорафениб 400 мг/день в анамнезе). При начале лечения в сниженной дозе в отсутствие токсичности ≥ 2 сте-

пени через 10–12 дней от начала курса оправдана эскалация суточной дозы препарата до стандартно рекомендуемой (160 мг/день). Поскольку регорафениб имеет схожий с сорафенибом профиль токсичности рекомендации по ведению больных совпадают.

- Кабозантиниб — мультикиназный ингибитор — назначается в дозе 60 мг внутрь 1 раз в день ежедневно длительно пациентам в удовлетворительном состоянии (ECOG 0/1) и при компенсированной функции печени (Child–Pugh A). Непереносимость сорафениба не является противопоказанием к назначению кабозантиниба. Лечение продолжают до тех пор, пока сохраняется клиническая польза от терапии или до развития неприемлемой токсичности. При развитии нежелательных реакций может потребоваться снижение дозы до 40 или 20 мг в день вплоть до прекращения терапии.
- Рамуцирумаб — МКА к VEGFR 2 типа назначается пациентам с уровнем АФП ≥ 400 нг/мл при прогрессировании ГЦР или непереносимости терапии сорафенибом. Препарат назначается пациентам, в удовлетворительном состоянии (ECOG 0/1), при компенсированной функции печени (Child–Pugh A), удовлетворительно переносившим терапию сорафенибом (≥ 400 мг/день) в дозе 8 мг/кг/внутривенно каждые 2 недели до прогрессирования или непереносимой токсичности больным.

Поскольку токсичность, ассоциированная с применением мультикиназных ингибиторов (диарея, артериальная гипертензия, ладонно-подошвенный синдром) является биологическим предиктором лучшей выживаемости при условии продолжения терапии, целесообразно предпринять все меры по коррекции токсичности, в первую очередь — своевременное снижение суточной дозы препарата. При развитии токсичности 3–4 степени необходимы перерыв в приеме препарата на 1 неделю и активная симптоматическая терапия. При уменьшении токсичности < 2 степени терапия возобновляется в редуцированной дозе и на фоне подобранной терапии.

В качестве 2–3 линий лечения прогрессирующего ГЦР или при непереносимости терапии киназными ингибиторами сорафенибом/ленватинибом/регорафенибом/кабозантинибом рекомендуется иммунотерапия препаратами МКА к рецепторам иммунотолерантности PD1/PD-L1 и CTLA4 или комбинации атезолизумаб/бевацизумаб.

В настоящее время не известны предикторы эффективности иммунотерапии ГЦР. Иммунотерапия ниволумабом назначается в одном из дозовых режимов (табл. 3); пембролизумабом — по 200 мг в/в 1 раз в 3 недели до клинически значимого прогрессирования опухоли (табл. 3).

Комбинация ниволумаба (1 мг/кг) и ипилимумаба (3 мг/кг) (табл. 3) в нерандомизированном исследовании CheckMate-040 при лечении сорафениб-рефрактерного ГЦР продемонстрировала высокую эффективность (8% полных и 24% частичных эффекта) при медиане продолжительности жизни 22,8 мес. и удовлетворительной переносимости.

Моноиммунотерапия может быть методом выбора лечения распространенного ГЦР в первой и последующих линиях лечения при нарушенной функции печени (класс цирроза Child–Pugh B (5–8 баллов) и/или при противопоказаниях к мультикиназным ингибиторам и рамуцирумабу; может использоваться иммунотерапия ниволумабом в стандартных дозах; пока нет данных о возможности применения пембролизумаба. Нет данных о негативном влиянии иммунотерапии на течение цирроза печени. Вероятность реактивации вирусных

гепатитов низкая, хотя в случаях HBsAg+ необходима одновременная противовирусная терапия аналогами нуклеозидов на всем протяжении противоопухолевого лечения.

Цитотоксическая химиотерапия ГЦР эффективна в ~20% случаев, существенно не увеличивает продолжительности жизни, но в ряде случаев может рассматриваться в качестве лечебной опции у больных ГЦР без цирроза, например, при фиброламеллярной карциноме, в качестве второй-третьей линии терапии. Применяются платиносодержащие режимы в сочетании с гемцитабином (табл. 3).

Таблица 3. Режимы лекарственного лечения гепатоцеллюлярного рака

Первая линия терапии	
Атезолизумаб 1200 мг в/в + бевацизумаб 15 мг/кг в/в 1 раз в 3 недели длительно ¹	
Сорафениб 400 мг × 2 р/день длительно ¹	
Сорафениб 400 мг × 1 р/день при Child–Pugh B7	
Ленватиниб 8 мг (при массе тела < 60 кг) 1 р/день длительно ¹	
Ленватиниб 12 мг (при массе тела ≥ 60 кг) 1 р/день длительно ¹	
Ниволумаб 3 мг/кг в/в 1 раз в 2 недели или 240 мг в/в 1 раз в 2 недели или 480 мг в/в 1 раз в 4 недели длительно ^{1,2}	
Вторая и последующие линии терапии	
Регорафениб 160 мг/день; 1–21-й дни, интервал — каждые 4 недели.	
Кабозантиниб 60 мг 1 р/день длительно	
Рамуцирумаб 8 мг/кг 1 раз в 2 недели длительно	
Сорафениб 400 мг × 2 р/день длительно ³ .	
Ниволумаб 240 мг в/в 1 раз в 2 недели длительно (или 480 мг 1 раз в 4 недели)	
Пембролизумаб 200 мг в/в 1 раз в 3 недели длительно	
Ниволумаб 1 мг/кг в/в + ипилимумаб 3 мг/кг в/в 1 раз в 3 недели № 4, далее — ниволумаб 1 мг/кг в/в каждые 2 недели или в дозе 480 мг — первое введение через 6 недель после последнего совместного введения, далее — каждые 4 недели.	
Полихимиотерапия	Гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни; Цисплатин 25–30 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни, интервал — каждые 3 недели
	Гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1-й и 15-й дни; Оксалиплатин 85 мг/м ² в/в в 1-й и 15-й дни, интервал — каждые 4 недели

¹ Может применяться во 2 линии лечения.

² При противопоказаниях к сорафенибу, ленватинибу, бевацизумабу, циррозе CP 5–8 баллов.

³ При прогрессировании на ленватинибе в 1 линии терапии.

Прогрессирование ГЦР после ортотопической трансплантации печени

Терапия мультикиназными ингибиторами на фоне необходимой постоянной иммуносупрессивной терапии сопровождается более выраженной токсичностью: сорафениб назначается в начальной дозе 400 мг/день, при удовлетворительной переносимости возможна эскалация до 600–800 мг/день. Переносимость ленватиниба в этой группе больных

изучена недостаточно; рекомендуется начинать лечение с суточной дозы 8 мг, при хорошей переносимости в течение 10–14 дней доза может быть увеличена до 12 мг/день. Регорафениб и кабозантиниб используются в качестве опций терапии 2–3 линии. Иммунотерапия сопряжена с крайне высоким риском отторжения трансплантата и не используется.

3.5. Фиброламеллярная карцинома

Лечение ФЛК, чаще встречающейся у молодых больных без фоновой патологии печени, представляет особую проблему. Основной метод лечения ФЛК — хирургический (включая трансплантацию печени), часто выполняются циторедуктивные операции по удалению первичной опухоли и солитарных внепеченочных метастазов. Эффективность химиоэмболизации неизвестна. Системное лечение метастатической ФЛК проводится с использованием сорафениба, регорафениба, ленватиниба, цитотоксической ХТ на основе платиновых режимов в сочетании с гемцитабином, доксорубицином, капецитабином. ЛТ терапия в ряде случаев позволяет эффективно контролировать локальные проявления/осложнения опухолевого процесса. ФЛК мало чувствительна к терапии ингибиторами контрольных точек иммунного надзора (анти-PD -1/L1).

3.6. Сопроводительная терапия и лечение фоновой патологии печени

Пациентам с ГЦР рекомендуется противовирусная терапия сопутствующего хронического гепатита В (ДНК-ВГВ $>2 \times 10^2$ МЕ/мл) аналогами нуклеот (з) идов (энтекавир или тенофовир) и хронического гепатита С ингибиторами протеазы и полимеразы вируса (глекапревир/пибрентасвир или софосбувир/велпатасвир) одновременно с лекарственным или интервенционно-радиологическим лечением независимо от выраженности цитолитического синдрома для улучшения выживаемости пациентов. При активизации хронического вирусного гепатита С (цитолитический синдром: кратное увеличение уровня АСТ/АЛТ) после радикального лечения, после ТАХЭ или на фоне системной терапии возможно одновременное проведение курса лечения прямыми противовирусными агентами у больных с компенсированной функцией печени. Клинически значимых межлекарственных взаимодействий между прямыми противовирусными препаратами и средствами для химиотерапии ГЦР не описано.

Неспецифическая терапия для профилактики лекарственного поражения печени — препараты урсодезоксихолевой кислоты (10–15 мг/кг/сут.), S-адemetионина (800 мг/сут.). Назначение препаратов эссенциальных фосфолипидов неэффективно.

3.7. Особенности ведения и лечения больных ГЦР на фоне цирроза печени

Сопроводительная корригирующая терапия осложнений фоновой патологии (в том числе цирроза) печени и опухолевого процесса существенно увеличивает выживаемость больных ГЦР. В условиях длительного лекарственного лечения ГЦР может возрасти

клиническая значимость сопутствующего цирроза печени из-за увеличения выраженности портальной гипертензии, декомпенсации функции органа. Декомпенсация цирроза печени конкурентно влияет на общую выживаемость больных ГЦР, ухудшает переносимость лекарственного лечения вплоть до полной отмены. Необходимо регулярное, не реже 1 раза в месяц, тщательное мониторирование функции печени, проведение активной профилактики и лечение осложнений цирроза печени. При декомпенсированном циррозе — класс Child–Pugh B–C (≥ 8 баллов) — лекарственное лечение ГЦР, как правило, не проводится в связи с ожидаемо высокой токсичностью и отсутствием подтверждения увеличения выживаемости.

Декомпенсация цирроза печени на фоне противоопухолевого лечения иногда ошибочно расценивается как клиническое прогрессирование ГЦР: при отсутствии убедительных признаков прогрессии опухоли необходимо активное лечение осложнений цирроза под наблюдением гастроэнтерологов/гепатологов.

При нарастании проявлений печеночной недостаточности (Child–Pugh $\geq +2$ балла от исходного) противоопухолевое лечение следует приостановить на 10–15 дней, провести активную терапию осложнений цирроза. При положительной динамике лечение может быть возобновлено с редукцией дозы активного препарата.

Стойкое ухудшение функции печени (Child–Pugh B > 7 баллов), развитие осложнений цирроза (асцит-перитонит, гепаторенальный синдром, желудочно-кишечное кровотечение) противоопухолевое лечение завершается до клинически значимого улучшения состояния больного с последующим повторной оценкой показаний к терапии ГЦР.

Варикозное расширение вен пищевода/желудка II–III степени предполагает первичную профилактику желудочно-пищеводного кровотечения неселективными β -адреноблокаторами. Лигирование варикозно расширенных (3 степени) вен проводится при неэффективности медикаментозного лечения, угрозе кровотечения и для вторичной профилактики рецидивного кровотечения. Рекомендуется регулярный — каждые 6 месяцев — эндоскопический контроль состояния вен пищевода/желудка у пациентов с известным диагнозом цирроза печени или тромбозом ствола воротной вены, получающих противоопухолевое лечение ГЦР.

При снижении уровня альбумина плазмы < 28 г/л на фоне противоопухолевого лечения, до плановой эвакуации значительного (> 5 литров) количества асцитической жидкости или после лапароцентеза настоятельно рекомендуется заместительная курсовая терапия 20% раствором альбумина (100–200 мл/день, № 5–8) до целевого уровня 32–35 г/л. Цирротический асцит хорошо контролируется адекватной диуретической терапией (спиронолактон до 400 мг/д, фуросемид) под контролем электролитов крови.

При циррозе печени нестероидные противовоспалительные препараты используются строго по показаниям в минимально необходимой дозе короткими курсами и с крайней осторожностью.

Больным с декомпенсированной функцией печени (CP B/C > 7 баллов) проводится симптоматическая терапия осложнений цирроза и опухолевого процесса. Однако, при выявлении раннего ГЦР (BCLC O/A в «Миланских» критериях) оправдана консультация трансплантолога

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-26

Цитирование: Бредер В.В., Базин И.С., Косырев В.Ю., Ледин Е.В. Практические рекомендации по лекарственному лечению билиарного рака. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11). 26

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ БИЛИАРНОГО РАКА

Коллектив авторов: Бредер В.В., Базин И.С., Косырев В.Ю., Ледин Е.В.

Ключевые слова: рак билиарного тракта, внутримочечная холангиокарцинома, внепеченочная холангиокарцинома, опухоль Клацкина, рак желчного пузыря, химиотерапия, химиолучевая терапия, абляция, CA19-9

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Для стадирования применяется 8-ая редакция классификации по системе TNM Международного противоракового союза AJCC/UICC (uicc.org/resources/tnm), отдельная для внутри- и внепеченочных, желчных протоков, опухолей ворот печени и желчного пузыря.

1.1. Стадирование рака желчного пузыря

T — первичная опухоль

- TX — недостаточно данных для оценки первичной опухоли;
- T0 — первичная опухоль не определяется;
- Tis — рак *in situ*;
- T1 — опухоль прорастает в собственную пластинку или мышечный слой;
- T1a — опухоль прорастает в собственную пластинчатую оболочку;
- T1b — опухоль прорастает в мышечный слой;
- T2 — опухоль проникает в перимускулярную соединительную ткань на брюшной стороне, без вовлечения серозы (висцеральной брюшины) или в перимышечную соединительную ткань на печеночной стороне без врастания в печень;
- T2a — опухоль проникает в перимускулярную соединительную ткань на брюшной стороне, без вовлечения серозы (висцеральной брюшины);
- T2в — опухоль проникает в перимускулярную соединительную ткань на печеночной стороне, без врастания в печень;
- T3 — опухоль прорастает в серозу (висцеральную брюшину) и/или имеется прямая инвазия в печень и/или другие соседние органы и структуры (желудок, 12-перстную кишку, ободочная кишка, поджелудочная железа, сальник, внепеченочные желчные протоки);
- T4 — инвазия опухоли в воротную вену или печеночную артерию, или инвазия двух и более органов и структур.

N — регионарные лимфатические узлы

NX — недостаточно данных для оценки поражения лимфоузлов;

N0 — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;

N1 — поражение от одного до трех регионарных лимфатических узлов;

N2 — поражение четырех и более лимфатических узлов.

M — отдаленные метастазы

M0 — нет отдаленных метастазов;

M1 — есть отдаленные метастазы.

Таблица 1. Группировка рака желчного пузыря по стадиям

Стадия	T	N	M
Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия IIA	T2a	N0	M0
Стадия IIB	T2b	N0	M0
Стадия IIIA	T3	N0	M0
Стадия IIIB	T1–3	N1	M0
Стадия IVA	T4	N0–1	M0
Стадия IVB	Любая T	N2	M0
	Любая T	Любой N	M1

1.2. Стадирование рака внутривисцеральных желчных протоков.**T — первичная опухоль**

Tx — недостаточно данных для оценки первичной опухоли,

T0 — первичная опухоль не определяется,

Tis — рак *in situ* (внутрипротоковая опухоль);

T1 — солитарная опухоль без инвазии сосудов, <5 см или >5 см,

T1a — солитарная опухоль <5 см без инвазии сосудов,

T1b — солитарная опухоль >5 см без инвазии сосудов,

T2 — солитарная опухоль с внутривисцеральной инвазией сосудов или множественные опухолевые узлы в сочетании или без инвазии сосудов;

T3 — опухоль, прорастающая висцеральную брюшину;

T4 — опухоль, вовлекающая местные структуры путем прямой инвазии.

N регионарные лимфатические узлы

Nx — недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов,

N0 — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов,

N1 — имеется поражение регионарных лимфатических узлов метастазами.

M — отдаленные метастазы

M0 — нет признаков отдаленных метастазов;

M1 — имеются отдаленные метастазы.

Таблица 2. Группировка по стадиям рака внутриспеченочных желчных протоков

Стадия	T	N	M
0	Tis	0	0
IA	1a	0	0
IB	1в		
II	2	0	0
IIIA	3	0	0
IIIB	4	0	0
IV	Любая	Любая	1

1.3. Стадирование рака внепеченочных желчных протоков
(в области ворот печени)

T — первичная опухоль

- TX — недостаточно данных для оценки первичной опухоли;
- T0 — первичная опухоль не определяется;
- Tis — рак *in situ* (высокая степень дисплазии);
- T1 — опухоль, ограниченная желчным протоком, с расширением до мышечного слоя или волокнистой (фиброзной) ткани;
- T2 — опухоль проникает за стенку желчного протока в окружающую жировую ткань или в соседнюю печеночную паренхиму:
- T2a — опухоль прорастает за пределы стенки протока с инвазией в окружающую жировую ткань;
- T2b — опухоль прорастает в прилежащую паренхиму печени;
- T3 — опухоль прорастает в ветви воротной вены или печеночной артерии с одной стороны;
- T4 — опухоль прорастает в главный ствол воротной вены или ее ветви с обеих сторон или инвазия общей печеночной артерии; или распространение опухоли на протоки 2-го порядка с обеих сторон; поражение протоков 2-го порядка с одной стороны с инвазией контралатеральной ветви воротной вены или вовлечением печеночной артерии.

N — регионарные лимфатические узлы

- NX — недостаточно данных для оценки поражения лимфоузлов;
- N0 — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;
- N1 — 1–3 пораженных метастазами лимфатических узла, поражение лимфоузлов вдоль пузырного протока, общего желчного протока, печеночной артерии, задней панкреатодуоденальной и/или воротной вены;
- N2 — ≥4 пораженных метастазами лимфатических узлов из участков, описанных для N1.

M — отдаленные метастазы

- M0 — нет отдаленных метастазов;
- M1 — есть отдаленные метастазы.

Таблица 3. Группировка по стадиям рака внепеченочных желчных протоков (в области ворот печени)

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T2a–b	N0	M0
Стадия IIIA	T3	N0	M0
Стадия IIIB	T4	N0	M0
Стадия IIIC	Любая T	N1	M0
Стадия IVA	Любая T	N2	M0
Стадия IVB	Любая T	Любая N	M1

Модифицированная система стадирования Bismuth–Corlette классифицирует опухоли проксимальных желчных протоков на 4 типа на основании степени вовлечения желчных протоков (табл. 4).

Таблица 4. Классификация Bismuth–Corlette (для рака проксимальных желчных протоков)

Тип I	Поражение общего печеночного протока
Тип II	Поражение слияния печеночных протоков
Тип IIIA	Поражение правого печеночного протока
Тип IIIB	Поражение левого печеночного протока
Тип IV	Поражение обоих печеночных протоков

1.4. Стадирование рака внепеченочных желчных протоков (дистальные — ниже впадения пузырного протока)

T — первичная опухоль

- TX — недостаточно данных для оценки первичной опухоли;
- T0 — первичная опухоль не определяется;
- Tis — рак *in situ* (высокая степень дисплазии);
- T1 — опухоль проникает в стенку протока на глубину менее 5 мм;
- T2 — опухоль проникает в стенку протока на глубину 5–12 мм;
- T3 — опухоль проникает в стенку протока на глубину более 12 мм;
- T4 — инвазия опухоли в чревный ствол, верхнюю брыжеечную артерию и/или общую печеночную.

N — регионарные лимфатические узлы

- NX — недостаточно данных для оценки поражения лимфоузлов;
- N0 — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;
- N1 — 1–3 пораженных метастазами лимфатических узла;
- N2 — ≥4 пораженных метастазами лимфатических узлов.

M — отдаленные метастазы

- M0 — нет отдаленных метастазов;
- M1 — есть отдаленные метастазы.

Таблица 5. Группировка по стадиям рака внепеченочных желчных протоков (дистальных)

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия IIA	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Стадия IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
	T3	N1	M0
Стадия IIIA	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
Стадия IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Стадия IV	Любая T	Любая N	M1

1.5. Анатомическая классификация

Рак билиарного тракта — это группа опухолей, развивающихся из эпителия внутри- и внепеченочных желчных протоков (холангиокарциномы), а также желчного пузыря. Термин «холангиокарцинома» подразумевает три типа опухолей с различными факторами риска, свойствами и лечебными подходами — это внутри- и внепеченочные опухоли, а также поражение желчных протоков ворот печени, относящееся к опухолям внепеченочной локализации (опухоль Клацкина). В связи со сложностью диагностики данного типа опухолей, особенностями морфологических свойств, сбора и оценки эпидемиологических данных, точная статистика как по истинной распространенности заболевания, так и по распределению опухолей в пределах билиарного тракта отсутствует или сильно разнится. Считается, что на опухоли билиарного тракта приходится около 3% всех опухолей ЖКТ. Внутривнутрипеченочные холангиокарциномы составляют около 10% случаев первичного рака печени, на опухоль Клацкина приходится 50% случаев, на опухоли дистальной локализации — 40%.

1.6. Гистологическая классификация

Более 90% опухолей желчных путей — эпителиальные аденокарциномы. Встречаются также плеоморфные, гигантоклеточные, аденосквамозные и коллоидные карциномы. Другие типы, такие как плоскоклеточный, мелкоклеточный, саркомы и лимфомы встречаются

крайне редко (менее 5% случаев). По морфологическим свойствам аденокарциномы желчных путей разделены на три типа:

- склерозирующий (скиррозный) — представляет собой тип опухоли с высоким уровнем десмопластической реакции, часто манифестирующий диффузным утолщением протоков без формирования очерченной опухолевой массы; чаще развивается во внепеченочных желчных протоках, характеризуется сложностью верификации и низкой резектабельностью;
- нодулярный — чаще формируется в виде узлового циркулярного образования, суживающего проток; характеризуется высокими инвазивными свойствами и низкой резектабельностью;
- папиллярный (полипоидный) — представляет собой высокодифференцированную аденокарциному в виде полипоидного образования в просвете желчного протока, приводящего к билиарной обструкции, с минимальной инвазией и отсутствием десмопластической реакции; данный тип опухоли характеризуется ранней манифестацией и высокой резектабельностью.

Нередко при холангиокарциномах происходит формирование сателлитов и их диссеминация по желчным протокам. Поражение регионарных лимфатических узлов и периневральная инвазия чаще встречаются при опухолях Клацкина и дистальных желчных путей.

По степени злокачественности опухоли билиарного тракта вне зависимости от анатомической классификации подразделяются на:

- Gx — недостаточно данных для оценки;
- G1 — хорошо дифференцированная;
- G2 — умеренно дифференцированная;
- G3 — низкодифференцированная.

2. ДИАГНОСТИКА

Основой диагноза билиарного рака является морфологическое исследование. Биопсия обязательна для подтверждения диагноза в случае отказа от оперативного вмешательства и планировании ЛТ или ХТ, а также в случаях сомнительной природы стриктур (например, хирургические вмешательства на протоках в анамнезе, первичный склерозирующий холангит, камни желчных протоков и т. д.). Морфологическая верификация не обязательна при планируемом хирургическом лечении. Решение о выполнении биопсии или обоснованном отказе от ее выполнения должно приниматься на мультидисциплинарном онкологическом консилиуме.

2.1. Обследование

- Сбор жалоб и анамнеза.
- Врачебный осмотр, определение общего состояния по ECOG, общеклиническое обследование.

- Лабораторная диагностика (общий и биохимический анализы крови, определение онкомаркеров СА19-9, РЭА, АФП (для внутриспеченочного поражения); следует учитывать, что уровень СА19-9 повышается при билиарной обструкции, гепатитах, холелитиазе, муковисцидозе и др.
- МРТ с контрастированием и МР-холангиопанкреатографией (МРХПГ).
- КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием.
- Диагностическая лапароскопия; в связи с высокой частотой перитонеального диссеминарования данный метод позволяет отказаться от неоправданной лапаротомии у трети больных, у которых по результатам МРТ/КТ/ПЭТ-КТ процесс представляется резектабельным.
- УЗИ обладает высокой чувствительностью в выявлении расширения желчных протоков и определения уровня обструкции.
- Эндо-УЗИ и эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) — по показаниям; дополнительно к визуализации патологической зоны позволяют выполнить тонкоигльную биопсию или браш-биопсию для морфологической верификации опухоли; при недостаточной информативности ЭРХПГ возможно выполнение холангиоскопии (для прямой визуализации желчного протока) и биопсии. В случаях, когда опухолевое поражение недоступно эндоскопически, рекомендуется выполнение чрескожной чреспеченочной холангиографии (ЧЧХГ).
- ПЭТ/КТ — по показаниям. Не является адекватной заменой диагностической лапароскопии.

2.2. Особенности диагностики рака желчных путей

Диагностический поиск с подозрением на рак желчных путей следует начинать при билиарной обструкции (например, желтухе, изменении печеночных показателей холестатических свойств, расширении протоков при инструментальных исследованиях) в отсутствие ее альтернативного объяснения, например, холедохолитиаза или патологического образования головки поджелудочной железы. При выявлении бессимптомных узловых образований в печени в первую очередь следует исключить метастазы опухолей других органов, а также доброкачественные и паразитарные образования печени. Холангиокарциному следует исключать у пациентов с изолированными образованиями печени, выявленными при инструментальных методах при нормальном уровне АФП, РЭА и СА19-9 (рис. 1). Поскольку к факторам риска развития внутриспеченочной холангиокарциномы, помимо вирусных гепатитов В и С, первичного склерозирующего холангита, относится цирроз печени, образования, выявленные на фоне цирроза печени, следует дифференцировать между печеночно-клеточным раком, холангиокарциномой и холангиоцеллюлярным раком.

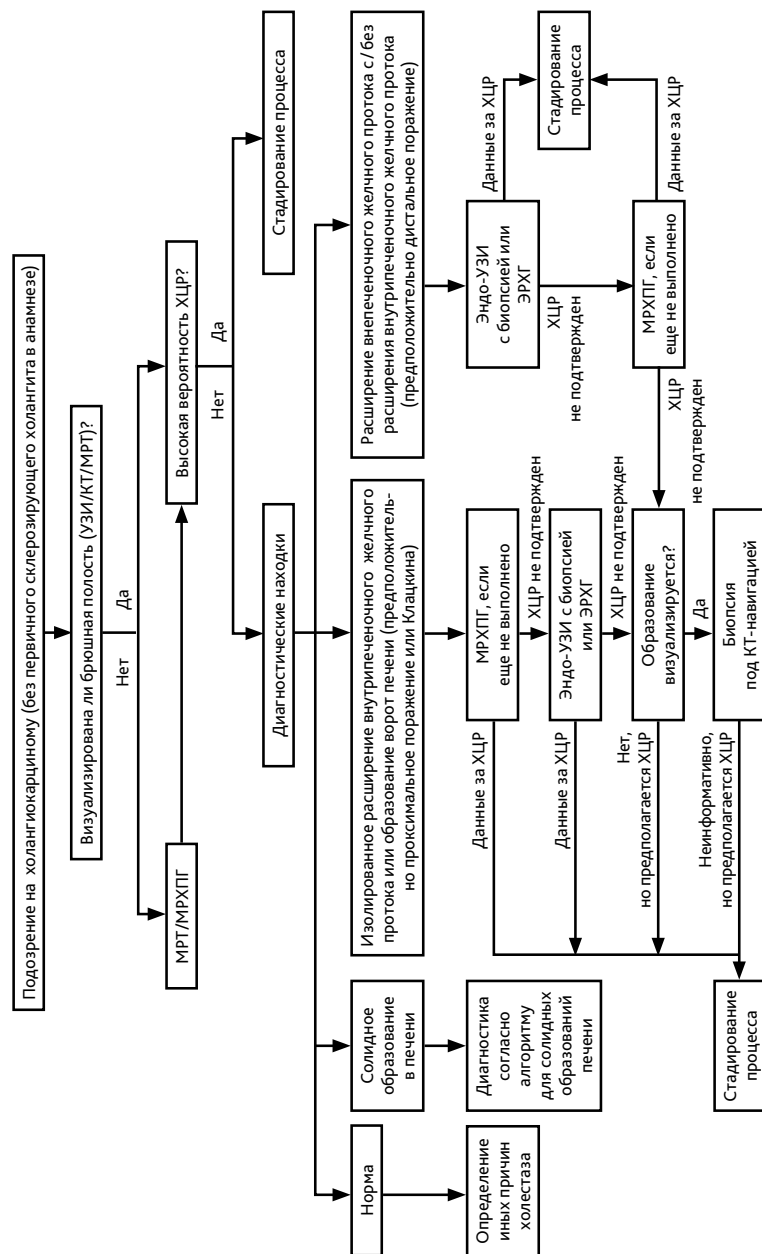


Рисунок 1. Алгоритм диагностики рака желчных протоков.

2.3. Особенности диагностики рака желчного пузыря

Пациенты с ранним раком желчного пузыря в большинстве случаев имеют неспецифические симптомы, схожие с холециститом. Почти в половине случаев диагноз устанавливается случайно в ходе/после холецистэктомии, выполняемой по поводу доброкачественного заболевания. При подозрении на рак желчного пузыря и планируемом хирургическом лечении предоперационное обследование должно включать в себя МРХПГ для дифференцировки злокачественного и доброкачественного поражения желчного пузыря, а также КТ с в/в контрастированием для определения распространенности заболевания.

К факторам риска рака желчного пузыря относятся желчнокаменная болезнь (риск повышается по мере увеличения размера камней и длительности холелитиаза), полипы желчного пузыря более 1 см в диаметре, кальцинация органа, первичный склерозирующий холангит. К пациентам, имеющим факторы риска развития рака желчного пузыря, требуется дифференцированный подход. Очаговые изменения желчного пузыря размером более 20 мм следует исходно рассматривать как злокачественные, обследовать и лечить по программе лечения рака желчного пузыря. Регулярное выполнение УЗИ рекомендовано при полипах желчного пузыря размером 6–9 мм каждые 6 мес. в течение 1 года, далее ежегодно с хирургическим лечением в случае увеличения их размеров (до 10–20 мм).

3. ЛЕЧЕНИЕ

3.1. Локализованные формы

Операция остается единственным методом, способным излечить пациента с опухолью билиарного тракта. Цель хирургического лечения — достижение R0-резекции, что ассоциируется с наибольшей выживаемостью.

3.1.1. Рак желчного пузыря

При раке желчного пузыря резектабельны от 10 до 30 % опухолей. При выявлении потенциально резектабельной опухоли показано выполнение резекции en bloc желчного пузыря с прилежащей паренхимой печени (анатомическая или неанатомическая резекция) и регионарных лимфоузлов или внепеченочных желчных протоков. При случайном выявлении рака желчного пузыря во время холецистэктомии или при T1b-стадии или большем поражении по результатам гистологического исследования рекомендуется выполнение повторной операции. Частота R0-резекций во время повторной операции варьируется вследствие дополнительных находок в ходе релапаротомии.

3.1.2. Опухоль Клацкина

Хирургические подходы определяются на основании стадирования по Bismuth–Corlette (табл. 4) и предполагают выполнение различных уровней резекции печени. Основными прогностическими факторами являются край резекции, наличие лимфоваскулярной инвазии и метастазов в лимфатических узлах.

3.1.3. Внутривнутрипеченочная холангиокарцинома

Операцией выбора является резекция печени, цель которой — достижение негативных краев, что ассоциируется с лучшей выживаемостью. Поражение регионарных лимфатических узлов является важнейшим прогностическим фактором. Другими прогностическими факторами являются размер первичной опухоли, степень дифференцировки, наличие сосудистой или периневральной инвазии, опухолевых сателлитов. Послеоперационная 5-летняя выживаемость варьирует от 20 до 43%. При внутривнутрипеченочной холангиокарциноме не выполняется трансплантация печени из-за частого раннего прогрессирования.

3.1.3. Внепеченочная холангиокарцинома

Как правило, требуется выполнение резекции головки поджелудочной железы и лимфодиссекции, т. е. выполнение стандартной панкреатодуоденальной резекции. Основными прогностическими факторами являются поражение лимфатических узлов (N) и глубина инвазии опухоли (T). 5-летняя выживаемость при интактных лимфатических узлах составляет от 54–62%, при пораженных лимфатических узлах около 20%. Для внутри- и внепеченочной холангиокарциномы повышенный уровень СА19-9 связан с неблагоприятным прогнозом.

3.1.4. Адъювантная терапия

На основании единственного положительного исследования III фазы всем пациентам при отсутствии противопоказаний к ХТ рекомендовано назначение в адъювантном режиме капецитабина (6 мес.), применение которого улучшает показатели выживаемости для всех групп больных (табл. 7).

На основании ряда исследований II фазы пациентам с низкодифференцированными опухолями и/или множественным поражением лимфатических узлов может применяться полихимиотерапия (гемцитабин + cisплатин, гемцитабин + капецитабин) (табл. 7).

Тактика лечения пациентов с положительными краями резекции (R1/R2) определяется индивидуально. Возможными опциями являются выполнение резекции, системная ХТ (согласно принципам лечения больных с метастатическим процессом) и/или ХЛТ с фторпиримидинами. Для пациентов с запланированной ХЛТ в сочетании с адъювантной ХТ оптимальная последовательность данных методик точно не определена. Однако, предпочтительным является начало лечения с четырех месяцев системной ХТ (капецитабин или гемцитабин + cisплатин/капецитабин) с последующей ХЛТ, что позволяет избежать ненужной ЛТ у пациентов с ранним отдаленным метастазированием.

3.2. Местнораспространенный нерезектабельный процесс

Лечение большинства пациентов с нерезектабельным местно-распространенным процессом является паллиативным, а результаты лечения и прогнозы мало отличаются от таковых при диссеминированном процессе и, как правило, обусловлены быстро прогрессирующей билиарной обструкцией. Задачами паллиативной терапии являются облегчение соответствующих симптомов и улучшение качества жизни. Предоперационная ХТ, в том

числе молекулярно-направленная, оправдана для попытки перевода опухоли из нерезектабельного состояния в резектабельное. В данном случае через 4–6 месяцев терапии проводится повторная оценка резектабельности с принятием решения о хирургическом этапе лечения. Поскольку существующая системная ХТ билиарного рака редко приводит к выраженному уменьшению размеров первичной опухоли, вероятность перевода первично не резектабельного процесса в резектабельный невысока.

3.2.1. Внутривенный местнораспространенный нерезектабельный билиарный рак

При исходной нерезектабельности локализованного поражения или после завершения системной ХТ (гемцитабин + цисплатин/оксалиплатин или гемцитабин + капецитабин, молекулярно-направленная терапия) (табл. 7) может проводиться конформная ЛТ совместно с фторпиримидинами. Альтернативной опцией является проведение стереотаксической ЛТ.

Паллиативный эффект также может достигаться при трансартериальной химио (радио) эмболизации опухоли, радиочастотной или микроволновой абляции, однако преимущества данных методик перед ХЛТ не доказаны.

3.2.2. Внепеченочный местнораспространенный нерезектабельный билиарный рак

При внепеченочном билиарном раке возможно проведение системной ХТ (гемцитабин + цисплатин/оксалиплатин или гемцитабин + капецитабин, молекулярно-направленная терапия) (табл. 7) со стереотаксической прецизионной конформной ХЛТ с фторпиримидинами. При желтухе, обусловленной обструкцией, ФДТ совместно со стентированием и/или дренированием имеет преимущество перед стентированием и/или дренированием в самостоятельном варианте, в том числе по показателям выживаемости и качеству жизни (рис. 2).

3.3. Метастатический процесс

Пациентам с неоперабельным или метастатическим процессом, осложненным желтухой, необходимо обеспечить желчеотток, что улучшает качество жизни больного и создает условия для проведения ХТ. При нарушении желчеотведения более чем в 25% случаев ХТ осложняется холангитом, чаще после реконструкции/дренирования/стентирования желчевыводящих путей. Лечение обострений холангита заключается в ранней антибактериальной терапии (с учетом антибиотикограммы) при обеспечении адекватного оттока желчи.

Гипербилирубинемия $>2-3$ ВГН, повышение уровня трансаминаз более чем в 5–8 раз, признаки стойкого нарушения белково-синтетической функции печени (альбумин плазмы <30 г/л), острый холангит являются только относительными противопоказаниями к ХТ. При гипербилирубинемии предпочтительнее применение схем без гемцитабина, например фторурацил (+кальция фолинат) в монорежиме или в сочетании с оксалиплатином. В случаях заболевания на фоне цирроза проведение ХТ сопряжено с высоким риском тяжелых осложнений.

3.3.1. Химиотерапия I линии

Комбинация гемцитабина с цисплатином является стандартной схемой лечения в первой линии терапии нерезектабельного, рецидивирующего или метастатического рака желчевыводящих путей и обеспечивает медиану продолжительности жизни 11,7 мес. при сравнении с 8,1 мес. при применении гемцитабина в монорежиме (табл. 7). Пациенты получают данное преимущество вне зависимости от возраста (моложе или старше 65 лет), локализации первичного очага (внутри- или внепеченочные желчные протоки, желчный пузырь), распространенности заболевания (местнораспространенный процесс или генерализованное заболевание), предшествующей терапии (хирургическое лечение или стентирование). Однако, пациенты с функциональным статусом ECOG 2 балла лучше переносят монотерапию гемцитабином или фторпиримидинами. Опционально у больных с нарушением функции почек (расчетный клиренс креатинина < 50 мл/мин.) может назначаться комбинация GemOx (табл. 7).

Комбинация гемцитабина и капецитабина является эффективной и хорошо переносимой опцией, о чем свидетельствует ряд исследований II фазы.

Монотерапия капецитабином, рекомендованная для лечения ослабленных пациентов, менее эффективна при холангиокарциноме, чем при раке желчного пузыря.

Оптимальная продолжительность первой линии терапии составляет 4–6 циклов с возможностью пролонгации лечения (при достижении и нарастании объективного ответа) либо до прогрессирования заболевания или развития выраженной клинически значимой токсичности.

3.3.2. Химиотерапия II и последующих линий

Оптимальная схема второй линии терапии не определена ввиду отсутствия сравнительных проспективных исследований. Преимуществом в отношении показателей выживаемости обладает молекулярно-направленная терапия, назначенная на основании дополнительного ИГХ и/или генетического исследований, включая комплексное геномное профилирование.

3.3.2.1. Молекулярно-направленная терапия

Опухоли билиарного тракта нередко имеют молекулярно-генетические изменения (табл. 6), которые являются потенциальными мишенями для специфических ингибиторов, многие из которых в настоящее время доступны (табл. 7). Необходимо понимать, что выявленная потенциально таргетируемая мутация не гарантирует получения пользы от лечения, направленного на данный механизм.

Эффективность молекулярно-направленной терапии в первой линии не изучена, терапевтические подходы рекомендованы к применению в качестве второй и последующих линий терапии. В отсутствие данных о потенциальных прогностических маркерах при прогрессировании на первой-второй линиях терапии может быть рекомендован мультикиназный ингибитор регорафениб.

Помимо редких альтераций, представленных в табл. 6, другим предиктивным биомаркером, определяющим ответ на иммунотерапию в отсутствие MSI-H является экспрессия

PD-L1. В исследовании II фазы у пациентов с экспрессией PD-L1 >1% отмечался высокий уровень ответов при использовании ниволумаба, некоторые из которых сохранялись на протяжении длительного времени.

Таблица 6. Частота таргетируемых онкогенных изменений при билиарном раке

Изменения	Внутрипеченочная	Внепеченочная	Желчный пузырь
% BRAF V600E	5	3	1
% HER2	3–4	11	16–20
% MSI-H/dMMR	1–10	1–5	1–5
% NTRK	< 1	< 1	< 1
% PD-L1 > 1%	28–43		

В РФ пока недоступна таргетная терапия, эффективная при часто (до 10% случаев) встречаемых при внутрипеченочной холангиокарциноме транслокации FGFR2 и IDH1/2, транслокации RET (1–2%).

3.3.2.2. Цитостатическая терапия

На основании единственного проспективного исследования III фазы большинству пациентов с прогрессированием на фоне терапии гемцитабином и цисплатином в качестве второй линии рекомендовано назначение оксалиплатина с фторурацилом (FOLFOX) (табл. 7), что приводит к статистически значимому увеличению показателей выживаемости в сравнении с плацебо.

В качестве терапии второй линии могут применяться также фторпиримидины в моно-режиме, комбинация оксалиплатина с капецитабином или иринотекана с фторурацилом. Считается, что максимальное преимущество от второй линии ХТ получают пациенты с хорошим функциональным статусом (ECOG 0–1 балл), чувствительностью опухоли к первой линии ХТ, с периодом без прогрессирования более 6 мес. и относительно низким уровнем СА19-9 (< 400 ед./мл). При длительном периоде (более 6 мес.) без прогрессирования после эффективной первой линии лечения возможно повторное использование гемцитабина с препаратом платины.

Таблица 7. Рекомендуемые режимы лекарственной терапии билиарного рака

Название режима	Схема лечения
Гемцитабин	Гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й и 15-й дни каждые 28 дней
Фторурацил+ кальция фолинат	Кальция фолинат 400 мг/м ² в/в в течение 2 часов с последующим болюсом 5-фторурацила 400 мг/м ² и 46-часовая инфузия 5-фторурацила 2400 мг/м ² (1200 мг/м ² в сутки) каждые 14 дней
Капецитабин	Капецитабин по 1250 мг/м ² × 2 раза в день внутрь в 1-й–14-й дни каждые 21 день

Название режима	Схема лечения
GemCis	Гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни+ цисплатин 25 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 21 день
GemOx	Гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни+ оксалиплатин 100 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 21 день
GemCap	Гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни+ капецитабин по 625 мг/м ² × 2 раза в день в 1-й–14-й дни каждые 21 день
CapOx	Капецитабин по 1000 мг/м ² × 2 раза в день в 1-й–14-й дни+ оксалиплатин 130 мг/м ² в/в 2-часовая инфузия в 1-й день каждые 21 день
FOLFOX	Оксалиплатин 85 мг/м ² в/в 120 мин. в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м ² в/в 120 мин., 5-фторурацил 400 мг/м ² в/в болюс, 5-фторурацил 2400 мг/м ² в/в инфузия в течение 46 часов (1200 мг/м ² в сутки) каждые 14 дней
FOLFIRI	Иринотекан 180 мг/м ² в/в 90 мин. в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м ² в/в 120 мин., 5-фторурацил 400 мг/м ² в/в болюс, 5-фторурацил 2400 мг/м ² в/в инфузия в течение 46 часов (1200 мг/м ² в сутки) каждые 14 дней
Пембролизумаб (только для MSI-H/dMMR опухолей)	Пембролизумаб 200 мг в/в 30-минутная инфузия каждые 21 день или 400 мг в/в капельно каждые 42 дня
Ниволумаб ¹ (только при PD-L1 > 1%)	240 мг в/в 30-минутная инфузия каждые 14 дней или 480 мг в/в каждые 28 дней
BRAF + MEK-ингибитор ¹ (только при мутации BRAF V600E)	Вемурафениб 960 мг внутрь 2 раза в день ежедневно + кобиметиниб 60 мг в сутки 21 день приема, 7 дней перерыв Дабрафениб 150 мг внутрь × 2 раза в сутки ежедневно + траметиниб 2 мг внутрь × 1 раз в сутки ежедневно, длительно
Регорафениб	Регорафениб 160 мг внутрь ежедневно 1–21 день каждого 28-дневного цикла
Трастузумаб + пертузумаб ¹ (только при гиперэкспрессии или амплификации HER2)	Трастузумаб 8 мг/кг в/в–нагрузочная доза в первый день первого цикла, затем 6 мг/кг в/в–каждые 21 день, пертузумаб–840 мг в/в нагрузочная доза в первый день первого цикла, затем 420 мг в/в–каждые 21 день
NTRK-ингибиторы ² (только при NTRK-сшивке)	Ларотректиниб ² 100 мг внутрь × 2 раза в сутки ежедневно Энтретектиниб ² 600 мг внутрь ежедневно

¹ Режим/препарат зарегистрирован в РФ, но не входит в клинические рекомендации, одобренные Минздравом РФ.

² Препарат не зарегистрирован в РФ, но доступен по программе расширенного доступа и имеет доказанную эффективность.

Рекомендуемый алгоритм лечения билиарного рака в зависимости от степени распространенности представлен на рис. 2.

3.4. Билиарная гипертензия

Тактика отведения желчи у онкологических больных с механической желтухой опухолевой этиологии учитывает перспективы противоопухолевого лечения, ожидаемую

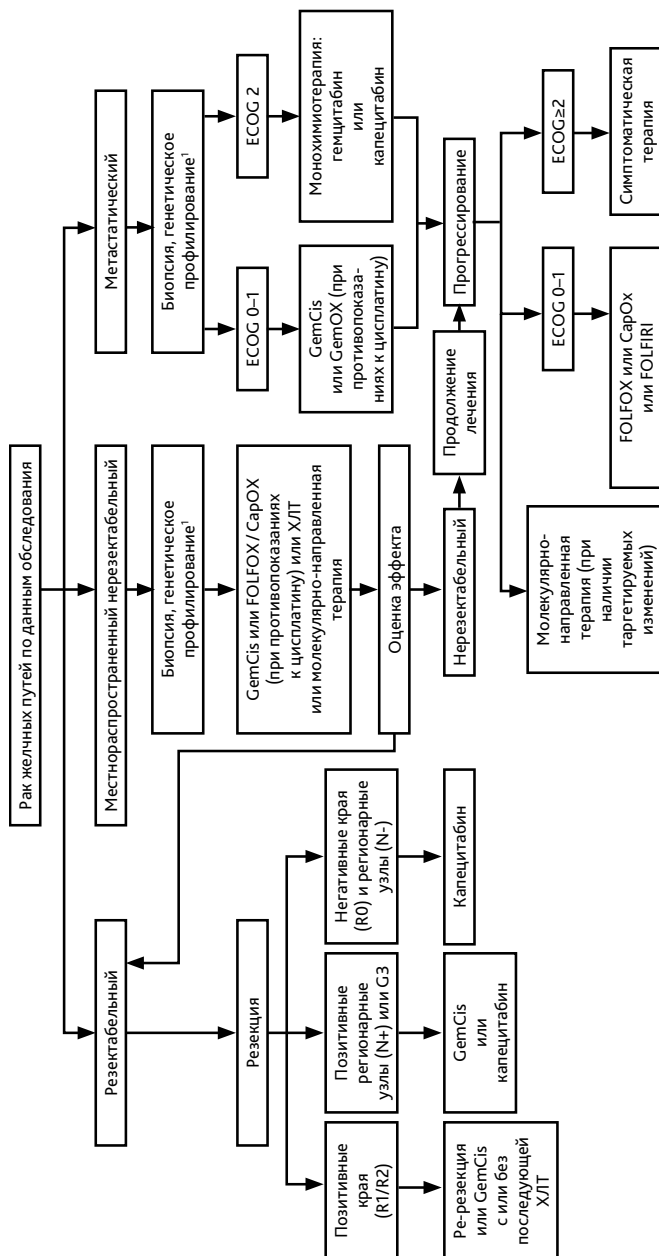
продолжительность жизни пациента, локализацию и распространенность блока желчеоттока и степень нарушения функции печени. С учетом возможности внутрипротокового лечения опухолей (ФДТ, брахитерапия) и частой необходимости длительного доступа к желчным протокам купирование желчной гипертензии, по сути, является первым этапом для последующих диагностических и лечебных процедур. При определении показаний к желчеотведению необходимо соотносить риски вмешательства и предполагаемую клиническую пользу.

В большинстве случаев адекватным методом желчной декомпрессии является выполнение чрескожной чреспеченочной холангиостомии (одно/двухсторонней в зависимости от уровня блока и степени разобщения внутривнутрипеченочных протоков) либо, при высоком риске развития тяжелых осложнений, эндоскопическая транспапиллярная установка съёмного пластикового стента.

Имплантация саморасширяющихся металлических стентов в область опухолевой стриктуры оправдана, когда нет сомнений в диагнозе, отсутствуют перспективы противоопухолевого лечения и ожидаемая продолжительность жизни больного не превышает 3 мес. Однако, в зависимости от протяженности стриктуры и ее локализации, вопрос установки саморасширяющегося металлического стента может обсуждаться и при иных клинических состояниях.

4. НАБЛЮДЕНИЕ

Целью активного наблюдения является выявление раннего местного прогрессирования, предполагающее возможность применения локальных методов лечения. Известно, что до 65% рецидивов заболевания случаются в первые 2 года наблюдения и лишь 5% рецидивов диагностируются спустя 3 года. Эти данные подтверждают целесообразность активного наблюдения: КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием, онкомаркеры (если были повышены до операции) каждые 6 мес. в первые 2 года, далее — ежегодно в течение 3 лет; при невозможности выполнения КТ — применение УЗИ и рентгенографии.



¹ Включает в себя определение PD-L1, HER2, MSI, BRAF, NTRK или полное секвенирование. При выявлении изменений рекомендовано проведение онкологического консилиума для определения показаний к соответствующей молекулярно-направленной терапии.

Рисунок 2. Алгоритм лечения рака желчных путей.

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-27

Цитирование: Покатаев И.А., Кудашкин Н.Е., Трякин А.А., Лядов В.К., Федянин М.Ю., Подлужный Д.В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака поджелудочной железы. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11). 27

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Коллектив авторов: Покатаев И.А., Гладков О.А., Загайнов В.Е., Кудашкин Н.Е., Кучин Д.М., Лядов В.К., Патютко Ю.И., Подлужный Д.В., Трякин А.А., Федянин М.Ю., Черных М.В.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, карцинома, CA19-9, химиотерапия, классификация резектабельности

Злокачественные опухоли поджелудочной железы делятся на две группы: экзокринной части (95% случаев) и эндокринной части (5% случаев). В казуистически редких случаях встречаются мезенхимальные опухоли и лимфомы. Данные рекомендации посвящены только карциномам экзокринной части поджелудочной железы.

Тактика лечения рака поджелудочной железы должна определяться на междисциплинарном онкологическом консилиуме с обязательным участием панкреатобилиарного хирурга, лучевого диагноста, специалистов по лекарственной и лучевой терапии.

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Стадирование осуществляется на основании TNM классификации рака поджелудочной железы (РПЖ) (8-е издание, 2017 г.) (табл. 1).

Первичная опухоль (T):

- TX — недостаточно данных для оценки первичной опухоли;
- Tis — карцинома *in situ* (данная категория включает панкреатическую интраэпителиальную неоплазию высокой степени (ПаниН -3), внутрипротоковую папиллярную муцинозную опухоль с тяжелой дисплазией, внутрипротоковую тубулопапиллярную опухоль с тяжелой дисплазией, муцинозную кистозную опухоль с тяжелой дисплазией);
- T1 — опухоль ограничена поджелудочной железой до 2 см в наибольшем измерении (дополнительно введены группы T1a, T1b, T1c — для уточнения прогноза образований с размером инвазивного компонента до 0,5 см, 0,5–1 см и 1–2 см соответственно);
- T2 — опухоль размером 2–4 см в наибольшем измерении;
- T3 — опухоль размером более 4 см в наибольшем измерении;

T4 — опухоль вовлекает чревный ствол, верхнюю брыжеечную или общую печеночную артерию, вне зависимости от размера.

Регионарные лимфатические узлы (N)

NX — недостаточно данных для оценки регионарных лимфоузлов;

N0 — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфоузлов;

N1 — наличие метастазов в 1–3 регионарных лимфоузлах;

N2 — наличие метастазов в 4 или более регионарных лимфоузлах.

Адекватное послеоперационное стадирование предполагает морфологическое изучение не менее 12 лимфатических узлов.

К регионарным лимфоузлам для опухоли головки поджелудочной железы относятся лимфоузлы вдоль общего желчного протока, общей печеночной артерии, воротной вены, задней и передней панкреатодуоденальных аркад, вдоль верхней брыжеечной вены и правой латеральной стенки верхней брыжеечной артерии. К регионарным лимфоузлам для опухоли тела и хвоста поджелудочной железы относятся лимфоузлы вдоль общей печеночной артерии, чревного ствола, селезеночной артерии, ворот селезенки, а также забрюшинные и латеральные аортальные лимфоузлы. Существуют принципиальные разночтения в описании регионарных лимфатических узлов в классификации TNM 8 редакции по версиям AJCC и UICC, в то же время отсутствуют ссылки на работы, на основании которых в UICC латеральные аортальные лимфатические узлы были отнесены к регионарным. Необходимо учитывать данную информацию при составлении плана лечения пациентов.

Отдаленные метастазы (M)

M0 — нет отдаленных метастазов;

M1 — наличие отдаленных метастазов.

Таблица 1. Стадирование рака поджелудочной железы

Стадия	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1–3	N1	M0
III	T1–3	N2	M0
	T4	любая N	M0
IV	любая T	любая N	M1

2. ДИАГНОСТИКА

Диагноз РПЖ устанавливается на основании анамнестических, лабораторных данных и результатов инструментального обследования. Морфологическое исследование необходимо только в тех случаях, когда пациенту планируется проведение лекарственной терапии (предоперационной или паллиативной) или облучения. Оптимальным вариантом получения материала для верификации процесса является эндосонография и тонкоигольная аспирационная биопсия. Толстоигольная биопсия под контролем эндосонографии позволяет получить дополнительный материал для ИГХ или молекулярно-генетического исследования, однако является более сложным и дорогостоящим методом. Биопсия должна быть выполнена также в ходе эксплоративной лапаротомии или лапароскопии у тех пациентов, которым планировалась радикальная операция без предшествующей верификации, однако интраоперационно процесс был признан нерезектабельным.

У пациентов с резектабельными опухолями (15–20% от общего числа больных) отрицательный результат биопсии не должен приводить к задержке или отмене хирургического лечения в том случае, если тактика лечения обсуждается на междисциплинарном консилиуме и клинический диагноз РПЖ не вызывает сомнения.

В план обследования должны быть включены:

- осмотр, сбор анамнеза болезни, семейного анамнеза;
- клинический анализ крови;
- биохимический анализ крови с оценкой функции печени, почек;
- определение СА19-9 в сыворотке крови (необходимо помнить, что уровень СА19-9 может быть повышен на фоне желтухи, холангита или иного воспалительного процесса в панкреатобилиарной области, в связи с чем определение базового уровня СА19-9 должно проводиться после билиарной декомпрессии, нормализации уровня билирубина и купирования воспалительных явлений);
- КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза; исследование брюшной полости должно проводиться строго с в/в болюсным контрастированием по разработанному для оценки поджелудочной железы протоколу: без перорального контрастирования йодсодержащими препаратами, толщина среза < 3 мм (предпочтительно < 1 мм), с обязательной оценкой «панкреатической» (40–50 сек после начала введения контраста) и портальной (65–70 сек) фаз контрастирования, с использованием высокой концентрации (> 300 мг йода на литр) и скорости его введения 3–5 мл/сек.;
- УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза, шейно-надключичной области является допустимым при нецелесообразности КТ (например, у пациентов с диссеминацией опухоли) или невозможности КТ;
- Рентгенография органов грудной клетки является альтернативой при нецелесообразности КТ (например, у пациентов с диссеминацией опухоли) или невозможности КТ;
- ЭГДС;
- ЭКГ.

При наличии показаний дополнительно рекомендованы следующие методы обследования:

- эндоУЗИ преимущественно для верификации опухоли, в т. ч. биопсии подозрительных аортокавальных лимфоузлов, наличие метастазов в которых является противопоказанием для радикальной операции, а также для дополнительной оценки резектабельности;
- МРТ брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием для определения степени распространенности, резектабельности или оценки эффективности консервативного лечения у пациентов с аллергией на йод-содержащие контрастные препараты, а также при сомнительных результатах КТ в отношении первичной опухоли либо очагов в печени;
- ПЭТ/КТ для выявления отдаленных метастазов у пациентов с высокой вероятностью их наличия (например, высокий уровень маркера СА19-9 или крупные размеры первичной опухоли). Однако ПЭТ/КТ НЕ является заменой КТ по вышеописанному протоколу в отношении оценки первичной распространенности при решении вопроса о возможности выполнения радикальной операции или при планировании ЛТ;
- диагностическая лапароскопия используется преимущественно при подозрении на перитонеальный карциноматоз, в т. ч. в смывах с брюшины, либо для биопсии в тех ситуациях, когда менее инвазивные способы получения материала оказались неинформативны или недоступны;
- определение хромогранина А в сыворотке крови (при клиническом подозрении на наличие у пациента нейроэндокринной опухоли).

С учетом частоты выявления мутаций в генах BRCA1, BRCA2 и PALB2 (более 5 % случаев) и их существенного влияния на выбор схемы ХТ, определение данных мутаций целесообразно проводить у всех пациентов при неоперабельном РПЖ. Учитывая крайне низкую чувствительность существующих тест-систем на основе ПЦР, следует отдать предпочтение секвенированию. При наличии гистологического материала целесообразно выполнение секвенирования в ткани опухоли с дополнительным определением статуса MSI.

3. ЛЕЧЕНИЕ

3.1. Лечение неметастатического рака поджелудочной железы (любая Т, любая N, M0)

Решение о тактике лечения неметастатического РПЖ основано на оценке резектабельности первичной опухоли и должно приниматься мультидисциплинарной командой, включающей химиотерапевта, радиолога, рентгенолога и хирурга, обладающего достаточным опытом хирургического лечения больных с опухолями билио-панкреатодуоденальной области. В табл. 2 приведена классификация, которая позволяет судить о резектабельности по данным КТ, выполненном до начала лечения.

Таблица 2. Оценка резектабельности неметастатического рака поджелудочной железы (критерии клиники M.D. Anderson)

Сосуд	Категория		
	Резектабельный	Погранично резектабельный	Нерезектабельный
Верхняя брыжеечная артерия	Не вовлечена; нормальная жировая прослойка между опухолью и артерией	Опухоль прилежит к ≤180° (половина или менее) окружности артерии; периар- териальная исчерченность и опухолевые очаги, выпуклой поверхностью контактирующие со стенкой сосуда (на небольшой площади), что повышает шанс их удаления	Опухоль прилежит более чем к 180° окружности
Чревный ствол/печеночная артерия	Не вовлечены	Охват/прилежание к общей печеночной артерии на неболь- шом протяжении (чаще в зоне отхождения гастродуоденальной артерии); хирург должен быть готов к резекции сосуда с последующей реконструкцией	Охват опухолью и отсутствие техни- ческих возможностей для реконструкции из-за распространения на чревный ствол на уровне отхождения селезеночной и левой желудочной артерии или на проксимальный отдел чревного ствола
Верхняя брыжеечная вена/воротная вена	Проходимы	Окклюзия короткого сегмента с неизменным сосудом выше и ниже; изолированная окклюзия сегмента вены без инвазии верхней брыжеечной артерии является редкостью и должно быть явно выражено на всех снимках КТ	Окклюзия и отсутствие перспектив реконструк- ции

При резектабельном РПЖ рекомендуется на первом этапе проведение хирургиче- ского лечения. Альтернативным вариантом является периоперационная ХТ длитель- ностью 2–3 месяца до операции и 3–4 месяца после нее. Все большее число исследований свидетельствуют, что проведение периоперационной ХТ ассоциировано с повышением частоты R0-резекции и увеличением продолжительности жизни. Режимы предопера- ционной ХТ представлены в табл. 4. Начало лечения с ХТ сопряжено с необходимостью биопсии опухоли для морфологической верификации диагноза и выполнения желчераз- грузочных процедур.

При погранично резектабельном раке необходимо проведение предоперационной ХТ с последующей оценкой результатов. При отсутствии отрицательной динамики рекомен- дуется выполнение операции.

При нерезектабельном раке рекомендовано проведение индукционной терапии с после- дующей повторной оценкой резектабельности (рис. 1).

3.1.1. Предоперационная/индукционная химиотерапия

Единого протокола предоперационной/индукционной терапии не существует. Основным методом лечения остается ХТ. Режимы ХТ аналогичны таковым для лечения метастатического рака (табл. 4). Предпочтительными режимами (при отсутствии противопоказаний) являются (m) FOLFIRINOX или комбинации гемцитабина и пав-паклитаксела (табл. 4). При наличии у пациентов мутаций в генах BRCA или PALB2, оптимальным является применение комбинации FOLFIRINOX или комбинации гемцитабина с производными платины. При выборе режима ХТ следует учитывать следующие данные: общее состояние пациента, возраст, наличие осложнений опухолевого процесса и серьезных сопутствующих заболеваний.

Длительность индукционной ХТ при погранично резектабельном и нерезектабельном процессе определяется достижением максимального эффекта. Рекомендуется оценивать эффект по КТ каждые 6–8 нед. В случае отсутствия прогрессирования при первой оценке эффекта (уменьшение размера опухоли или стабилизация) следует продолжить ХТ. В случае отсутствия положительной динамики опухолевого процесса по данным двух последних изображений следует рассмотреть возможность выполнения радикальной операции.

В случае сохранения нерезектабельного процесса и отсутствия нарастания эффекта после окончания 16 нед. индукционной ХТ рекомендуется продолжение ранее начатого режима ХТ (при его хорошей переносимости) либо проведение поддерживающей ХТ (например, монотерапии фторпиримидиновым производным, если до этого пациент получал FOLFIRINOX). Доказательств преимущества какой-либо тактики на момент составления рекомендаций нет.

Рекомендуемая суммарная продолжительность ХТ с учетом индукционного и поддерживающего этапов должна составлять не менее 6 мес. Применение ХТ более 6 мес. (например, до прогрессирования опухоли) также является возможной опцией ввиду отсутствия клинических исследований, посвященных изучению оптимальной длительности ХТ в этой группе пациентов. Решение о продолжении ХТ до прогрессирования должно приниматься с учетом динамики эффекта и переносимости данного лечения.

3.1.2. Предоперационная/индукционная лучевая терапия

Роль ЛТ в рамках индукционной терапии РПЖ окончательно не определена. Опубликованные рандомизированные исследования не поддерживают использование ЛТ как при погранично резектабельном (исследование ALIANCE A021501, ESPAC5f), так и при нерезектабельном раке (исследование LAP 07). На настоящий момент применение ЛТ по данным показаниям не рекомендуется вне рамок клинических исследований.

3.1.3. Хирургическое лечение

После проведения курсов предоперационного лечения решение о хирургическом лечении должно приниматься мультидисциплинарной группой. Хирургическое лечение целесообразно только при отсутствии отдаленных метастазов. При изолированном местном прогрессировании опухоли решение об операции принимается индивидуально в условиях специализированного центра. Пациентам с погранично резектабельными

карциномами, которым проводилось неoadъювантное лечение, операция целесообразна только при отсутствии инструментальных признаков прогрессирования. При погранично резектабельных опухолях головки поджелудочной железы сохранение инфильтрации вокруг артериальных сосудов не является абсолютным противопоказанием к лапаротомии.

Стандартным доступом при всех операциях на поджелудочной железе является срединная лапаротомия. При опухолях головки поджелудочной железы следует выполнять гастропанкреатодуоденальную резекцию. При опухолях тела или хвоста поджелудочной железы следует выполнять дистальную субтотальную резекцию поджелудочной железы, включающую удаление тела, хвоста железы, а также селезенки. При поражении карциномой всех отделов поджелудочной железы рекомендуется выполнить тотальную панкреатэктомию. Стандартный объем лимфодиссекции при раке головки поджелудочной железы предполагает удаление следующих лимфатических узлов: надпилорических и подпилорических, лимфоузлов по ходу печеночной артерии и чревного ствола, лимфоузлов вдоль общего желчного протока, пузырного протока и воротной вены, ретропанкреатических лимфоузлов, лимфоузлов по нижнему краю головки поджелудочной железы, лимфоузлов по правой полуокружности верхней брыжеечной артерии, лимфоузлов по верхнему краю головки поджелудочной железы. При раке головки поджелудочной железы рекомендуется иссечение клетчатки и нервных сплетений вдоль правой полуокружности верхней брыжеечной артерии.

При карциномах тела и хвоста поджелудочной железы рекомендовано удаление следующих групп лимфоузлов: лимфоузлов ворот селезенки, лимфоузлов вдоль селезеночной артерии, лимфоузлов по нижнему краю поджелудочной железы, вдоль общей печеночной артерии и чревного ствола, расположенных вдоль левой полуокружности верхней брыжеечной артерии, средних ободочных лимфоузлов вдоль одноименной артерии. Стандартная лимфаденэктомия должна включать удаление не менее 12 лимфатических узлов. Расширенная лимфаденэктомия не показала преимуществ в ходе сравнительных исследований, ее применение не рекомендовано на сегодняшний день.

Многочисленные исследования, посвященные возможностям выполнения операций по поводу РПЖ лапароскопическим способом, продемонстрировали сопоставимые с эффективностью традиционных вмешательств хирургические и онкологические результаты. В связи с этим они могут рассматриваться в качестве альтернативы стандартным операциям с лапаротомным доступом в центрах, имеющих существенный опыт подобных вмешательств.

Операция Appleby (дистальная резекция поджелудочной железы с резекцией чревного ствола) может применяться только в специализированных клиниках с участием специалистов, имеющих опыт подобных вмешательств, на фоне стабилизации или частичного ответа на предоперационную ХТ или ХЛТ.

3.1.4. Адъювантная терапия

В случае предоперационной ХТ длительностью 6 мес. с последующим хирургическим лечением после операции рекомендовано динамическое наблюдение без адъювантной терапии. Если длительность предоперационной ХТ была меньше 6 мес., рекомендовано применение адъювантной ХТ так, чтобы общая продолжительность ХТ составила 6 мес.

В этом случае рекомендуется проводить адъювантный этап ХТ с использованием тех же цитотоксических препаратов, которые были использованы перед операцией. Однако, с учетом более высокого риска непереносимой токсичности после операции по сравнению с предоперационным этапом, следует адаптировать дозы препаратов из предоперационного режима в соответствии с состоянием пациента после операции.

В случае выполнения хирургического лечения без предоперационной ХТ проведение адъювантной ХТ рекомендовано всем пациентам вне зависимости от стадии и радикальности операции.

Лечение должно быть начато в течение 3 мес. после операции (оптимально начинать ХТ в промежутке между 4 и 8 неделями после операции). Если состояние пациента после операции не позволяет начать ХТ в течение 3 мес., более позднее начало адъювантной терапии все же целесообразно, хотя и менее эффективно. Перед началом ХТ целесообразно выполнить обследование (оценка грудной и брюшной полостей, а также СА19-9), чтобы убедиться в отсутствии прогрессирования заболевания. Рекомендуемые режимы адъювантной ХТ представлены в табл. 3.

Таблица 3. Режимы адъювантной химиотерапии при раке поджелудочной железы

Показания	Режим химиотерапии
Оптимальный объем химиотерапии	mFOLFIRINOX ^{1,3} : оксалиплатин 85 мг/м ² в/в 120 мин., иринотекан 150 мг/м ² в/в 90 мин., кальция фолинат 400 мг/м ² в/в 120 мин., 5-фторурацил 2400 мг/м ² в/в инфузия в течение 46 часов, каждые 2 нед., всего 12 циклов
Минимальный объем химиотерапии ^{2,3}	GEMCAP: гемцитабин 1000 мг/м ² в/в капельно 30 мин. в 1-й, 8-й и 15-й дни+ капецитабин 1660 мг/м ² внутрь ежедневно с 1-го по 21-й день каждые 4 нед., всего 6 циклов или Гемцитабин 1000 мг/м ² в/в капельно 30 мин. еженедельно 7 нед., далее 1000 мг/м ² в 1-й, 8-й и 15-й дни каждые 4 нед., всего 6 циклов или Капецитабин 2000–2500 мг/м ² /сут. внутрь с 1-го по 14-й день каждые 3 нед., всего 8 циклов или 5-фторурацил 425 мг/м ² в/в струйно+ кальция фолинат 20 мг/м ² в/в струйно с 1-го по 5-й дни каждые 4 нед., всего 6 циклов

¹ mFOLFIRINOX рекомендуется только пациентам с ECOG 0–1, без серьезных осложнений хирургического лечения, сопутствующих заболеваний при уровне общего билирубина <1,5 ВГН.

² У пациентов, которым невозможно проведение адъювантной ХТ mFOLFIRINOX, предпочтительным режимом является GEMCAP.

³ При положительных краях резекции (R1) режимы ХТ остаются теми же, однако польза режима GEMCAP при R1-статусе сомнительна.

Применение предикторов эффективности гемцитабина при планировании адъювантной ХТ (например, hENT, RRM1 и др.) не рекомендуется вне рамок клинических исследований.

Роль адъювантной ЛТ в настоящее время изучается в проспективных рандомизированных исследованиях. Ее рутинное применение не рекомендуется даже при положительных краях резекции (R1) или при подтвержденных метастазах в регионарных лимфоузлах (pN1–2).

3.1.5. Коррекция осложнений опухолевого процесса

Пациенты с механической желтухой нуждаются в выполнении билиодигестивных вмешательств, если лечение планируется начать с консервативного этапа. Решение о выполнении желчеотведения при планировании радикального хирургического лечения принимается индивидуально. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что гипербилирубинемия существенно не повышает риск серьезных послеоперационных осложнений, а желчезагрузные операции значительно и часто необоснованно отдаляют радикальное хирургическое лечение. Билиодигестивные вмешательства [антеградные (чрескожные чреспеченочные), ретроградные (эндоскопические) и открытые операции] абсолютно показаны при наличии осложнений холестаза, например, при активном холангите, уровне общего билирубина более 250 мкмоль/л, а также при невозможности хирургического лечения в ближайшие 2 недели. Предпочтение должно быть отдано мининвазивным вмешательствам (антеградные (чрескожные чреспеченочные), ретроградные (эндоскопические)); открытые операции следует осуществлять только в случае неэффективности мининвазивных.

Пациенты с высокой тонкокишечной непроходимостью, вызванной сдавлением и/или инфильтрацией опухолью пилорического отдела желудка или тонкой кишки, нуждаются в неотложном разрешении данного осложнения, если планируется начало лечения с консервативного этапа или при невозможности выполнения радикальной операции. Приоритетным методом лечения данного осложнения является эндоскопическая установка саморасширяющегося металлического стента в просвет суженного участка пищеварительного тракта. Альтернативным методом является формирование обходных анастомозов.

При наличии выраженного болевого синдрома возможно выполнение блокады чревного сплетения. Данная мининвазивная процедура выполняется чрескожно или эндоскопически. Эндоскопическая блокада чревного сплетения считается более безопасной. В качестве альтернативы с обезболивающей целью может быть применена ЛТ, как стереотаксический курс в РОД 5–6 Гр, 5 раз в нед., СОД 25–30 Гр в зависимости от объема облучения окружающих критических органов и с учетом их толерантности, так и конформная ЛТ в РОД 3–4 Гр, 5 раз в нед., СОД 30–28 Гр соответственно. Пациент должен получать анальгетические препараты, обеспечивающие стойкое купирование болевого синдрома.

Кахексия должна корректироваться применением дополнительного энтерального питания. Пациенты, страдающие РПЖ, должны получать ферменты поджелудочной железы во время приема пищи.

3.1.6. Динамическое наблюдение после первичного лечения

Не существует доказательств того, что активное наблюдение за пациентами после первичного лечения и раннее выявление рецидива заболевания увеличивает продолжительность жизни. Поэтому допустимо проводить только выяснение жалоб пациента и физикальный осмотр на регулярной основе. Однако быстрое ухудшение состояния при прогрессировании заболевания лимитирует перспективы использования современных режимов ХТ. Поэтому оптимальными являются визиты пациента каждые 12–16 нед. в течение первых двух лет, каждые 6 мес. — в последующем для выполнения следующего обследования:

- УЗИ брюшной полости или КТ/МРТ брюшной полости с в/в контрастированием;
- УЗИ малого таза для женщин;
- рентгенография органов грудной клетки;
- определение СА19-9 в случае их повышенных уровней до лечения, а также общий и биохимический анализы крови для оценки функции печени и почек.

3.2. Лечение метастатического рака поджелудочной железы (любая Т, любая N, M1) и рецидивов после хирургического лечения

Основным методом лечения данной группы пациентов является ХТ (рис. 1). Однако продолжительность жизни определяется не только эффективностью ХТ, но и своевременным купированием возможных осложнений опухолевого процесса (см. раздел 3.1.5.).

3.2.1. Химиотерапия I линии

Рекомендуемые режимы ХТ I линии при РПЖ суммированы в табл. 4. При применении любого режима ХТ рекомендуется продолжение лечения до прогрессирования или до неприемлемой токсичности, которая сохраняется, несмотря на редукции доз препаратов.

Таблица 4. Рекомендуемые режимы химиотерапии I линии рака поджелудочной железы

Режим химиотерапии (лечение до прогрессирования/неприемлемой токсичности)	Критерии выбора режима химиотерапии
FOLFIRINOX (оксалиплатин 85 мг/м ² в/в 120 мин., иринотекан 180 мг/м ² в/в 90 мин., кальция фолинат 400 мг/м ² в/в 120 мин., 5-фторурацил 400 мг/м ² в/в болюс, 5-фторурацил 2400 мг/м ² в/в инфузия в течение 46 часов, каждые 2 нед.)	• Состояние по шкале ECOG 0–1 балл; • Общий билирубин < 1,5 ВГН; • Отсутствие серьезных осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний; • Возможность осуществления центрального венозного доступа; • Возможность проведения двухсуточной инфузии 5-фторурацила с помощью инфузомата/инфузионной помпы; • Возможность госпитализации в профильное учреждение при возникновении жизнеугрожающих осложнений
Nab-паклитаксел 125 мг/м ² в/в капельно 30 мин. + гемцитабин 1000 мг/м ² в/в капельно 30 мин. в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед. (у ослабленных пациентов или при наличии серьезных сопутствующих заболеваний допустима редукция доз препаратов до 100–75 мг/м ² и 750–600 мг/м ² для наб-паклитаксела и гемцитабина соответственно и/или использование режима в 1, 8-й дни каждые 3 нед. или в 1, 15-й дни каждые 4 нед.)	• Состояние по шкале ECOG 0–2 балла; • Общий билирубин < 1,5 ВГН; • Отсутствие серьезных осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний; • Возможность госпитализации в профильное учреждение при возникновении жизнеугрожающих осложнений

Режим химиотерапии (лечение до прогрессирования/неприемлемой токсичности)	Критерии выбора режима химиотерапии
Гемцитабин 1000 мг/м ² в/в 1-й, 8-й дни каждые 3 нед. в сочетании с производным платины: • цисплатин 60–75 мг/м² в/в в 1-й день или • карбоплатин AUC 4–5 в/в в 1-й день или • оксалиплатин 100–130 мг/м² в/в в 1-й день	• Наличие герминальной или соматической мутации BRCA или PALB2; • Состояние по шкале ECOG 0–2 балла; • Общий билирубин < 1,5 ВГН; • Отсутствие серьезных осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний
Гемцитабин 1000 мг/м ² в/в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед.	• Состояние по шкале ECOG 2 балла; • Общий билирубин < 3 ВГН; • Противопоказания к вышеперечисленным режимам

Выбор режима ХТ при метастатическом РПЖ определяется, в первую очередь, состоянием пациента. При относительно удовлетворительном общем состоянии (по шкале ECOG 0–1 балл), нормальной функции печени и почек, отсутствии серьезных осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний рекомендуется применение режимов FOLFIRINOX или гемцитабин + пab-паклитаксел. Отдельным пациентам, имеющим значительное распространение опухолевого процесса и связанные с этим симптомы (общее состояние по шкале ECOG 2 балла), может быть рекомендована комбинация гемцитабина и пab-паклитаксела, если ожидается, что в случае достижения противоопухолевого эффекта симптомы болезни могут регрессировать.

Пациенты, получавшие ранее ХТ по поводу неметастатического РПЖ (индукционную или адъювантную), могут получать лечение теми же препаратами, если период от окончания предыдущего лечения до прогрессирования заболевания составил более 6 мес. Если этот период составил менее 6 мес., целесообразно назначить ХТ другими препаратами (табл. 5).

Комбинация гемцитабина и эрлотиниба не рекомендуется для применения при РПЖ, так как по данным рандомизированного исследования продемонстрировало минимальное преимущество в продолжительности жизни при существенном увеличении токсичности.

Значительная токсичность режима FOLFIRINOX обосновывает изначальную модификацию данного режима, которая может включать один или несколько нижеперечисленных вариантов:

- первичная профилактика нейтропении Г-КСФ;
- редукция дозы болюсного (до 320 мг/м² или полная отмена) и инфузионного (до 2000 мг/м²) введения 5-фторурацила;
- редукция дозы иринотекана (до 150 мг/м²);
- редукция дозы оксалиплатина (до 65 мг/м²).

В случае отсутствия прогрессирования после окончания 16 нед. ХТ (m) FOLFIRINOX рекомендуется либо продолжение (m) FOLFIRINOX (при его хорошей переносимости) либо переход на поддерживающую химиотерапию фторпиримидинами или режимом FOLFIRI. Лечение гемцитабином в монорежиме или в комбинации с пab-паклитакселом рекомендуется до прогрессирования заболевания либо до неприемлемой токсичности, несмотря на редукции доз препаратов.

Пациентам с мутацией в генах BRCA1, BRCA2 или PALB2 рекомендуется применение комбинации FOLFIRINOX или комбинации гемцитабина с производным платины (цисплатином, карбоплатином или оксалиплатином).

У пациентов с метастатическим РПЖ и патогенными герминальными мутациями в генах BRCA в случае отсутствия прогрессирования после проведения не менее 16 недель платиносодержащей химиотерапии I линии рекомендуется рассмотреть либо продолжение ХТ (в том числе в виде поддерживающей ХТ фторпиримидинами или режимом FOLFIRI), либо переход на поддерживающую терапию олапарибом до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. Рандомизированное исследование продемонстрировало преимущество в отношении времени без прогрессирования при применении поддерживающей терапии олапарибом в таблетках в дозе 300 мг 2 раза в сутки длительностью до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности при сравнении с плацебо у пациентов с метастатическим РПЖ и патогенными герминальными мутациями в генах BRCA в случае отсутствия прогрессирования после проведения не менее 16 недель платиносодержащей ХТ I линии. Лечение олапарибом должно быть начато не позже 8 недель от даты последнего курса ХТ. Олапариб не продемонстрировал увеличения продолжительности жизни при сравнении с поддерживающей терапией плацебо.

Во всех случаях, не соответствующих критериям выбора многокомпонентных режимов ХТ (табл. 4), рекомендуется монокимиотерапия гемцитабином. Пациентам в тяжелом общем состоянии проведение ХТ не рекомендуется, показана только симптоматическая терапия.

3.2.2. Лучевая терапия

Применение ЛТ возможно в случае локорегионарного рецидива после хирургического лечения и адъювантной ХТ, а также продолженного роста первичной нерезектабельной опухоли после ХТ при отсутствии отдаленных метастазов. Целесообразно проведение ХЛТ или 3–4 месяцев ХТ с последующим проведением стереотаксической ЛТ.

Облучение проводится в РОД 1,8–2,0 Гр до СОД 45–54 Гр в сочетании с капецитабином в дозе 1600 мг/м²/сут. внутрь ежедневно в течение всего периода облучения. В случае применения стереотаксической ЛТ рекомендуется использовать 3 фракции до СОД 30–45 Гр или 5 фракций до СОД 25–45 Гр. В объём облучения включается первичная опухоль с вовлеченными лимфатическими узлами или рецидив опухоли.

3.2.3. Химиотерапия II линии

Рекомендуемые режимы ХТ II линии при РПЖ суммированы в табл. 5.

Таблица 5. Рекомендуемые режимы химиотерапии II линии рака поджелудочной железы

Режим химиотерапии (лечение до прогрессирования/неприемлемой токсичности)	Критерии выбора режима химиотерапии
Nab-паклитаксел 100–125 мг/м ² в/в капельно 30 мин. + гемцитабин 750–1000 мг/м ² в/в капельно 30 мин. в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед. (у ослабленных пациентов или при наличии серьезных сопутствующих заболеваний допустима редукция доз препаратов до 100–75 мг/м ² и 750–600 мг/м ² для наб-паклитаксела и гемцитабина соответственно и/или использование режима в 1, 8-й дни каждые 3 нед. или в 1, 15-й дни каждые 4 нед.)	• Ранее не использовался гемцитабин и наб-паклитаксел • Состояние по шкале ECOG 0–1 балл • Общий билирубин < 1,5 ВГН • Отсутствие серьезных осложнений опухолевого процесса сопутствующих заболеваний • Возможность госпитализации в профильное учреждение при возникновении жизнеугрожающих осложнений
Гемцитабин 750–1000 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й дни каждые 3 нед. в сочетании с производным платины: • цисплатин 60–75 мг/м² в/в в 1-й день или • карбоплатин AUC 4–5 в/в в 1-й день или • оксалиплатин 100–130 мг/м² в/в в 1-й день	• Наличие герминальной или соматической мутации BRCA или PALB2 • Ранее не использовался гемцитабин и производное платины • Состояние по шкале ECOG 0–2 балла • Общий билирубин < 1,5 ВГН • Отсутствие серьезных осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний
Гемцитабин 750–1000 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед.	• Ранее не использовался гемцитабин • Состояние по шкале ECOG 1–2 балла • Общий билирубин < 3 ВГН
mFOLFIRINOX (оксалиплатин 60–85 мг/м ² в/в 120 мин., иринотекан 120–180 мг/м ² в/в 90 мин., кальция фолинат 400 мг/м ² в/в 120 мин., 5-фторурацил 2000–2400 мг/м ² в/в инфузия в течение 46 часов, интервал между циклами 2 нед.)	• Ранее использовался гемцитабин • Состояние по шкале ECOG 0–1 балл • Общий билирубин < 1,5 ВГН • Отсутствие серьезных осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний • Возможность обеспечения центрального венозного доступа • Возможность проведения двухсуточной инфузии 5-фторурацила с помощью инфузомата/инфузионной помпы • Возможность госпитализации в профильное учреждение при возникновении жизнеугрожающих осложнений

Режим химиотерапии (лечение до прогрессирования/непереносимой токсичности)	Критерии выбора режима химиотерапии
mFOLFOX6 (оксалиплатин 85 мг/м² в/в 120 мин., кальция фолинат 400 мг/м² в/в 120 мин., 5-фторурацил 400 мг/м² в/в болюс, 5-фторурацил 2400 мг/м² в/в инфузия в течение 46 часов, интервал между циклами 2 нед.); XELOX (оксалиплатин 130 мг/м² в/в 120 мин. в 1-й день, капецитабин 2000 мг/м²/сут. внутрь в 1–14-й дни каждые 3 нед.); FOLFIRI (ириротекан 180 мг/м² в/в 90 мин. в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м² в/в 120 мин. 5-фторурацил 400 мг/м² в/в болюс, 5-фторурацил 2400 мг/м² в/в инфузия в течение 46 часов, интервал между циклами 2 нед.); FOLFIRI. 3 (ириротекан 90 мг/м² в/в 60 мин. в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м² в/в 120 мин. в 1-й день, 5-фторурацил 2000 мг/м² в/в инфузия в течение 46 часов, ириротекан 90 мг/м² в/в 60 мин. в 3-й день после окончания инфузии 5-фторурацила, интервал между циклами 2 нед.); CAPIRI (ириротекан 200 мг/м² в/в 90 мин. в 1-й день, капецитабин 1600 мг/м²/сут. внутрь в 1–14-й дни каждые 3 нед.); OFF (оксалиплатин 85 мг/м² в/в 120 мин. в 8-й и 22-й дни, кальция фолинат 200 мг/м² в/в 120 мин. в 1-й, 8-й, 15-й, 22-й дни, 5-фторурацил 2000 мг/м² в/в инфузия в течение 24 часов в 1-й, 8-й, 15-й, 22-й дни, интервал между циклами 6 нед)	• Ранее использовался гемцитабин • Состояние по шкале ECOG 0–1 балл • Общий билирубин < 1,5 ВГН • Отсутствие серьезных осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний
Пембролизумаб 200 мг в/в 30 мин. 1 раз в 3 нед.	• MSI-H или dMMR • Ранее использовался гемцитабин • Состояние по шкале ECOG 0–2 балла
Капецитабин 2000-мг/м²/сут. внутрь в 1–14-й дни каждые 3 нед.; 5-фторурацил 425 мг/м² в/в струйно+ кальция фолинат 20 мг/м² в/в струйно в 1–5-й дни каждые 4 нед.	• Ранее использовался гемцитабин • Состояние по шкале ECOG 2 балла • Общий билирубин < 3 ВГН

ХТ II линии может быть рекомендована пациентам в относительно удовлетворительном состоянии (ECOG 0–1) и отдельным пациентам в состоянии средней тяжести (ECOG 2), связанном с распространением опухолевого процесса, если эффект ХТ позволяет рассчитывать на улучшение общего состояния. Пациентам в тяжелом общем состоянии рекомендуется только симптоматическое лечение. В случае какексии целесообразно назначение мегестрола ацетата в дозе 320–480 мг внутрь 1 раз в сутки. Данных, поддерживающих применение ХТ III линии, не существует. Решение о применении химиотерапии III линии принимается индивидуально.

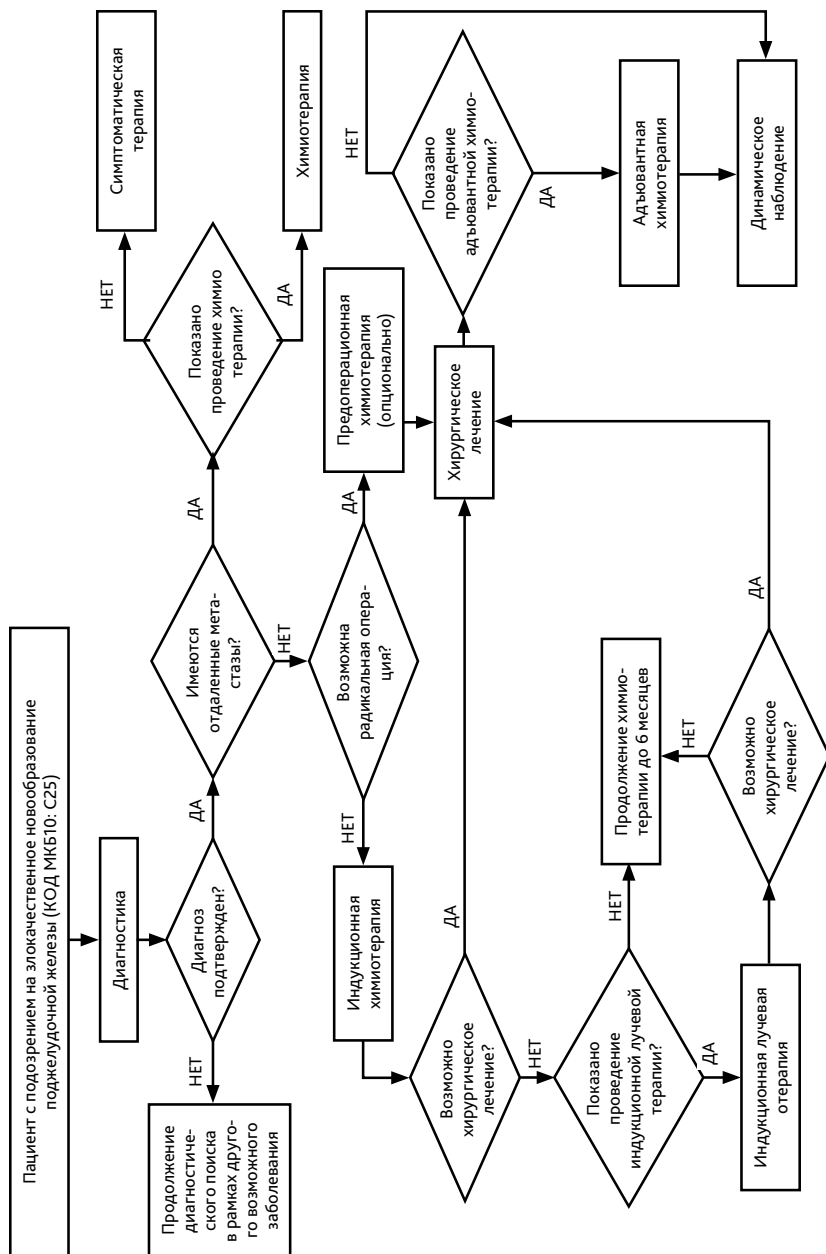


Рисунок 1. Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при раке поджелудочной железы.

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-28

Цитирование: Горбунова В.А., Коломейцева А. А, Бельцевич Д.Г., Бохан В.Ю., Мельниченко Г.А., Переводчикова Н.И., Феденко А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака коры надпочечника. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11). 28

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКА

Коллектив авторов: Горбунова В.А., Коломейцева А. А, Бельцевич Д.Г., Бохан В.Ю., Мельниченко Г.А., Переводчикова Н.И., Феденко А.А.

Ключевые слова: рак коры надпочечника, кортизол, митотан

Рак коры надпочечника или адренокортикальный рак (АКР) — редкая агрессивная злокачественная опухоль, исходящая из коркового слоя надпочечника. Заболеваемость составляет 1–2 случая на 1 миллион населения, смертность не превышает 0,2% смертей от всех злокачественных новообразований. У взрослых пациентов агрессивность течения и темпы прогрессирования болезни выше, чем у детей. Около 60% опухолей — гормонально активные и продуцируют кортизол, половые гормоны, альдостерон. Рак коры надпочечника в Российской Федерации входит в перечень орфанных заболеваний. Лечение предпочтительнее проводить в специализированных медицинских учреждениях.

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Стадирование рака коры надпочечника должно проводиться по системе TNM/UICC (8-е издание, 2017 г.) (табл. 1 и 2).

Таблица 1. Стадирование рака коры надпочечника по TNM

T—первичная опухоль	
Tx	Первичная опухоль не может быть оценена
T0	Отсутствуют данные о первичной опухоли
T1	Опухоль не более 5 см в наибольшем измерении без инвазии за пределы надпочечника
T2	Опухоль более 5 см без инвазии за пределы надпочечника
T3	Опухоль любого размера с очаговой инвазией, но без прорастания в прилежащие органы
T4	Опухоль любого размера с инвазией в смежные органы (почка, печень, диафрагма, поджелудочная железа, крупные сосуды); опухолевый тромбоз почечной вены или НПВ

N–регионарные лимфоузлы	
Nx	Регионарные лимфоузлы не могут быть оценены
N0	Регионарные лимфоузлы не поражены
N1	Метастазы в регионарных лимфоузлах
M–отдаленные метастазы	
M0	Отдаленных метастазов нет
M1	Есть отдаленные метастазы

Таблица 2. Группировка рака коры надпочечника согласно классификации UICC

Стадия UICC	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1–2	N1	M0
	T3–4	N0–1	M0
IV	T1–4	N0–1	M1

Прогностически более достоверной считается классификация по ENSAT (Европейская сеть по изучению опухолей надпочечников).

Таблица 3. Соотношение стадий рака коры надпочечника в классификациях TNM и ENSAT

ENSAT	TNM	Определение
I	T1N0M0	Размер < 5 см
II	T2N0M0	Размер > 5 см
III	T1–2N1M0	Метастазы в лимфоузлах, опухолевая инфильтрация в соседние органы и почку и/или тромбоз нижней полой вены
	T3–4N0–1M0	
IV	T1–4N1–2M1	Отдаленные метастазы

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиология и патогенез АКР окончательно не ясны. Подавляющее большинство карцином коры надпочечника развиваются спорадически, редко опухоль ассоциируется с различными наследственными заболеваниями (синдромы Беквита–Видеманна, Ли–Фраумени, МЭН-1, Линча, Гарднера). При спорадическом АКР установлена патогенетическая роль мутаций некоторых генов-супрессоров. Важный генетический дефект, приводящий к развитию опухоли,— мутации гена инсулиноподобного фактора роста 2 типа (ИФР-2).

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ

Клинические симптомы АКР определяется функциональной активностью, размером и степенью распространенности опухоли. У взрослых синдром Кушинга и вирилизация чаще всего связаны с избытком кортизола и надпочечниковых андрогенов (35%), может встречаться изолированный синдром Кушинга (30%) или только вирилизация (20%). Опухоль, секретирующая эстрогены, составляет 10%, альдостерон — 2%. У детей обычно наблюдается избыточная секреция андрогенов (55%) либо андрогенов в сочетании с кортизолом (≈30%). «Чистый» синдром Кушинга регистрируется менее чем у 5% больных детей.

2. ДИАГНОСТИКА

Диагноз АКР основывается на данных осмотра, результатах инструментальных методов обследования и патоморфологическом заключении. Диагностика производится в рамках дифференциального диагноза с другими опухолями надпочечников, наиболее часто выявляемыми случайно. В случае обнаружения опухоли надпочечника размером более 1 см в первую очередь рекомендовано определить гормональную активность данного образования.

Дооперационная морфологическая диагностика при подозрении на первичную злокачественную опухоль надпочечника проводится редко. Пункционная биопсия целесообразна лишь при подозрении на метастатическое поражение надпочечников, при котором чувствительность цитологического исследования составляет 80–86%. При других вариантах опухолей надпочечников диагностическая ценность предоперационной пункционной биопсии низкая и связана с риском таких осложнений как разрыв капсулы опухоли с перитонеальной диссеминацией, развитием гипертонического криза у пациентов с феохромоцитомой.

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

- сбор анамнеза и физикальный осмотр;
- подавляющий тест с 1 мг дексаметазона (в 23.00) и последующим определением кортизола в сыворотке крови в утренние часы;
- определение АКТГ в сыворотке крови в утренние часы;
- определение экскреции свободного кортизола в суточной моче;
- определение стероидных гормонов сыворотки крови (дегидроэпиандростерон-сульфат, 17-оксипрогестерон, андростендион, тестостерон, 17-β-эстрадиол у мужчин и женщин в менопаузе);
- определение соотношения между уровнем альдостерона и активностью ренина плазмы (у пациентов с АГ и/или гипокалиемией);
- развернутый клинический и биохимический анализы крови, расширенную коагулограмму;
- УЗИ органов брюшной полости, КТ органов брюшной полости с в/в контрастированием;
- R-графию органов грудной клетки, КТ органов грудной клетки;
- сцинтиграфию костей скелета (при подозрении на метастатическое поражение костей скелета);

- МРТ/КТ головного мозга с в/в контрастированием (при подозрении на метастатическое поражение головного мозга);
- ПЭТ с ^{18}F ДГ/ПЭТ-КТ;
- прямую ангиографию (для оценки инвазии крупных сосудов, опухолевого тромбоза почечной вены и НПВ);
- определение уровня MSI опухоли (ПЦР, ИГХ).

Лабораторная диагностика

При выявлении опухоли надпочечника размером более 1 см в первую очередь рекомендовано исключить гормональную активность образования, которая может проявляться гиперкатехоламинемией, АКТГ-независимым гиперкортицизмом, первичным гиперальдостеронизмом. Важным компонентом синдрома гиперкортицизма при АКР являются электролитные расстройства (гипокалиемия, гипернатриемия), которые обусловлены влиянием избытка кортизола на почки. Гиперкортицизм при АКР сопровождается нарушением углеводного и липидного обмена (повышение уровня глюкозы крови, увеличение концентрации в плазме свободных жирных кислот и триглицеридов).

Топическая диагностика

Важную роль в диагностике злокачественного потенциала опухоли надпочечника, ее плотности, размеров, связи с окружающими структурами играет трехфазное КТ-исследование. ПЭТ/КТ с применением ^{18}F ДГ позволяет определить распространенность, размеры, плотность и метаболическую активность образования.

Морфологическая диагностика

Морфологическая диагностика опухоли надпочечника основывается на изучении злокачественного потенциала опухоли с помощью одной из схем балльной оценки. В настоящее время к широкому применению рекомендованы критерии Weiss как наиболее информативные и простые для повсеместного использования. При наборе 3 баллов и более по Weiss-шкале выставляется диагноз АКР.

При сомнительной органной принадлежности для дифференциальной диагностики большое значение приобретает ИГХ исследование. Определение Ki-67 клеток опухоли играет важную прогностическую роль как при локализованном, так и при распространенном АКР. При повышении индекса Ki-67 более 10–15% вероятность рецидива АКР после R0-резекции составляет не менее 80%.

Рекомендуемый алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при АКР представлен на рис. 1.

3. ЛЕЧЕНИЕ

3.1. Лечение локализованных стадий рака коры надпочечника

Хирургическое удаление опухоли единым блоком без повреждения капсулы опухоли при локализованных стадиях болезни (I–III ст.) — единственный метод, позволяющий излечить больного АКР. Нарушение капсулы опухоли практически в 100% наблюдений приводит к местным рецидивам. Хирургический метод также применим в случае локального рецидива болезни. Ретроспективный анализ небольших исследований показал увеличение выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости при метастазэктомиях.

У пациентов с нерезектабельной опухолью и с отдаленными метастазами циторедуктивная операция позволяет добиться клинического улучшения при гормонопродуцирующих опухолях за счет уменьшения объема опухолевой массы, уменьшения болевого синдрома, снижения гормональной нагрузки и создания благоприятных условий для последующего проведения лекарственной терапии.

Лучевая терапия

Лучевая терапия на послеоперационное ложе снижает риск локального рецидива, не влияя на безрецидивную выживаемость и продолжительность жизни больных. Паллиативная ЛТ может использоваться при метастатическом поражении костей, головного мозга, а также может быть рекомендована в качестве дополнительного метода местного воздействия после нерадикального хирургического лечения (резекция R1).

Лекарственная терапия

АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ

При высоком риске рецидива болезни (микроскопическая инвазия в сосуды, капсулу опухоли, Ki-67 > 10%, повреждение капсулы опухоли во время операции, III стадия, резекция R1) рекомендована адъювантная терапия. В качестве адъювантной лекарственной терапии применяется ингибитор стероидогенеза митотан, который проявляет адренолитическую активность, действуя на пучковую и частично сетчатую зону, и приводит к клеточной дегенерации коры надпочечника, не затрагивая клубочковую зону. Наряду с противоопухолевым воздействием митотан повреждает внутриклеточные ферменты, участвующие в синтезе стероидов, и таким образом снижает интенсивность надпочечникового стероидогенеза. Средняя продолжительность приема митотана в качестве адъювантной терапии составляет 2 года, но не должна превышать 5 лет.

Назначение адъювантной ХТ при раке коры надпочечника остается предметом дискуссий и не рекомендовано к использованию в рутинной клинической практике. В некоторых случаях при очень высоком риске рецидива (Ki 67 > 30%, наличие опухолевого тромба в нижней поллой вене, IV стадия или резекция R1) в качестве адъювантной терапии к митотану может добавлена комбинация противоопухолевых препаратов эпопозида и цисплатина в количестве от 4 до 6 курсов.

ЛЕЧЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОГО АКР

Пациенты с неоперабельным АКР, наличием распространённого метастатического процесса после резекции первичной опухоли, быстрым прогрессированием заболевания должны получать цитотоксическую терапию в комбинации с митотаном.

Пациенты с медленным прогрессированием, олигометастатической болезнью в качестве первичного лечения могут получать монотерапию митотаном, возможно в комбинации с циторедуктивными операциями. При распространенных формах АКР эффективность монотерапии митотаном составляет от 13 до 31%.

Наиболее эффективной схемой 1 линии ХТ при распространенном раке коры надпочечника является комбинация этопозида, доксорубина и цисплатина на фоне постоянного приема митотана (EDP-M).

Результаты 2-й и последующих линий лечения метастатического АКР неудовлетворительные. В качестве 2 линии может применяться комбинация гемцитабина и капецитабина на фоне постоянного приема митотана.

У 4–5% больных АКР выявляются нарушения системы репарации ДНК (dMMR, MSI-H). Таким больным в качестве 2-й и последующих линий может быть рекомендован пембролизумаб. Как правило, распространенный АКР имеет тенденцию к быстрому прогрессированию на фоне ХТ. Медиана продолжительности жизни у этих больных не превышает 12 мес. Однако у небольшого числа пациентов с распространенным АКР отмечается индолентное течение болезни.

Схемы лечения АКР представлены в табл. 4, 5

Таблица 4. Адьювантная терапия АКР

Режим	Препараты
Митотан	Митотан–начальная доза 0,5–1 г/сут. с последующим повышением дозы на 1 г каждые 4–7 дней до 4–6 г/сут., ежедневно в несколько приемов; доза регулируется достигнутой терапевтической концентрацией в крови (14–20 мг/л); необходимо проверять уровень митотана в крови по следующей схеме: • каждые 6–8 нед. до достижения целевой концентрации; • при достижении целевой концентрации–каждые 3 мес. Определение уровня митотана в крови необходимо при возникновении побочных эффектов

Таблица 5. Системная химиотерапия распространенного АКР

Режим	Препараты
1 линия	
ЕАР-М	Этопозид 100 мг/м ² в/в во 2–4-й дни + доксорубин 40 мг/м ² в/в в 1-й день + цисплатин 40 мг/м ² в/в в 3-й и 4-й дни Курс каждые 28 дней Одновременно с ХТ–митотан ежедневно в дозе, обеспечивающей его содержание в крови на уровне 14–20 мкг/мл, непрерывно

Режим	Препараты
2-я и последующие линии	
ГемСар	Гемцитабин 800 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 21 день + капецитабин 1500 мг/сут. внутрь ежедневно или Гемцитабин 800 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 21 день + капецитабин 1600 мг/м ² внутрь в 1–14 дни каждые 21 день. Одновременно с ХТ–митотан ежедневно в дозе, обеспечивающей его содержание в сыворотке крови на уровне 14–20 мкг/мл, непрерывно
Пембролизумаб	Пембролизумаб 200 мг в/в кап. Курс каждые 21 день (при выявлении в опухоли признаков нарушения системы репарации ДНК (dMMR, MSI-H))

Гормонозаместительная терапия при приеме митотана

В связи с возможностью блокирования синтеза кортизола и опасностью развития острой надпочечниковой недостаточности больные должны получать заместительную терапию ГКС:

- гидрокортизон 50–75 мг/сут. или
- кортизона ацетат 75–100 мг/сут.

Оценка адекватности заместительной терапии производится по клиническим критериям. Оценивать минералокортикоидную недостаточность необходимо по уровню электролитов с последующей коррекцией флудрокортизоном. Гипогонадизм у мужчин оценивается по клиническим проявлениям (эректильная дисфункция, гинекомастия) и подтверждается гормональной оценкой с последующим назначением заместительной терапии. Вторичный гипотиреоз (ТТГ — норма, свободный Т4 снижен) также требует заместительной терапии.

Прогноз

В основном зависит от стадии заболевания: 5-ти летняя выживаемость при I стадии в среднем составляет 74–82%, для II стадии — 61–64%, при III–44–50%, при IV — 6–13% соответственно. Общая, нестратифицированная по стадиям, 5-летняя выживаемость колеблется от 16 до 38%, после радикального хирургического лечения — 38–62%. При распространенных формах заболевания (более 40% больных на момент диагностики) значительное отрицательное влияние на сроки выживания оказывает синдром гиперкортицизма.

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-29

Цитирование: Никулин М.П., Архири П.П., Владимирова Л.Ю., Мещеряков А.А., Носов Д.А., Стилиди И.С. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению гастроинтестинальных стромальных опухолей. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11). 29

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ

Коллектив авторов: Никулин М.П., Архири П.П., Владимирова Л.Ю., Мещеряков А.А., Носов Д.А., Стилиди И.С., Филоненко Д.А.

Ключевые слова: гастроинтестинальные стромальные опухоли, CD117, DOG1, мутация KIT, мутация PDGFRA, дикий тип, ингибиторы тирозинкиназ

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) — редкие мезенхимальные новообразования с частотой встречаемости 10–15 случаев на 1 млн. населения. Наиболее часто опухоли локализируются в желудке (60 %) и тонкой кишке (30 %), а также в двенадцатиперстной и прямой кишке. Редкие локализации — пищевод, ободочная кишка, большой сальник, брыжейка, забрюшинное пространство. Ключевым механизмом развития опухоли является мутация в гене C-KIT (80 %) или PDGFRA (10 %). Прогрессирование проявляется метастазами в печени и/или по брюшине. Терапия ингибиторами тирозинкиназ — основной метод лечения метастатической болезни, ХТ неэффективна.

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Стадирование ГИСО с 2019 г. проводится по системе TNM 8-го издания. Основными прогностическими факторами являются митотический индекс, размер и локализация опухоли. В основу стадирования ГИСО положены размер опухоли и митотический индекс.

T — первичная опухоль

TX — первичная опухоль не может быть оценена

T0 — первичная опухоль отсутствует

T1 — опухоль не более 2 см в наибольшем измерении

T2 — опухоль более 2 см, но не более 5 см в наибольшем измерении

T3 — опухоль более 5 см, но не более 10 см в наибольшем измерении

T4 — опухоль более 10 см в наибольшем измерении

N — регионарные лимфатические узлы

NX — регионарные лимфоузлы не могут быть оценены¹

N0 — нет метастазов в регионарных лимфатических узлах

N1 — есть метастазы в регионарных лимфатических узлах.

M — отдаленные метастазы

M0 — нет отдаленных метастазов

M1 — есть отдаленные метастазы.

Митотический индекс

Низкий митотический индекс — не более 5 митозов в 50 полях зрения

Высокий митотический индекс — более 5 митозов в 50 полях зрения.

Митотический индекс для ГИСО определяют по количеству митозов в 50 полях зрения (на общей площади 5 мм²) при большом увеличении микроскопа, используя объектив ×40.

В связи с более благоприятным прогнозом при локализации опухоли в желудке все ГИСО разделены на две группы: желудочные и внежелудочные опухоли, а распределение по стадиям проводится отдельно для стромальных опухолей желудка и остальных локализаций. Группировка по стадиям представлена в табл. 1 и 2.

Таблица 1. Группировка по стадиям гастроинтестинальных стромальных опухолей желудка и сальника

Стадия	T	N	M	Митотический индекс
Стадия IA	T1, T2	N0	M0	Низкий
Стадия IB	T3	N0	M0	Низкий
Стадия II	T1, T2	N0	M0	Высокий
	T4	N0	M0	Низкий
Стадия IIIA	T3	N0	M0	Высокий
Стадия IIIB	T4	N0	M0	Высокий
Стадия IV	Любая T	N1	M0	Любой
	Любая T	Любая N	M1	Любой

¹ При ГИСО метастазы в регионарных лимфоузлах встречаются редко, поэтому случаи, когда статус лимфоузлов не может быть оценен клинически и морфологически, рассматривают как N0 вместо Nx или pNx.

Таблица 2. Распределение по стадиям гастроинтестинальных стромальных опухолей внежелудочной локализации¹

Стадия	T	N	M	Митотический индекс
Стадия I	T1, T2	N0	M0	Низкий
Стадия II	T3	N0	M0	Низкий
Стадия IIIA	T1	N0	M0	Высокий
	T4	N0	M0	Низкий
Стадия IIIB	T2, T3, T4	N0	M0	Высокий
Стадия IV	Любая T	N1	M0	Любой
	Любая T	Любая N	M1	Любой

¹ Критерии стадирования опухолей тонкой кишки применяются для первичных ГИСО остальных внежелудочных локализаций.

2. ДИАГНОСТИКА

Диагноз устанавливается на основании данных осмотра, результатов инструментальных методов обследования и патоморфологического заключения.

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, уровень гемоглобина;
- биохимический анализ крови с определением показателей функции печени, почек, уровня ЩФ, кальция, глюкозы;
- эндоскопическое обследование: ЭГДС; эндоУЗИ при ЭГДС является предпочтительным, т. к. позволяет объективнее оценить размеры опухоли и ее структуру;
- УЗИ органов брюшной полости и малого таза. КТ органов брюшной полости с в/в контрастированием является оптимальным методом как при первичных опухолях, так и при метастатической болезни; УЗИ органов брюшной полости менее информативно по большинству показателей (оценка размеров, плотности, количества очагов; возможность хранения информации) и выполняется в качестве минимального объема обследования;
- морфологическое исследование биоптата либо удаленной опухоли; в заключительном гистологическом заключении должны быть указаны размер опухоли, локализация, морфологический вид, митотический индекс (количество митозов в 50 полях зрения при большом увеличении), наличие разрыва капсулы опухоли (если таковое имело место);
- ИГХ исследование с определением экспрессии CD117 и/или DOG1 является необходимым при подтверждении диагноза; при отсутствии мутации в гене KIT или PDGFRA (дикий тип) целесообразно выполнение ИГХ исследования с определением экспрессии

сукцинатдегидрогеназы В (SDHB), отсутствие экспрессии свидетельствует о нарушении функции гена;

- молекулярно-генетический анализ может помочь в случае CD117 и DOG1 негативных опухолей (до 3–5% всех опухолей); 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;
- УЗИ малого таза при локализации опухоли в малом тазу (опухоли прямой кишки); МРТ органов малого таза с в/в контрастированием является оптимальным и более точным методом диагностики;
- ПЭТ выполняется для оценки метаболического эффекта лечения, а также может применяться при сомнительных результатах КТ;
- определение мутаций в генах KIT (экзоны 9, 11), PDGFRA (экзоны 12, 14, 18, D842V) или констатация их отсутствия в указанных генах (дикий тип). Патогенез развития стромальных опухолей желудка в составе триады Карнея и синдрома Карнея-Стратакиса связан с дефицитом фермента сукцинатдегидрогеназы. Терапия у таких больных малоэффективна. У больных с диким типом могут выявляться мутации в генах SDH, KRAS, BRAF, NRAS.

В сложных случаях (трудности в установке морфологического или молекулярно-генетического диагноза, больные с триадой Карнея, синдромом Карнея-Стратакиса или с диким типом) уточняющую диагностику и лечение целесообразно проводить в специализированных онкологических учреждениях.

Деление ГИСО на прогностические группы в зависимости от размера, локализации, митотического индекса и факта разрыва капсулы представлено в табл. 3.

Таблица 3. Прогностические группы гастроинтестинальных стромальных опухолей (по Н. Joensuu, 2008 г.)

Риск рецидива	Размер опухоли, см	Митотический индекс	Локализация опухоли
Очень низкий	≤ 2	≤ 5	Любая
Низкий	2,1–5,0	≤ 5	Любая
Промежуточный	2,1–5,0 < 5,0 5,1–10,0	> 5 6–10 ≤ 5	Желудок Любая Желудок
Высокий	Любой > 10 Любой > 5 2,1–5,0 5,1–10,0	Любой Любой > 10 > 5 > 5 ≤ 5	Разрыв опухоли Любая Любая Любая Вне желудка Вне желудка

Мутационный статус также обладает прогностическим значением: пациенты с точечными мутациями, дупликациями в 11 экзоне гена KIT и гене PDGFRA (кроме D842V) лучше отвечают на лечение и обладают благоприятным прогнозом.

3. ЛЕЧЕНИЕ

Основным методом лечения локализованных и местнораспространенных форм ГИСО является хирургическое лечение, а при рецидиве или метастатической болезни — таргетная терапия иматинибом.

3.1. Локализованные формы

3.1.1. При небольших размерах опухоли, менее 1–2 см, на основании клинической картины допустимо динамическое наблюдение, однако необходимо принимать во внимание потенциальный риск прогрессирования с учетом результатов морфологического исследования (факторов риска) при отказе от активной хирургической тактики.

3.1.2. При размерах опухоли более 2 см показано оперативное лечение. Допустимо выполнение экономных резекций с отступлением от края опухоли на 1–2 см. Лимфаденэктомия рекомендуется при опухолях с дефицитом фермента сукцинатдегидрогеназы, в других случаях — не целесообразна. 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, посвященных оценке эффективности профилактической оментэктомии, не проводилось. Эндоскопические операции при локализации в желудке не целесообразны в связи с сомнительной возможностью радикального иссечения «ножки» опухоли. При нерадикальной операции (R1, R2) следует рассмотреть вопрос о выполнении повторной операции. При невозможности ее выполнения показано динамическое наблюдение или проведение таргетной терапии иматинибом.

3.1.3. При локализации опухоли в пищеводе, кардиальном отделе желудка, двенадцатиперстной и прямой кишке показана предоперационная терапия с целью уменьшения ее размеров и последующей попытки выполнения органосохраняющей операции.

3.1.4. При сомнительной резектабельности опухоли целесообразно предоперационное лечение иматинибом в течение 6–12 мес.

3.1.5. После радикальной операции:

- при низком риске прогрессирования показано динамическое наблюдение;
- при промежуточном и высоком риске прогрессирования показана адъювантная терапия иматинибом в течение 3 лет.

При назначении адъювантной терапии или лечении неоперабельных и метастатических опухолей целесообразно проводить молекулярно-генетическое исследование для исклю-

чения ГИСО, резистентных к таргетной терапии (мутация D 842V в гене тромбоцитарного фактора роста, встречающаяся менее чем в 5% случаев). При выявлении потери экспрессии SDHB в опухоли при ИГХ исследовании адъювантная терапия иматинибом нецелесообразна.

При рецидиве болезни после адъювантной терапии показано возобновление приема иматиниба. Алгоритм лечения локализованных ГИСО представлен на рис. 1.

3.2. Нерезектабельные опухоли, рецидивы, метастазы

3.2.1. I линия терапии

- При нерезектабельных опухолях, рецидиве или метастазах основной метод лечения — таргетная терапия иматинибом 400 мг/сут. до прогрессирования или неприемлемой токсичности.
- При мутации в 9-м экзоне гена KIT рекомендован иматиниб 800 мг/сут. (статистически значительно увеличивает время до прогрессирования без существенного улучшения общей выживаемости).
- При диком типе ГИСО с дефицитом SDH (в том числе при ГИСО в составе триады Карнея и синдрома Карнея-Стратакиса) приём иматиниба не рекомендуется; в I линии рекомендуется прием сунитиниба 50 мг/сут. в течение 4 нед., 2 нед. — перерыв (либо 37,5 мг/сут. ежедневно) или регорафениба 160 мг/сут. в течение 3 нед., 1 неделя — перерыв.
- При мутации гена D842V в 18 экзоне гена PDGFRA в I линии лечения возможно применение дазатиниба 140 мг/сут. ежедневно.
- При исходно не резектабельных опухолях у больных с эффектом в результате терапии целесообразна оценка возможности радикального хирургического лечения через 6–12 мес. после начала терапии.
- При изолированном поражении печени возможно выполнение РЧА, резекция печени, эмболизация, химиоэмболизация, либо стереотаксическая ЛТ через 6–12 мес. после начала терапии.
- При мультифокальном прогрессировании хирургическое лечение не улучшает выживаемость по сравнению с лекарственным лечением.
- При локальном прогрессировании (увеличение отдельных метастазов при сохраняющемся эффекте со стороны других метастазов) консилиумом может быть рассмотрен вопрос о хирургическом удалении отдельных очагов, либо использовании различных методов локального воздействия (эмболизация, химиоэмболизация, стереотаксическая ЛТ).
- ХТ, ГТ, а также другие виды лекарственного лечения неэффективны.
- ЛТ может быть назначена при метастазах в костях с паллиативной целью.
- При хирургических осложнениях течения болезни (разрыве опухоли, кишечной непроходимости, кровотечении) выполняются общепринятые хирургические мероприятия с продолжением таргетной терапии.

3.2.2. II линия терапии

- При прогрессировании на фоне приема иматиниба в дозе 400 мг/сут. показана эскалация дозы препарата до 800 мг/сут., лечение — до прогрессирования или неприемлемой токсичности.
- При непереносимости иматиниба или первичной резистентности показана терапия сунитинибом 50 мг/сут. ежедневно в течение 4 недель, 2 недели перерыв, альтернативный режим приёма — 37,5 мг/сут. ежедневно без перерыва, лечение — до прогрессирования или неприемлемой токсичности. При выраженных побочных эффектах допустимо снижение дозы сунитиниба до 37,5 мг/сут., 4 недели, 2 недели перерыв, следующий дозовый уровень — 25 мг/сут. 4 недели, 2 недели перерыв. Медиана времени до прогрессирования при таком варианте лечения составляет 6 мес.
- При локальном прогрессировании (увеличение отдельных метастазов при сохраняющемся эффекте со стороны других метастазов) консилиумом может быть рассмотрен вопрос о хирургическом удалении отдельных очагов, либо использовании различных методов локального воздействия (эмболизация, химиоэмболизация, стереотаксическая ЛТ).

3.2.3. III линия терапии

- При прогрессировании болезни на фоне приема иматиниба и сунитиниба либо их непереносимости показана терапия регорафенибом 160 мг/сут. ежедневно в течение 3 нед., перерыв — 1 нед., лечение — до прогрессирования или неприемлемой токсичности. Медиана времени до прогрессирования составляет 5 мес.
- При локальном прогрессировании (увеличение отдельных метастазов при сохраняющемся эффекте со стороны других метастазов) консилиумом может быть рассмотрен вопрос о хирургическом удалении отдельных очагов, либо использовании различных методов локального воздействия (эмболизация, химиоэмболизация, стереотаксическая ЛТ).
- Рекомендуется тестирование опухоли для выявления MSI-H, dMMR; в случае их выявления необходимо рассмотреть назначение пембролизумаба.
- При неэффективности/непереносимости терапии сунитинибом/регорафенибом возможно рассмотреть повторное назначение иматиниба в дозе 400 мг/сут.

3.2.4. Дополнительные лекарственные препараты для лечения метастатической формы ГИСО

Возникновение резистентности к стандартным противоопухолевым лекарственным препаратам обусловлено появлением вторичных мутаций, в свою очередь чувствительных к другим таргетным препаратам (сорафениб, дазатиниб, нилотиниб, понатиниб, кабозантиниб).

После прогрессирования на трёх линиях лечения возможно применение комбинации иматиниба 600 мг/сут. и эверолимуса 2,5 мг/сут.

При выявлении мутации V600E в гене BRAF возможно назначение комбинации BRAF ингибиторов (вемурафениба или дабрафениба) с ингибиторами MEK (кобиметинибом или траметинибом).

При метастазах в костях рекомендуется применение остеомодифицирующих препаратов: золедроновая кислота 4 мг в/в или деносумаб 120 мг п/к один раз в 28 дней.

Алгоритм лечения неоперабельных и метастатических форм ГИСО представлен на рис. 2.

4. НАБЛЮДЕНИЕ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТА

После радикальных операций с целью раннего выявления метастазов и оценки эффективности терапии метастатической болезни необходимо выполнение УЗИ брюшной полости/малого таза. Оптимальным является использование КТ/МРТ органов брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием. УЗИ может применяться для оценки появления новых очагов при невозможности выполнения КТ, но не является надежным методом мониторинга эффективности терапии метастатической болезни. При КТ должны быть оценены не только размеры опухолевых очагов, но и их плотность: формальное увеличение размеров опухоли без оценки плотности не всегда означает прогрессирование.

ГИСО крайне редко метастазируют в легкие, поэтому КТ грудной клетки нецелесообразна, обзорная R-графия в прямой и боковой проекциях является достаточным методом.

Частота обследования (КТ) после радикальных операций зависит от группы риска:

- при низком риске прогрессирования — 1 раз в 6–12 мес. в течение 5 лет;
- при промежуточном и высоком риске прогрессирования — каждые 6 мес. на протяжении 5 лет.

ПЭТ выполняется для оценки метаболической активности первичной опухоли или метастазов, но не является рутинным методом.

5. ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

С учетом редкой встречаемости ГИСО не проводятся.

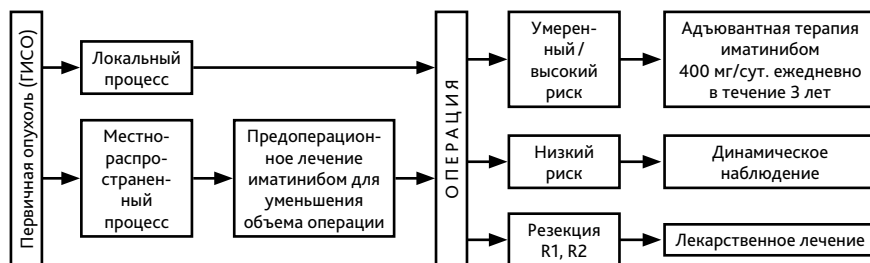


Рисунок 1. Алгоритм лечения операбельных форм гастроинтестинальных стромальных опухолей.

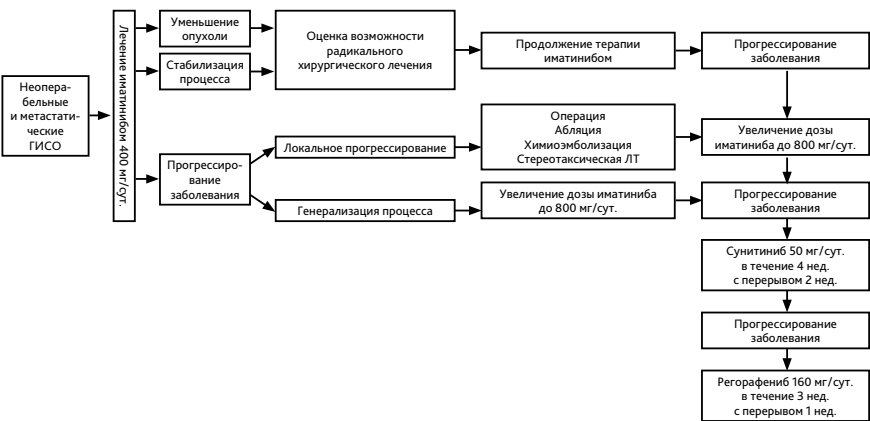


Рисунок 2. Алгоритм лечения неоперабельных и метастатических форм гастроинтестинальных стромальных опухолей.

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-30

Цитирование: Орел Н.Ф., Артамонова Е.В., Горбунова В.А., Делекторская В.В., Емельянова Г.С., Любимова Н.В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению нейроэндокринных неоплазий желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и других локализаций. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11). 30

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА, ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ДРУГИХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ

Коллектив авторов: Орел Н.Ф., Артамонова Е.В., Горбунова В.А., Делекторская В.В., Емельянова Г.С., Любимова Н.В., Маркович А.А., Орлова К.В., Орлова Р.В., Трифанов В.С.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли, поджелудочная железа, желудочно-кишечный тракт, иммунотерапия, гормонотерапия, химиотерапия, аналоги соматостатина, рецепторы соматостатина

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

1.1. По степени злокачественности

Согласно унифицированной классификации все нейроэндокринные новообразования обозначены термином нейроэндокринные неоплазии (НЭН, NEN), который объединяет высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли (НЭО, NET) и низкодифференцированные нейроэндокринные раки или карциномы (НЭР, НЭК, NEC)

Алгоритм выбора лечения нейроэндокринных неоплазий ЖКТ и поджелудочной железы (ПЖ) зависит от типа и распространенности неоплазии и ориентирован на классификацию ВОЗ НЭО ПЖ 2017 г. и ЖКТ 2019 г. (табл. 1). Для НЭО панкреатической локализации в 2017 г. выделена группа G3 (высокодифференцированные НЭО с повышенной пролиферативной активностью) (табл. 2). В 2019 г. такая же классификация принята ВОЗ для НЭО ЖКТ. НЭР ЖКТ и ПЖ подразделяют на мелкоклеточный рак и крупноклеточный нейроэндокринный рак. Также, выделена группа смешанных опухолей MINEN

Таблица 1. Классификация нейроэндокринных неоплазий (NEN) гастроинтестинальных и органов гепатопанкреатобилиарной системы (ВОЗ, 2019 г.)¹

Терминология	Степень дифференцировки	Степень злокачественности (G)	Митозы/2 мм²	Индекс Ki67, %
НЭО (NET) G1	Высокодифференцированные	Низкая	< 2	< 3
НЭО (NET) G2		Промежуточная	2–20	3–20
НЭО (NET) G3		Высокая	> 20	> 20
НЭР (NEC), мелкоклеточный тип (SCNEC)	Низкодифференцированные	Высокая	> 20	> 20
НЭР (NEC), крупноклеточный тип (LCNEC)			> 20	> 20
MINEN	Высоко- или низко- дифференцированные	Различная	Различное число	Различный

¹ Нейроэндокринные неоплазии — термин, объединяющий высокодифференцированные НЭО и низкодифференцированный НЭР. Термин MINEN относится к смешанным опухолям, нейроэндокринный компонент которых составляет не менее 30%. Индекс пролиферации Ki-67 базируется на оценке ≥ 500 клеток в областях наиболее высокого ядерного мечения (hot spots), митотический индекс — на оценке митозов в 50 полях зрения при большом увеличении (репрезентативное поле зрения 0,2 мм²) в областях наибольшей плотности и выражается как митотический индекс в 10 репрезентативных полях зрения (2 мм²). G определяется на основании наивысшего показателя. Для оценки индекса Ki-67 рекомендуется подсчет с использованием распечатанного изображения.

1.2. Стадирование по системе TNM

Определение стадии НЭН осуществляется в соответствии с классификацией TNM для органа, в котором опухоль возникла. В настоящее время в России используется 8-е издание классификации TNM. В 7-ю редакцию руководства по определению стадий злокачественных опухолей AJCC/UICC (2009 г.) НЭО включены впервые и для большинства локализаций содержат особые, специфичные только для них, критерии (НЭО желудка, тонкой кишки, толстой кишки, аппендикса). В настоящее время для НЭО ПЖ в классификацию ВОЗ 2017 г. включены критерии 8-й редакции TNM классификации AJCC/UICC (2016 г.). Классификация TNM для НЭР ПЖ соответствует принципам стадирования протоковой аденокарциномы ПЖ.

1.3. Деление по функциональной активности

- Функционирующие
- Не функционирующие (табл. 9).

2. ДИАГНОСТИКА

Диагноз НЭН ЖКТ и ПЖ основывается на данных осмотра, результатах инструментальных методов обследования и патоморфологическом заключении. Первичное обследование должно быть проведено до всех видов лечебных воздействий и включает в себя:

- сбор анамнеза и осмотр; осмотр включает пальпацию лимфоузлов регионарных зон, а также выявление симптомов, подозрительных в отношении отдаленных метастазов или наличия карциноидного синдрома;
- общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов;
- биохимический анализ крови с определением показателей функции печени, почек, кальция, глюкозы;
- УЗИ органов брюшной полости и малого таза, периферических лимфоузлов;
- R-графию органов грудной клетки;
- ЭКГ, ЭхоКГ;
- КТ/МРТ органов брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием;
- КТ органов грудной клетки — по показаниям;
- радиоизотопное исследование скелета + R-графию и/или КТ/МРТ зон накопления РФП — по показаниям;
- биопсию опухоли с патоморфологическим исследованием опухолевой ткани;
- ИГХ исследование с определением в опухолевой ткани экспрессии хромогранина А, синаптофизина, Ki67, рецепторов соматостатина 2 и 5 типа — по показаниям;
- в случае длительного течения заболевания в периоды доказанного прогрессирования рекомендуется повторная биопсия для определения степени злокачественности;
- биохимические маркеры: кровь — хромогранин А, серотонин, панкреатический полипептид (при НЭО ПЖ, ЖКТ и метастазах НЭО не выявленной первичной локализации); гастрин, глюкагон, инсулин, вазоактивный интестинальный пептид, соматостатин, кальцитонин, АКТГ, кортизол — по показаниям; при карциноидном синдроме — 5-ГИУК в суточной моче; ежегодно — NTproBNP;
- КТ, МРТ головного мозга — по показаниям;
- ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ — по показаниям (для G2, G3);
- ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE, ^{68}Ga -DOTA-TOC, DOTA-NOC, (DOTA конъюгаты рецепторов соматостатина) — по показаниям (для G1, G2);
- сцинтиграфия с пентетреодидом и/или $^{99\text{mTc}}$ -Тектритидом по показаниям (для G1, G2);
- сцинтиграфия с In^{111} (октреоскан) — по показаниям (для G1, G2);
- консультацию медицинского генетика — по показаниям (для больных с синдромом МЭН).

3. ЛЕЧЕНИЕ

3.1. Лекарственное лечение

3.1.1. Гормонотерапия (аналоги соматостатина)

3.1.1.1. Гормонотерапия высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей (G1, G2)

Аналоги соматостатина пролонгированного действия (октреотид и ланреотид) как самостоятельное лечение применяются при высокодифференцированных НЭО ЖКТ и ПЖ: октреотид — 30 мг в/м 1 раз в 28 дней, ланреотид — 120 мг п/к 1 раз в 28 дней. Возможно назначение аналогов соматостатина в дозе 30 мг 1 раз в 28 дней в комбинации с ИФН- α , цитостатиками, таргетными препаратами для контроля симптомов карциноидного синдрома. В соответствии с инструкцией по использованию пролонгированных форм октреотида лечение начинается с октреотида короткого действия. Октреотид короткого действия применяется п/к в дозе 100 мкг 3 раза в сутки в течение 2 недель перед назначением пролонгированных форм, затем при удовлетворительной переносимости рекомендуется пролонгированный октреотид длительного действия в дозе 30 мг в/м 1 раз в 28 дней. При необходимости возможно увеличение дозы октреотида до 40–60 мг 1 раз в 28 дней или уменьшение интервалов между введениями аналогов соматостатина до 1 раза в 14–21 д ней (табл. 3). Для ланреотида рекомендуемая доза составляет 120 мг п/к каждые 4 недели, при прогрессировании возможно уменьшение интервала между введениями до 2–3 недель или эскалация дозы до 180 мг при наличии дозировки 60 мг или 90 мг. Данное лечение проводится до прогрессирования или непереносимой токсичности. При прогрессировании заболевания дозу аналогов соматостатина необходимо увеличить либо сократить интервалы между введениями, второй компонент комбинированной терапии (таргетный препарат, цитостатик, ИФН- α) следует отменить и заменить на другое лечение. После завершения курса комбинированного лекарственного лечения аналоги соматостатина назначаются в качестве поддерживающей терапии на длительный срок. Имеются ограниченные данные по применению аналогов соматостатина во время беременности. При необходимости их использования при беременности решение должно приниматься мультидисциплинарной комиссией с участием онколога, эндокринолога и акушера-гинеколога. При непереносимости какого-либо препарата или прогрессировании опухолевого процесса один препарат может быть заменен на другой (октреотид на ланреотид и наоборот).

Таблица 2. Рекомендуемые варианты гормонотерапии высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей

Препарат	Режим применения
Октреотид	100 мкг 3 раза сут. п/к в течение 2 нед., далее—переход на депо формы (в соответствии с инструкцией по использованию пролонгированных октреотидов лечение начинается с октреотида короткого действия)
Октреотид пролонгированный	30 мг в/м 1 раз в 28 дней в качестве противоопухолевого лечения
Ланреотид	120 мг п/к 1 раз в 28 дней

3.1.1.2. Гормонотерапия нейроэндокринного рака

Аналоги соматостатина пролонгированного действия при нейроэндокринных карциномах используются для контроля симптомов или при наличии экспрессии рецепторов соматостатина в опухоли применяются в комбинации с цитостатиками в дозе 20 мг 1 раз в 28 дней в/м для октреотида и 120 мг 1 раз в 28 дней п/к для ланреотида.

3.1.2. Таргетная терапия

3.1.2.1. Таргетная терапия высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей (G1, G2)

Эверолимус применяется для лечения высокодифференцированных диссеминированных НЭО любых локализаций, а также метастазов НЭО не выявленной первичной локализации. Препарат может использоваться в качестве антипролиферативной терапии во II–III линиях после лечения аналогами соматостатина в последующей комбинации с аналогами соматостатина, а также в I линии как самостоятельный препарат в монотерапии — при отсутствии экспрессии рецепторов к соматостатину в опухолевых очагах; применяется в дозе 10 мг/сутки внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности; при развитии симптомов токсичности доза может быть снижена до 5 мг/сутки.

Сунитиниб зарегистрирован только для лечения НЭО ПЖ и рекомендуется во II линии после лечения аналогами соматостатина в комбинации с аналогами соматостатина или в I линии лечения при отсутствии рецепторов к соматостатину в монотерапии; применяется в дозе 37,5 мг/сутки (используются таблетки 25 мг и 12,5 мг) внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности. При развитии симптомов токсичности доза может быть уменьшена до 25 мг/сутки.

Оптимальная последовательность назначения таргетных препаратов при НЭО ПЖ четко не определена. В случае прогрессирования на одном из таргетных препаратов рекомендуется использование другого таргетного препарата. Рекомендуемые режимы таргетной терапии НЭО G1, G2 представлены в табл. 3.

Таблица 3. Рекомендуемые режимы таргетной терапии высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей (G1, G2)

Препарат	Режим применения
Эверолимус	10 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности
Сунитиниб (только для больных с НЭО ПЖ)	37,5 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности

3.1.2.2. Таргетная терапия нейроэндокринного рака и НЭО G3

Применение таргетной терапии при НЭР и НЭО G3 не рекомендуется.

3.1.3. Иммуноterapia

3.1.3.1. Иммуноterapia высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей (G1, G2)

ИФН-α является терапией II линии лечения высокодифференцированных НЭО и рекомендуется как дополнение к терапии аналогами соматостатина при недостаточном контроле симптомов функционирующих опухолей. Кроме того, ИФН-α может использоваться в качестве терапии I линии при отсутствии экспрессии рецепторов соматостатина. Рекомендуемая доза ИФН-α составляет 3 млн. МЕ п/к 3–5 раз в нед. до прогрессирования или непереносимой токсичности.

3.1.3.2. Иммуноterapia нейроэндокринного рака и НЭО G3

Рекомендуется использовать ИФН-α как добавление к терапии аналогами соматостатина при недостаточном контроле симптомов функционирующих опухолей (табл. 4).

Таблица 4. Рекомендуемый режим иммунотерапии нейроэндокринных опухолей

Препарат	Режим применения
ИФН-α	3 млн. МЕ п/к 3–5 раз в нед. до прогрессирования или непереносимой токсичности

При мелкоклеточном раке и метастазах мелкоклеточного рака из невыявленного первичного очага возможно использование схем иммунотерапии, зарегистрированных для мелкоклеточного рака легкого.

3.1.4. Химиотерапия

3.1.4.1. Химиотерапия высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей (G1, G2, G3)

Применение ХТ при НЭО ЖКТ и ПЖ G1 в I линии не рекомендуется за исключением случаев быстрого прогрессирования; в этих случаях возможно назначение ХТ совместно с аналогами соматостатина. При НЭО G2 применение ХТ в I линии ± аналоги соматостатина рекомендовано при значительной массе опухоли и наличии карциноидного синдрома. Рекомендуется использовать режимы, не содержащие цисплатин и карбоплатин (табл. 5). Кроме того, в 2020 г. оригинальный отечественный препарат Араноза (арабинопиранозилметил нитрозомочевина) был зарегистрирован по новому показанию: монотерапия нейроэндокринных опухолей различной локализации. Араноза (арабинопиранозилметил нитрозомочевина) также может использоваться в сочетании с аналогами соматостатина.

Таблица 5. Рекомендуемые режимы химиотерапии НЭО G2–G3

Режим	Схема	Интервал между циклами
Араноза (арабинопиранозилметил нитрозомочевина)	500–650 мг/м ² в/в струйно 1–3 дни ¹	Каждые 3–4 недели

Режим	Схема	Интервал между циклами
XELOX	Оксалиплатин 130 мг/м ² в/в в 1-й день + капецитабин 2000 мг/м ² внутрь в 1–14-й дни	Каждые 3 недели
Капецитабин	Капецитабин 2500 мг/м ² внутрь в 1–14-й дни	Каждые 3 недели
Капецитабин (метрономный режим)	Капецитабин 500 мг внутрь 2–3 раза в день	Ежедневно
TemCap	Темозоломид 150 мг/м ² внутрь в 10–14-й дни + капецитабин 2000 мг/м ² внутрь в 1–14-й дни	Каждые 4 недели
TI ²	Темозоломид 150–200 мг/м ² /сут. внутрь в 1–5-й дни + иринотекан 250 мг/м ² в/в в 6-й день	Каждые 4 недели
Темозоломид	Темозоломид 150–200 мг/м ² /сут. внутрь в 1–5-й дни	Каждые 4 недели
Темозоломид (метрономный режим)	Темозоломид 75 мг/м ² внутрь	Ежедневно
FOLFOX	Оксалиплатин 85 мг/м ² в/в в 1-й день + кальция фолинат 400 мг/м ² в/в в 1-й день + 5-фторурацил 400 мг/м ² в/в в 1-й день + 5-фторурацил 2400 мг/м ² в/в 46 часов	Каждые 2 недели
FOLFIRI	Иринотекан 180 мг/м ² в/в в 1-й день + кальция фолинат 400 мг/м ² в/в в 1-й день + 5-фторурацил 400 мг/м ² в/в в 1-й день + 5-фторурацил 2400 мг/м ² в/в 46 часов	Каждые 2 недели
GEMOX ²	Оксалиплатин 100 мг/м ² в/в в 1-й день + гем-цитабин 1000 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни	Каждые 3 недели
mGEMOX	Оксалиплатин 85 мг/м ² в/в в 1-й день + гем-цитабин 1000 мг/м ² в/в в 1-й день	Каждые 2 недели
Бевацизумаб + химиотерапия ³	Бевацизумаб 5–7,5 мг/кг в/в в комбинации с химиотерапией	Каждые 2–3 недели

¹ Не более 3,0 г препарата на курс

² Режим/препарат зарегистрирован в РФ, но не входит в клинические рекомендации, одобренные Минздравом РФ.

³ Для бевацизумаба не зарегистрировано показание НЭО; в клинических исследованиях применялся в комбинациях с капецитабином.

3.1.4.2. Химиотерапия нейроэндокринного рака

Химиотерапия при НЭР является основным методом лечения. В I линии стандартно назначаются режимы на основе препаратов платины (цисплатин/карбоплатин). В случае прогрессирования после I линии, наступившего более чем через 6 мес., рекомендуется реиндукция режима I линии. В случае более раннего прогрессирования во II и после-

дующих линиях могут быть назначены режимы с включением таксанов, темозоломида, доксорубицина, циклофосфида, винкалкалоидов, иринотекана, гемцитабина (табл. 6).

Таблица 6. Рекомендуемые режимы химиотерапии нейроэндокринного рака (G3)

EP	Этопозид 100 мг/м ² в/в в 1–3-й дни + цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 6 циклов
ЕС	Этопозид 100 мг/м ² в/в в 1–3-й дни + карбоплатин AUC 5 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 6 циклов
ТЕМСАР	Темозоломид 150 мг/м ² внутрь в 10–14-й дни + капецитабин 2000 мг/м ² внутрь в 1–14-й дни 1 раз в 4 нед., 6 циклов
Карбоплатин+ иринотекан	Карбоплатин AUC 5 в/в в 1-й день + иринотекан 65 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни, каждые 3 недели
Цисплатин+ иринотекан	Цисплатин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + иринотекан 65 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни, каждые 3 недели
XELOX	Оксалиплатин 130 мг/м ² в/в в 1-й день + капецитабин 2000 мг/м ² внутрь в 1–14-й дни 1 раз в 3 нед., 6 циклов
GEMOX	Оксалиплатин 100 мг/м ² в/в в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 2 нед., 9 циклов
FOLFOX	Оксалиплатин 85 мг/м ² в/в в 1-й день + кальция фолинат 400 мг/м ² в/в в 1-й день + 5-фторурацил 400 мг/м ² в/в в 1-й день + 5-фторурацил 2400 мг/м ² в/в 46-часовая инфузия 1 раз в 2 нед., 9 циклов
FOLFIRI	Иринотекан 180 мг/м ² в/в в 1-й день + кальция фолинат 400 мг/м ² в/в в 1-й день + 5-фторурацил 400 мг/м ² в/в в 1-й день + 5-фторурацил 2400 мг/м ² в/в 46-часовая инфузия 1 раз в 2 нед., 9 циклов
Эпирубицин+ дакарбазин+ 5-фторурацил	Эпирубицин 25 мг/м ² в/в в 1–3-й дни + дакарбазин 200 мг/м ² в/в в 1–3-й дни + 5-фторурацил 250 мг/м ² в/в в 1–3-й дни 1 раз в 3 нед., 6 циклов
Темозоломид	Темозоломид 150–200 мг/м ² /сут. внутрь в 1–5-й дни 1 раз в 4 нед., 6 циклов. При отсутствии значимой токсичности и нарастании эффекта возможно проведение 8–12 циклов; для ослабленных больных возможно использовать метроную терапию темозоломидом в дозе 100 мг/сут. или капецитабином по 500 мг 2–3 раза в сутки ежедневно без перерыва до прогрессирования или непереносимой токсичности
Паклитаксел+ карбоплатин ¹	Паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день + карбоплатин AUC 5 в/в в 1-й день, каждые 3–4 нед.
Паклитаксел+ цисплатин	Паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день + цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день, каждые 3 недели
Доцетаксел+ цисплатин ¹	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день + цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день, каждые 3 недели
Гемцитабин+ цисплатин	Гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й день + цисплатин 70 мг/м ² в/в в 1-й день, каждые 3 недели

¹ Режим/препарат зарегистрирован в РФ, но не входит в клинические рекомендации, одобренные Минздравом РФ.

Лечебные подходы к пациентам с метастазами НЭО не выявленной первичной локализации и внелегочной локализацией мелкоклеточного рака аналогичны таковым для

нейроэндокринных неоплазий ЖКТ и мелкоклеточного рака легкого (см. соответствующие разделы «Рекомендаций»).

3.2. Локальное лечение

3.2.1. Хирургическое

При операбельном процессе рекомендуется хирургическое лечение. Однозначных рекомендаций относительно нео- и адъювантного лечения при НЭО G1, 2, 3 не существует. При G1 неоадъювантное лечение не проводится, при G2, 3 возможно у отдельных больных. Факторами риска являются метастазы в лимфатических узлах, а также повышение биохимических маркеров. Могут обсуждаться аналоги соматостатина, интерфероны, комбинации ХТ, не содержащие цисплатин в зависимости от индекса Ki 67. Решение в этих случаях должно приниматься на мультидисциплинарном консилиуме. При неоперабельных НЭО G1 и G2 хирургический метод используется для уменьшения опухолевой массы (циторедуктивные операции), что особенно актуально при гормонопродуцирующих опухолях и может использоваться последовательно или совместно с лекарственной терапией. К другим циторедуктивным методам относятся РЧА, эмболизация и химиоэмболизация метастазов в печени. У большинства больных удается достичь значительного уменьшения проявлений карциноидного синдрома.

3.2.2. Лучевая терапия

Дистанционная ЛТ проводится с паллиативной (в т. ч. обезболивающей) целью при НЭО любой степени дифференцировки.

Рекомендуемые алгоритмы лечения НЭО ЖКТ и ПЖ представлены на рис. 1 и 2 соответственно.

4. ЛЕКАРСТВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ КАРЦИНОМЫ МЕРКЕЛЯ

При метастатической или местнораспространенной неоперабельной карциноме Меркеля (статус ECOG 0–2) рекомендуется проведение системной терапии.

Стандартом терапии I линии (при отсутствии противопоказаний к лечению) является иммунотерапия с использованием МКА блокаторов PD1 авелумаб и МКА блокаторов PD1 (пембролизумаб, ниволумаб (табл. 7). Наиболее изученным и предпочтительным вариантом выбора из всех представленных является авелумаб.

Всем пациентам на фоне лечения МКА-блокаторами PD1 рекомендуется проводить первоначальную радиологическую оценку ответа на лечение не ранее чем через 12 недель от начала терапии (при отсутствии клинического ухудшения состояния пациента). Повторные исследования проводятся через 8–12 недель (при отсутствии клинического ухудшения состояния пациента).

В качестве терапии II и последующих линий, при неэффективности иммунотерапии МКА блокаторами PD1 и PDL1, вариантом выбора является ХТ: комбинации EP или EC, а также,

в качестве схем резерва, могут быть использованы режимы CAV, этопозид или паклитаксел. Карбоплатин используется у ослабленных больных и при нарушении функции почек.

Контрольные обследования для оценки эффективности ХТ проводят каждые 2–3 цикла.

Пациентам с метастатической и/или неоперабельной карциномой Меркеля рекомендуется также проведение ЛТ с паллиативной целью по показаниям. Показанием при лечении метастатической болезни может быть уменьшение объема опухолевого поражения (в том числе в сочетании с ХТ или иммунотерапией) или купирование болевого синдрома.

Проведение иммунотерапии с использованием МКА блокаторов PDL1 (авелумаба) и МКА блокаторов PD1 (пембролизумаба, ниволумаба рекомендовано как в качестве терапии I линии (предпочтительно), так и в качестве терапии II и последующих линий лечения, в тех случаях, когда ранее данный вариант терапии не был использован.

Таблица 7. Режимы лекарственной терапии карциномы Меркеля

I линия терапии ¹ , а также последующие линии лечения	
Авелумаб	10 мг/кг в/в 60-минутная инфузия каждые 14 дней
Пембролизумаб	2 мг/кг в/в 30-минутная инфузия каждые 21 день или 200 мг в/в 30-минутная инфузия каждые 21 день
Ниволумаб	240 мг в/в 30-минутная инфузия каждые 14 дней
II и последующие линии терапии	
ЕР	Этопозид 120 мг/м ² в/в в 1–3-й дни + цисплатин 60–80 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 21 день
ЕС	Карбоплатин AUC 5–6 в/в в 1-й день + этопозид 100–120 мг/м ² в/в в 1–3-й дни каждые 21 день
CAV	Циклофосфамид 1000 мг/м ² в/в в 1-й день + доксорубицин 50 мг/м ² в/в в 1-й день + винкрестин 1,4 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 21 день
Схемы резерва	
Этопозид	50 мг/м ² внутрь в 1–21-й дни каждые 28 дней
Паклитаксел	80 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 28 дней

¹ Предпочтительно использование в I линии.

5. НАБЛЮДЕНИЕ

Задачей наблюдения является раннее выявление прогрессирования заболевания с целью своевременного начала лекарственной терапии или проведения хирургического лечения при наличии показаний.

5.1. Алгоритм наблюдения за больными после операции

- 1–2-й годы — 1 раз в 3 мес.
- 3–5 годы — 1 раз в 6 мес.

- После 5 лет — 1 раз в год.

5.2. Объем обследования на этапе наблюдения и во время лечения

- Сбор анамнеза и осмотр; осмотр включает пальпацию лимфоузлов регионарных зон, а также выявление симптомов, подозрительных в отношении отдаленных метастазов;
- общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов;
- биохимический анализ крови с определением показателей функции печени и почек, а также уровня кальция и глюкозы;
- УЗИ органов брюшной полости и малого таза, периферических лимфоузлов;
- R-графия органов грудной клетки;
- ЭКГ, ЭхоКГ 1 раз в 6 мес.;
- КТ/МРТ органов брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием;
- КТ органов грудной клетки — по показаниям;
- радиоизотопное исследование скелета + R-графия и/или КТ/МРТ зон накопления РФП — по показаниям;
- биохимические маркеры: кровь — хромогранин А, серотонин, панкреатический полипептид (при НЭО ПЖ, ЖКТ и метастазах НЭО не выявленной первичной локализации); гастрин, глюкагон, инсулин, вазоактивный интестинальный пептид, соматостатин, кальцитонин, АКТГ, кортизол — по показаниям; при карциноидном синдроме — 5 — ГИУК в суточной моче; ежегодно — NTproBNP; при карциноидной болезни сердца — NTproBNP каждые 6 мес.;
- КТ, МРТ головного мозга — по показаниям;
- ПЭТ/КТ — по показаниям (для G2 и G3);
- ПЭТ/КТ с ^{68}Ga — по показаниям (для G1 и G2).
- ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ — по показаниям (для G2, G3);
- ПЭТ/КТ с 68DOTA-TATE Ga-DOTA-TOC, DOTA-NOC, (DOTA конъюгаты рецепторов соматостатина) — по показаниям (для G1, G2);
- сцинтиграфия с пентетреодитом и/или $^{99\text{mTc}}$ -Тектритидом по показаниям (для G1, G2);
- сцинтиграфия с In^{111} (октреоскан) — по показаниям (для G1, G2).

Алгоритм наблюдения за больными см. в табл. 7 в разделе «Практические рекомендации по лекарственному лечению нейроэндокринных опухолей легких и тимуса»

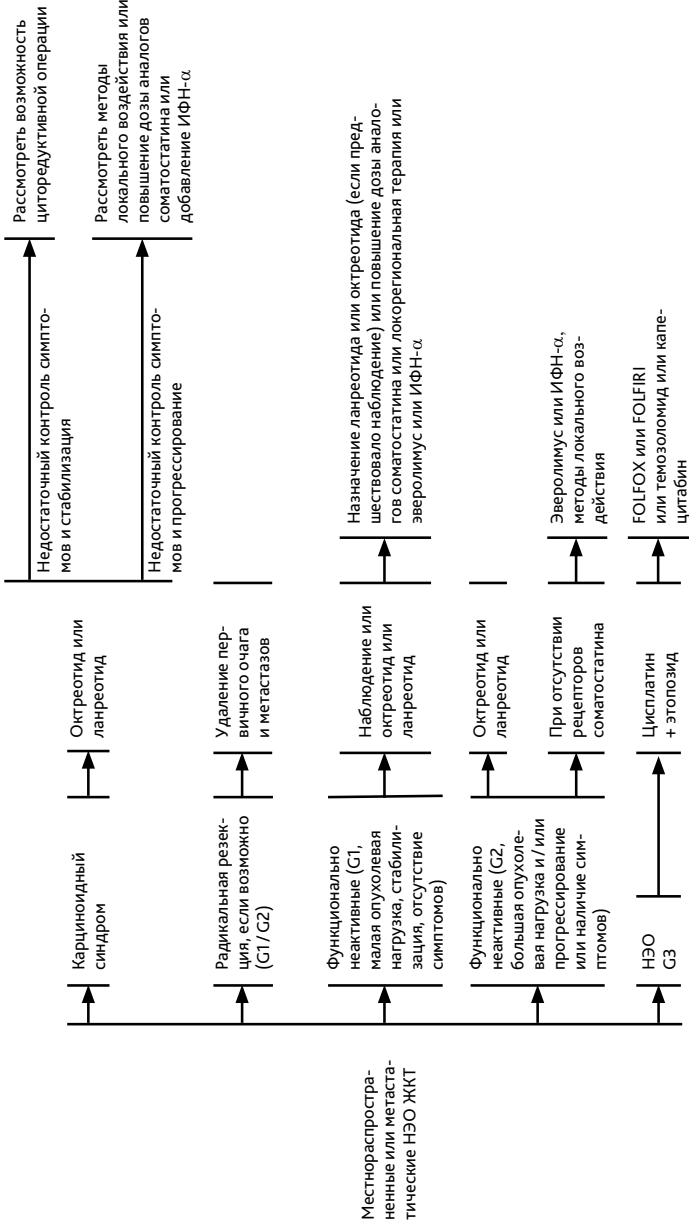


Рисунок 1. Рекомендуемый алгоритм лечения нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта

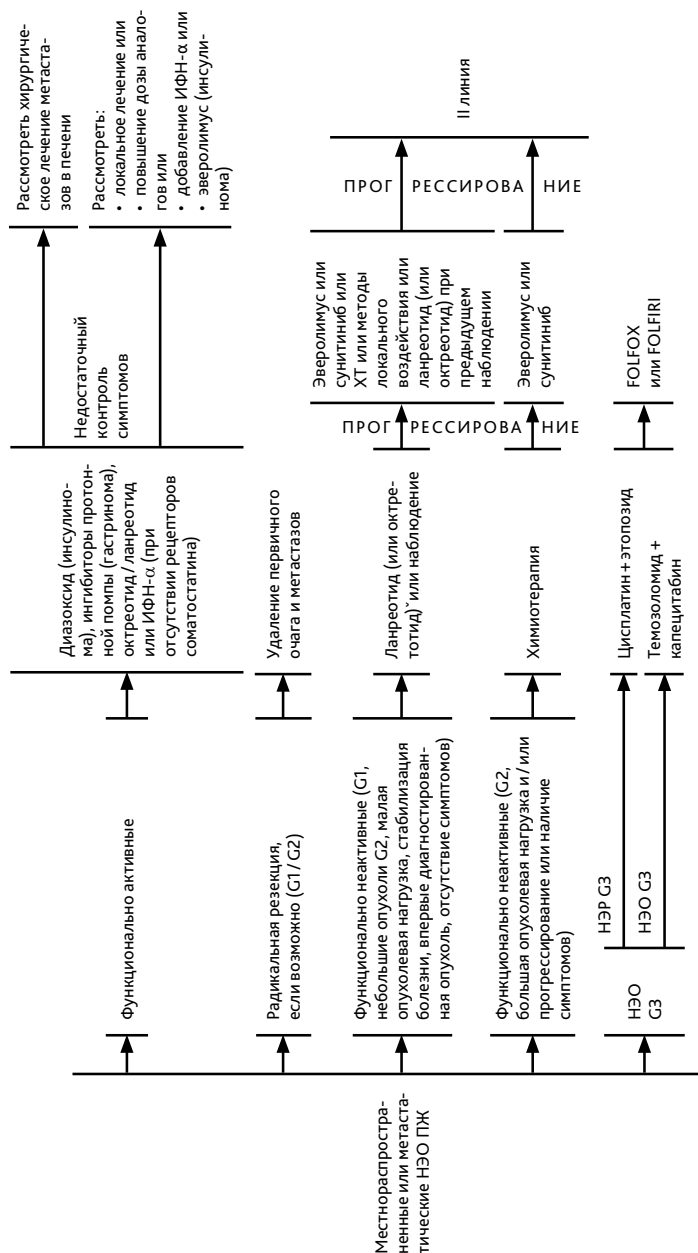


Рисунок 2. Рекомендуемый алгоритм лечения нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы.

Таблица 9. Рекомендации по использованию маркеров НЭО
(ENETS Consensus Guidelines, 2017 г.)

Тип НЭО	Маркеры
Не функционирующие	• ХгА • ПП (НЭО ПЖ) • НСЕ (НЭО легких и тимуса G2–3)
Функционирующие	• ХгА • ПП (НЭО ПЖ и ЖКТ) • НСЕ (НЭО легких и тимуса G) Дополнительные маркеры в соответствии с клинической картиной • Карциноидный синдром: • 5-ГИУК • Серотонин • Эутопическая и эктопическая гиперсекреция гормонов: • Гастрин + РН-метрия • Инсулин + С-пептид + гликемия • Глюкагон • Соматостатин • ВИП • АКТГ, кортизол • Кальцитонин • ПТГ • Пролактин Карциноидная болезнь сердца • Pro-BNP: ежегодно для наблюдения пациентов с карциноидным синдромом с целью выявления и контроля течения карциноидной болезни сердца

Сокращения: ХгА — хромогранин А, 5-ГИУК — 5-гаммаиндолуксусная кислота, НСЕ — нейронспецифическая енолаза, АКТГ — адренокортикотропный гормон, ПТГ — паратиреоидный гормон, ПП — панкреатический полипептид, ВИП — вазоинтестинальный пептид/

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-31

Цитирование: Носов Д.А., Б.Я. Алексеев, Гладков О.А., Волкова М.И., Попов А.М., Харкевич Г.Ю. Практические рекомендации по лекарственному лечению почечноклеточного рака. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11). 31

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ПОЧЕЧНОКЛЕТОЧНОГО РАКА

Коллектив авторов: Носов Д.А., Б.Я. Алексеев, Гладков О.А., Волкова М.И., Попов А.М., Харкевич Г.Ю.

Ключевые слова: почечноклеточный рак, иммунотерапия, ингибиторы m-TOR, ингибиторы VEGFR, циторедуктивная нефрэктомия.

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Стадирование почечноклеточного рака (ПКР) должно проводиться по системе TNM (2017 г.) (табл. 1).

Таблица 1. Стадирование рака почки по системе TNM (2017 г.)

Клиническая стадия	Характеристика
Первичная опухоль (категория T)	
cTx	Первичная опухоль не может быть оценена
cT0	Нет признаков наличия первичной опухоли
cT1	Опухоль ≤ 7 см в наибольшем измерении, не выходит за пределы почки
cT1a	Опухоль ≤ 4 см в наибольшем измерении, не выходит за пределы почки
cT1b	Опухоль > 4 см, но < 7 см в наибольшем измерении
cT2	Опухоль ≥ 7 см, в наибольшем измерении, не выходит за пределы почки
cT2a	Опухоль > 7 см, но ≤ 10 см, не выходит за пределы почки
cT2b	Опухоль > 10 см, но не выходит за пределы почки
cT3	Опухоль распространяется в крупные вены или периферические ткани, но не распространяется за пределы фасции Герота и не прорастает ипсилатеральный надпочечник
cT3a	Опухоль макроскопически распространяется на почечную вену или её сегментарные вены (с мышечной стенкой), либо опухоль прорастает в периренальные ткани и/или почечный синус (в клетчатку, окружающую почечную лоханку), но не выходит за пределы фасции Герота

Клиническая стадия	Характеристика
cT3b	Опухоль макроскопически распространяется в нижнюю полую вену ниже уровня диафрагмы;
cT3c	Опухоль макроскопически распространяется в нижнюю полую вену выше уровня диафрагмы или прорастает стенку нижней полой вены
cT4	Опухоль распространяется за пределы фасции Герота (и может прорасти в ипсилатеральный надпочечник)
Лимфатические узлы (категория N)	
cNx	Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены
cN0	Отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах
cN1	Метастазы в регионарных лимфатических узлах
Отдаленные метастазы (категория M)	
Mx	Оценить наличие отдаленных метастазов невозможно
M0	Отдаленные метастазы отсутствуют
M1	Определяются отдаленные метастазы

Таблица 2. Соответствие стадий опухолевого процесса категориям TNM

Стадия	Категория T	Категория N	Категория M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
IV	T4	N любое	M0
	T любое	N любое	M1

Гистологическая классификация выделяет следующие варианты рака почки (Moch, H., et al. 2016):

- светлоклеточный почечно-клеточный рак;
- мультилокулярная кистозная опухоль с низким злокачественным потенциалом;
- папиллярный почечно-клеточный рак;
- почечный рак, ассоциированный с наследственным лейомиоматозом и почечно-клеточным раком;
- хромофобноклеточный почечно-клеточный рак;
- почечно-клеточный рак из собирательных трубочек;
- медуллярный почечно-клеточный рак;
- почечно-клеточный рак, связанный с транслокацией MiT;
- почечно-клеточный рак, связанный с дефицитом сукцинатдегидрогеназы;
- муцинозный тубулярный и веретеновидноклеточный рак;
- тубулокистозный почечно-клеточный рак;

- почечно-клеточный рак, ассоциированный с наследственным поликистозом почек;
- папиллярный светлоклеточный почечно-клеточный рак;
- неклассифицируемый почечно-клеточный рак.

Саркоматоидная дифференцировка не является самостоятельным гистологическим вариантом ПКР, может встречаться при любых морфологических формах рака почки, всегда соответствует G4 по Фурману и ассоциирована с неблагоприятным прогнозом.

2. ДИАГНОСТИКА

Целью обследования при ПКР является оценка локализации и распространенности процесса. Стандартом диагностики и стадирования ПКР является спиральная КТ забрюшинного пространства, брюшной и грудной полостей с в/в болюсным контрастированием. Больным с соответствующими симптомами выполняется радиоизотопное исследование костей скелета с последующим рентгенологическим, однофотонно-эмиссионно-томографическим (ОФЭТ) или МРТ-контролем зон повышенного накопления РФП. Пациентам с общемозговыми и/или очаговыми неврологическими симптомами показано МРТ головного мозга с контрастным усилением. Диагностическая эффективность ПЭТ-КТ с любыми трейсерами при ПКР неизвестна, метод не рекомендован к применению в рутинной практике ввиду его невысокой чувствительности при данном заболевании.

Морфологическую верификацию первичного образования или отдаленных метастазов выполняют с целью установления гистологического варианта опухоли перед назначением системной противоопухолевой терапии, а также перед применением аблативных методов лечения или динамического наблюдения в отношении больных с небольшими размерами первичного образования. У пациентов с множественными злокачественными новообразованиями с целью дифференциальной диагностики источников диссеминации также необходима верификация.

3. ЛЕЧЕНИЕ

3.1. Клинически локализованные и местно-распространенные стадии заболевания (T1–4N0–1M0)

Основным методом лечения при клинически локализованном и местно-распространенном ПКР (cT1–4N0/+M0) является хирургический. Стандартным подходом при клинически локализованном ПКР (cT1–2) является резекция почки. Нефрэктомия выполняется пациентам с опухолями cT1–2, локализация и размеры которых делают выполнение органосохраняющего лечения технически невозможным, а также больным ПКР cT3–4. Лимфодиссекция при клинически негативных лимфоузлах (cN0) не является обязательной. При наличии увеличенных забрюшинных лимфоузлов (cN1) выполняется расширенная лимфодиссекция. Аблативные методы в стандарты лечения ПКР не входят и могут рассматриваться как альтернатива хирургическому лечению наряду с динамическим наблюдением у больных

с крайне высоким операционным риском, имеющих малые периферически расположенные опухоли почки.

После хирургического лечения 10-летняя выживаемость больных в зависимости от стадии варьирует от 30 % до 85 %.

После радикального хирургического лечения вне зависимости от стадии адъювантная лекарственная и/или ЛТ не проводятся, поскольку не способствуют улучшению общей выживаемости больных.

3.2. Диссеминированная стадия (M1)

3.2.1. Факторы прогноза

Больные диссеминированным ПКР представляют собой разнородную в прогностическом отношении группу. До 2010 г. для оценки прогноза пациентов, которым проводится терапия ИНФ и/или ИЛ -2, использовалась прогностическая модель Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC). Неблагоприятными прогностическими факторами, негативно влияющими на общую выживаемость больных, являются:

- соматический статус (<70 % по шкале Карновского);
- повышение уровня ЛДГ >1,5 ВГН;
- уровень Hb <НГН;
- уровень скорректированного Ca^{2+} 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 продолжительности жизни ~ 30 мес.);
- группа промежуточного прогноза (1–2 фактора риска, медиана продолжительности жизни ~ 14 мес.);
- группа неблагоприятного прогноза (≥ 3 факторов риска, медиана продолжительности жизни ~ 6 мес.).

В настоящее время для оценки прогноза при проведении системной терапии у ранее не леченых больных в клинической практике используется прогностическая модель IMDC (D. Heng 2010), которая представляет собой дополненную модель MSKCC (табл. 1).

Таблица 3. Прогностическая модель IMDC и показатели выживаемости у пациентов диссеминированным раком почки, получавших системную терапию (D. Heng, 2010).

Факторы риска: 1. Соматический статус по шкале Карновского < 80 % 2. Концентрация Ca^{2+} в сыворотке крови > 2,4 ммоль/л 3. Уровень Hb < НГН 4. Время от диагностирования до начала лекарственной терапии < 1 года 5. Уровень нейтрофилов > ВГН 6. Число тромбоцитов > ВГН		
Прогноз	Медиана продолжительности жизни (мес.)	2-летняя выживаемость
Благоприятный (нет факторов риска)	43,3 мес.	75%
Промежуточный (1 или 2 фактора риска)	22,5 мес.	53%
Плохой (3 и более факторов риска)	7,8 мес.	7%

3.2.2. Лечение

Выполнение циторедуктивной нефрэктомии до начала таргетной терапии тирозинкиназными ингибиторами возможно только больным группы благоприятного прогноза (IMDC или MSKCC) с потенциально резектабельной первичной опухолью, способным перенести хирургическое вмешательство. В группах промежуточного и неблагоприятного прогноза циторедуктивная нефрэктомия до начала таргетной терапии не улучшает показатели общей выживаемости и может выполняться только пациентам с наличием не более 3-х факторов риска по шкале IMDC.

Роль циторедуктивной нефрэктомии перед проведением комбинированной терапии (ипилимумаб + ниволумаб или ингибитор тирозинкиназы + анти-PD1/PDL-1 антитело) продолжает оставаться не изученной. Выполнение циторедуктивной нефрэктомии возможно при угрожающих жизни состояниях, связанных с наличием первичной опухоли (гематурия, токсико-анемический синдром и др.).

Радикальное удаление солитарных и единичных метастазов может рассматриваться в качестве возможного лечебного подхода у отдельных больных ПКР с индолентным течением болезни. Адьювантная терапия после радикального хирургического удаления метастазов не улучшает результаты лечения, и ее проведение не показано.

ЛТ может быть использована с паллиативной целью при наличии болевого синдрома у больных с метастатическим поражением костей.

В настоящее время для клинического использования рекомендованы следующие препараты (табл. 4):

Таблица 4. Препараты и комбинации, рекомендованные для клинического использования в лечении диссеминированного ПКР

Препарат	Группа	Режим лечения
Сунитиниб Сунитиниб ¹	Тирозинкиназный ингибитор VEGFR-1–3, PDGFR, c-KIT, FLT-3	50 мг/сут. внутрь 1–4 недели, 2 недели перерыв50 мг/сут. внутрь 1–2 недели, 1 недели перерыв ¹
Сорафениб	Тирозинкиназный ингибитор VEGFR-2, RAF-киназы, PDGFR, c-KIT	800 мг/сутки внутрь
Темсиролимуc	Ингибитор m-TOR	25 мг в/в 1 раз в нед.
Эверолимуc	Ингибитор m-TOR	Эверолимуc 10 мг/сут. внутрь
Пазопаниб	Тирозинкиназный ингибитор VEGFR-1–3, c-KIT, PDGFR	800 мг/сут. внутрь ежедневно
Акситиниб ²	Высокоаффинный и селективный тирозинкиназный ингибитор VEGFR-1–3	5 мг × 2 раза в день внутрь ежедневно
Кабозантиниб	Тирозинкиназный ингибитор MET, VEGFR 1–3, c-KIT, AXL	60 мг × 1 раз в день внутрь ежедневно
Бевацизумаб + ИНФ	Анти-VEGF МКА	Бевацизумаб 10 мг/кг в/в 1 раз в 2 недели + ИНФ 3–6 млн. Ед. п/к 3 раза в неделю
Ниволумаб	анти-PD-1 моноклональное антитело	3 мг/кг или 240 мг в/в кап. каждые 2 недели или 480 мг в/в кап. каждые 4 недели
Ниволумаб + ипилиумаб	Комбинация анти-PD-1 и анти-CTLA моноклональных антител	Ниволумаб 3 мг/кг + ипилиумаб 1 мг/кг в/в каждые 3 недели, 4 введения; далее через 3 недели начинается монотерапия ниволумабом 3 мг/кг или 240 мг в/в каждые 2 недели; или 480 мг каждые 4 недели
Ленватиниб + Эверолимуc	Комбинация тирозинкиназного ингибитора FGFR 1–4, RET, VEGFR 1–3 и ингибитора m-TOR	Ленватиниб 18 мг/сутки внутрь + Эверолимуc 5 мг/сутки внутрь
Пембролизумаб + акситиниб	Комбинация анти-PD-1 МКА с тирозинкиназным ингибитором VEGFR 1–3	Пембролизумаб 200 мг в/в кап., каждые 3 нед. в комбинации с акситинибом 5 мг × 2 раза в день
Пембролизумаб + ленватиниб	Комбинация анти-PD-1 МКА с тирозинкиназным ингибитором FGFR 1–4, RET, VEGFR 1–3	Пембролизумаб 200 мг в/в кап., каждые 3 нед. в комбинации с ленватинибом 20 мг/сут. внутрь
Авелумаб + акситиниб	Комбинация анти-PD-L1 МКА с тирозинкиназным ингибитором	Авелумаб 10 мг/кг в/в кап., каждые 2 нед. в комбинации с акситинибом 5 мг × 2 раза в день
Ниволумаб + кабозантиниб	Комбинация анти-PD-1 МКА с тирозинкиназным ингибитором MET, VEGFR 1–3, c-KIT, AXL	Ниволумаб 240 мг в/в кап. каждые 2 недели, кабозантиниб 40 мг × 1 раз в день внутрь ежедневно

¹ Сунитиниб в данном режиме (2/1 нед.) используется только в случае непереносимости стандартного режима (4/2 нед.).

² Начальная доза акситиниба — 5 мг × 2 раза в день, при отсутствии токсических осложнений III — IV степени в течение первых двух недель приема производится эскалация дозы препарата до 7 мг × 2 раза в день (в течение последующих двух недель) и далее — до 10 мг × 2 раза в день.

Алгоритм выбора режима лекарственной терапии у больных ПКР

В первой линии терапии светлоклеточного ПКР (сПКР) группы благоприятного прогноза в зависимости от клинической ситуации предпочтительно проведение терапии комбинациями пембролизумаб + ленватиниб, пембролизумаб + акситиниб, ниволумаб + кабозантиниб или авелумаб + акситиниб. Использование данных комбинаций у пациентов с благоприятным прогнозом не приводит к статистически значимому увеличению общей выживаемости, но сопровождается достоверным увеличением частоты объективных ответов, а также достоверным увеличением (пембролизумаб + ленватиниб, ниволумаб + кабозантиниб или авелумаб + акситиниб) либо тенденцией к увеличению выживаемости без прогрессирования (пембролизумаб + акситиниб, ниволумаб + кабозантиниб). В качестве альтернативных режимов, особенно у пациентов с минимальной опухолевой нагрузкой и/или противопоказаниями к назначению комбинированных режимов, может использоваться пазопаниб или сунитиниб.

В первой линии терапии сПКР групп промежуточного и неблагоприятного прогноза предпочтительно назначение следующих комбинированных режимов: ниволумаб + ипилимумаб, пембролизумаб + акситиниб, пембролизумаб + ленватиниб, или ниволумаб + кабозантиниб. В качестве альтернативного режима с меньшим уровнем доказательности может рассматриваться комбинация авелумаб + акситиниб. Возможной опцией при наличии противопоказаний к проведению иммунотерапии является назначение кабозантиниба в монорежиме. Использование комбинированных режимов ассоциируется с более высокой частотой нежелательных явлений 3–4 ст. и требует тщательного мониторинга за пациентами. При использовании комбинации ниволумаб + ипилимумаб частота иммуноопосредованных нежелательных явлений 3–4 ст. увеличивается до 46%.

Роль сорафениба и комбинации ИНФ + бевацизумаб в зависимости от прогноза пациентов в настоящее время остается малоизученной, также как и роль темсиролимуса в группе неблагоприятного прогноза в сравнении с другими препаратами и режимами в связи с крайне ограниченным числом клинических исследований. Данные препараты в настоящее время не могут рассматриваться в качестве режимов предпочтения или альтернативных режимов.

Больным сПКР, у которых развилась резистентность к антиангиогенной терапии тирозинкиназными ингибиторами в монорежиме или к комбинации ИНФ + бевацизумаб, предпочтительно назначение ниволумаба или кабозантиниба. В качестве альтернативы возможно проведение терапии комбинацией ленватиниба с эверолимусом. У отдельных пациентов, имеющих противопоказания к использованию режимов предпочтения или альтернативного режима, во второй линии допускается назначение акситиниба или эверолимуса. Частота нежелательных явлений 3–4 ст. при использовании кабозантиниба или комбинации ленватиниба с эверолимусом может достигать 70% и требует тщательного мониторинга переносимости терапии.

У больных сПКР с резистентностью на фоне или после использования комбинированных режимов в первой линии оптимальный лекарственный подход продолжает оставаться предметом клинических исследований. При прогрессировании болезни после назначения иммунотерапевтической комбинации ипилимумаб + ниволумаб возможно использование тирозинкиназных ингибиторов в монорежиме — кабозантиниба, акситиниба, сунитиниба или пазопаниба. В случае прогрессирования болезни на фоне комбинации тирозинкиназ-

ного ингибитора с анти-PD1/PD-L1 МКА оптимальный выбор терапии для последующей линии остается не изученным. В этих случаях возможной опцией является назначение кабозантинба или комбинации ленватиниб +эверолимус, если данные препараты не использовались ранее. В качестве допустимых режимов возможно использование также других тирозинкиназных ингибиторов, которые ранее не использовались.

Алгоритм выбора режима лекарственной терапии у больных ПКР представлен в табл. 5 и 6.

Таблица 5. Алгоритм выбора режима лекарственной терапии первой линии у больных сПКР

Предшествующее лечение	Группа прогноза IMDC	Режимы предпочтения	Альтернативные режимы
Не было	Благоприятный	Пембролизумаб + ленватиниб	Пазопаниб ¹ , Сунитиниб ¹
		Пембролизумаб + акситиниб	
		Авелумаб + акситиниб	
		Ниволумаб + кабозантиниб	
	Промежуточный	Ниволумаб + ипилимумаб	
		Пембролизумаб + акситиниб	Кабозантиниб
		Пембролизумаб + ленватиниб	Авелумаб + акситиниб
		Ниволумаб + кабозантиниб	
	Неблагоприятный	Ниволумаб + ипилимумаб	Кабозантиниб
		Пембролизумаб + акситиниб	Авелумаб + акситиниб
		Пембролизумаб + ленватиниб	
		Ниволумаб + кабозантиниб	

¹ При противопоказаниях к анти-PD1 препаратам

Таблица 6. Алгоритм выбора режима лекарственной терапии второй и последующих линий у больных сПКР

Предшествующее лечение	Режимы предпочтения	Альтернативные режимы	Допустимые режимы у отдельных пациентов
Тирозинкиназные ингибиторы в монорежиме	Ниволумаб Кабозантиниб ¹	Ленватиниб + эверолимус	Акситиниб Эверолимус
Ипилиумаб + ниволумаб	Клинические исследования	Клинические исследования	Кабозантиниб Акситиниб Сунитиниб Пазопаниб
Тирозинкиназные ингибиторы + анти-PD1/PDL-1	Клинические исследования	Кабозантиниб ¹ Ленватиниб ¹ + эверолимус	Сунитиниб Пазопаниб Акситиниб!

¹ Если препарат не использовался в первой линии терапии

4. НЕСВЕТЛОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ПОЧКИ И РАК ПОЧКИ С САРКОМАТОИДНЫМ КОМПОНЕНТОМ

Лекарственная терапия несветлоклеточного ПКР (нПКР) не изучалась в рандомизированных исследованиях III фазы. В программах расширенного доступа было показано, что прогноз больных нПКР хуже, чем у пациентов со светлоклеточными опухолями. При папиллярном ПКР (1 и 2 типа) предпочтительной опцией является кабозантиниб. На основании результатов систематического анализа, включившего данные небольших исследований 2 фазы (ESPN, RECORD -3, ASPEN, KEYNOTE -427), сунитиниб, пембролизумаб и, в меньшей степени, эверолимус остаются предпочтительными опциями для лечения пациентов с другими формами нПКР.

При раке собирательных трубочек возможно назначение ХТ комбинацией цисплатин + гемцитабин или карбоплатин + гемцитабин (при противопоказаниях к назначению цисплатина). При ПКР с наличием саркоматоидного компонента необходимо использовать режимы, включающие анти-PD1/PD-L1 МКА (ипилиумаб + ниволумаб или комбинация тирозинкиназных ингибиторов и анти-PD1/PD-L1 МКА). Желательно включение больных нПКР в клинические исследования.

5. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ, СВЯЗАННЫЕ С ПРОВЕДЕНИЕМ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ

Наиболее частыми побочными эффектами, характерными для ингибиторов VEGFR, являются астения, АГ, диарея, ЛПС, 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. До начала и на фоне проведения терапии тирозинкиназными ингибиторами необходимо осуществлять мониторинг гематологических показателей, АД и функции щитовидной железы (ТТГ, Т3, Т4). Перед назначением препарата следует добиться адекватного контроля АД (антагонисты кальция, ингибиторы АПФ или блокаторы рецептора к ангиотензину II, бета-блокаторы) и, при необходимости, продолжить гипотензивную терапию. Развитие АГ 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 и должна проводиться в соответствии с общепринятыми рекомендациями.

Характерными нежелательными явлениями, ассоциированными с терапией ингибиторами mTOR (темсиrolimus, эверолимус), являются мукозиты, пульмониты, иммуносупрессия и риск инфекции, а также метаболический синдром (гипергликемия, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия). До старта терапии ингибиторами mTOR следует оценить и, при необходимости, скорректировать исходные показатели липидов и глюкозы сыворотки крови, излечить персистирующие инфекции, а также исключить клинически значимое

снижение дыхательной функции. В процессе лечения необходимо мониторировать указанные показатели.

При проведении иммунотерапии ингибиторами контрольных точек (ниволумаб, пембролизумаб, ипилимумаб) в различные сроки могут развиваться аутоиммунные поражения различных систем органов различной степени выраженности. Чаще всего регистрируются проявления кожной и гастроинтестинальной токсичности, реже — аутоиммунные эндокринопатии (аутоиммунный гипопизит, тиреоидит, поражение надпочечников), нефропатии, гепатиты, нейропатии.

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-32

Цитирование: Гладков О.А., Зуков Р.А., Матвеев В.Б., Митин Т. (США), Носов Д.А., Попов А.М. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака мочевого пузыря. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11).32

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Коллектив авторов: Гладков О.А., Зуков Р.А., Матвеев В.Б., Митин Т. (США), Носов Д.А., Попов А.М.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, трансуретральная резекция, внутрипузырная терапия

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Стадирование рака мочевого пузыря (РМП) по системе TNM и группировка по стадиям представлены в табл. 1 и 2. Классификация применима только для рака; папиллома исключается. Гистологическое или цитологическое подтверждение диагноза обязательно.

- T — первичная опухоль.** Индекс (m), добавленный к категории «Т», указывает на множественные опухоли. Индекс (is) может быть добавлен к любой категории «Т» для указания ассоциации с CIS.
- N — регионарные лимфатические узлы.** Регионарными лимфатическими узлами являются лимфатические узлы малого таза, расположенные ниже бифуркации общих подвздошных артерий, с включением лимфатических узлов вдоль подвздошных артерий.
- M — отдаленные метастазы.**

Таблица 1. Классификация рака мочевого пузыря по системе TNM (8-е издание, 2017 г.)

Категории T, N, M	Описание распространения опухоли
Ta	Неинвазивная папиллярная карцинома
Tis	Уротелиальная CIS: «плоская опухоль»
T1	Слизистая до Lamina propria (субэпителиальная соединительная ткань)
T2	Мышцы мочевого пузыря
• T2a	Поверхностный мышечный слой (внутренняя половина мышц)
• T2b	Глубокий мышечный слой (наружная половина мышц)
T3	Перивисцеральное распространение
• T3a	Микроскопическое
• T3b	Макроскопическое (экстрапузырная масса)
T4	Предстательная железа, семенные пузырьки, матка, влагалище, стенка таза, брюшная стенка
• T4a	Предстательная железа, семенные пузырьки, матка, влагалище
• T4b	Стенка таза, брюшная стенка

Категории T, N, M	Описание распространения опухоли
N1	Одиночный (перивезикальный, запирательный, внутренний и наружный подвздошный или крестцовый) лимфоузел
N2	Множественные (перивезикальный, запирательный, внутренний и наружный подвздошный или крестцовый) лимфоузлы
N3	Общие подвздошные лимфоузлы
M1	Отдаленные метастазы
• M1a	Отдаленные метастазы, ограниченные лимфатическими узлами выше уровня общей подвздошной артерии
• M1b	Отдаленные не лимфогенные метастазы

Степень дифференцировки опухоли (G):

- LG — низкая степень
- HG — высокая степень
- GX — степень дифференцировки опухоли не может быть установлена;
- G1 — высокодифференцированная опухоль;
- G2 — умеренно дифференцированная опухоль;
- G3 — низкодифференцированная/недифференцированная опухоль.

Таблица 2. Группировка рака мочевого пузыря по стадиям

Стадия	T	N	M
0a	Ta	N0	M0
0is	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2a, b	N0	M0
IIIA	T3a, b	N0	M0
	T4a	N0	M0
	T1–4a	N1	M0
IIIB	T1–4a	N2, N3	M0
IVA	T4b	любое N	M0
	Любое	любое N	M1a
IVB	Любое	любое N	M1b

2. НЕМЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНЫЙ РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ (ТА, Т1)

2.1. Диагностика

- Сбор анамнеза: наличие гематурии
- Общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов
- Биохимический анализ крови с определением показателей функции печени, почек, уровня ЩФ
- Общий анализ мочи
- В/в урография — предпочтительный метод выделительная КТ или МРТ урография (особенно в тех случаях, когда опухоль локализуется в области треугольника Льюто, имеются множественные очаги или при опухолях высокого риска)
- УЗИ органов брюшной полости, малого таза
- Фиброцистоскопия
- Цитологическое исследование мочи (позволяет поставить диагноз CIS) CIS и заподозрить уротелиальный рак верхних мочевых путей при отсутствии данных за рак мочевого пузыря)
- Морфологический диагноз устанавливается на основании данных морфологического исследования биоптата, полученного после выполнения трансуретральной резекции (ТУР) мочевого пузыря. Холодная биопсия не дает полной информации. В гистологическом заключении указываются морфологический подтип опухоли, глубина инвазии, степень злокачественности опухоли по шкале ВОЗ 2004 г., лимфоваскулярная инвазия. Важно полное и правильное выполнение биопсии. В гистологическом материале обязательно должен присутствовать подлежащий мышечный слой. Его отсутствие будет свидетельствовать о невозможности точного определения стадии заболевания.

2.2. Лечение немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря

Основным методом лечения является ТУР мочевого пузыря. Адъювантная лекарственная терапия проводится в дополнение к ТУР и позволяет снизить риск рецидива болезни. План адъювантной лекарственной терапии основывается на принадлежности опухоли к одной из групп риска (табл. 3).

Таблица 3. Группы риска при раке мочевого пузыря

Группы риска	Характеристики опухоли
Низкий	Первичная солитарная опухоль Ta, G1 ¹ (папиллярно-уротелиальная неоплазия с низким злокачественным потенциалом (pUNLMP), папиллярно-уротелиальная карцинома низкой степени (LG)), < 3 см, без CIS
Промежуточный	Все опухоли, не попадающие в категории низкого и высокого риска

Группы риска	Характеристики опухоли
Высокий	Наличие любого из следующих факторов: • T1 (G2) • G3² • CIS • множественные и рецидивные опухоли > 3 см, Та G1G2/LG (все факторы должны быть представлены)
Очень высокий	Уровень инвазии pT1G3 с CIS; множественные рецидивные опухоли больших размеров; pT1G3 с CIS в простатическом отделе уретры; редкие гистологические варианты опухоли с неблагоприятным прогнозом; опухоли T1 с лимфоваскулярной инвазией

¹ Комбинация G1 и G2;

² Комбинация некоторых G2 и всех G3.

Однократное внутрипузырное введение химиопрепарата, по данным мета-анализов, позволяет снизить риск рецидива на 11,7–13%. В качестве противоопухолевого средства для этой цели предпочтительно использовать митомицин С в дозе 40 мг в 40 мл физиологического раствора хлорида натрия. Первая инстилляционная процедура — в течение 6 часов после выполнения ТУР. Экспозиция — 1 час.

Дополнительная адъювантная внутрипузырная терапия вакциной BCG показана больным промежуточного и высокого риска, что позволяет снизить риск рецидива болезни на 44% по сравнению с ТУР без адъювантной лекарственной терапии. В исследованиях с поддерживающим введением BCG было отмечено снижение частоты рецидива на 32% в сравнении с митомицином С (рис. 1).

Первые инстилляции проводятся через 3–4 нед. после ТУР вакциной для лечения рака мочевого пузыря БЦЖ: 50–100 мг в 50 мл физиологического раствора хлорида натрия. Оптимальным режимом внутрипузырного введения вакцины БЦЖ являются 6 еженедельных инстилляций с последующим переходом на поддерживающую терапию:

- при промежуточном риске рецидива: 3 еженедельных введения препарата на 3, 6 и 12-м месяцах;
- при высоком риске рецидива: 3 еженедельных введения препарата на 3, 6, 12, 18, 24, 30 и 36-м месяцах.

Противопоказано проведение внутрипузырной инстилляционной вакцины для лечения рака мочевого пузыря БЦЖ в следующих случаях:

- в течение первых 2 недель после ТУР;
- пациентам с макрогематурией;
- после травматичной катетеризации;
- пациентам с наличием симптомов инфекции мочевого пузыря;
- пациентам с выраженной дизурией.

Наличие лейкоцитуррии или асимптоматической бактериурии не является противопоказанием для проведения БЦЖ-терапии, в этих случаях нет необходимости в проведении антибиотикопрофилактики

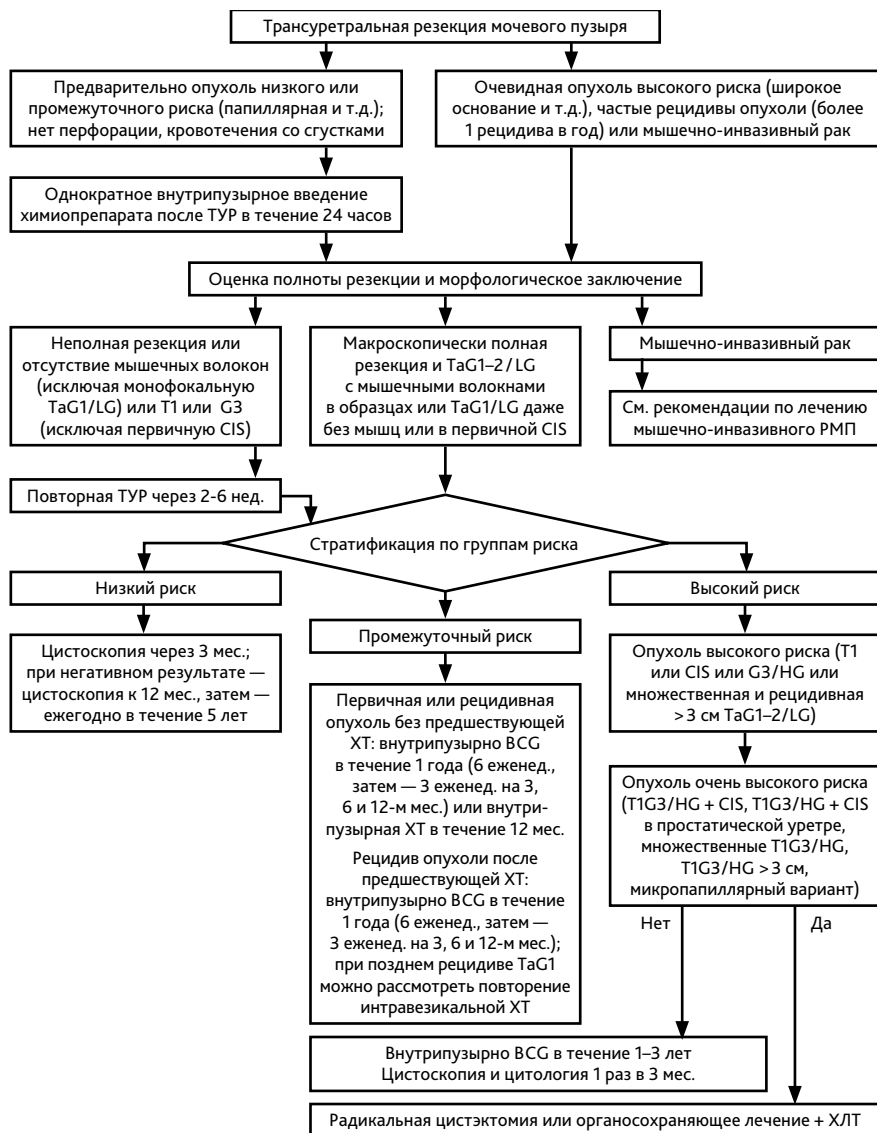


Рисунок 1. Алгоритм лечения и последующего наблюдения больных мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря.

Необходимо учитывать возможные осложнения внутривульварного введения вакцины БЦЖ и дальнейшей лечебной тактики (табл. 4). Частота БЦЖ инфекций после БЦЖ инстилляций может составлять 1%.

Таблица 4. Локальные осложнения, индуцированные внутривульварной иммунотерапией вакциной БЦЖ

Мочеполовые осложнения	Инициальная терапия	Вспомогательное лечение	Адаптация БЦЖ
Цистит (непереносимое или болезненное опорожнение мочевого пузыря > 48 часов)	Феназопиридина гидрохлорид 200 мг × 3 раза в день или НПВС	Назначение антибактериальных препаратов в случае диагностики бактериального цистита	Воздержаться от введения до разрешения симптомов и завершения антибактериальной терапии
Контрактура мочевого пузыря	Гидродистензия мочевого пузыря	Системные стероиды. В исключительных случаях аугментация мочевого пузыря или цистэктомия	Прекратить введение для увеличения емкости мочевого пузыря
Изъязвление мочевого пузыря	300 мг изониазида и 600 мг рифампицина ежедневно в течение 6 месяцев	Нет	Воздержаться от введения до разрешения очагов в мочевом пузыре и получения БЦЖ-негативной мочи
Гранулематозный баланит	Различные комбинации изониазида, этамбутола, рифампицина от 6 до 12 месяцев	Нет	Воздержаться от введения до разрешения очагов
Туберкулёзный эпидидимоорхит	300 мг изониазида и 600 мг рифампицина ежедневно в течение 3–6 месяцев	Для изониазид резистентных — фторхинолоны или антитуберкулёзные аминокгликозиды; для очагов, рефрактерных к антитуберкулёзной терапии, ревизия мошонки и эпидидимо-орхиэктомия	Полная отмена БЦЖ
Симптоматический простатит	300 мг изониазида и 600 мг рифампицина ежедневно в течение 3–6 месяцев	Антибиотики (фторхинолоны), если необходимо; хирургическое дренирование абсцессов; биопсия, если нет улучшения на фоне лекарственной терапии	Полная отмена БЦЖ

Мочеполовые осложнения	Инициальная терапия	Вспомогательное лечение	Адаптация БЦЖ
Уретральная обструкция	300 мг изониазида и 600 мг рифампицина ежедневно в течение 3–6 месяцев	Установка временного дренажа (уретральное стентирование или чрескожная нефростомия) при гидронефрозе несмотря на консервативное лечение	Прекратить введение в случае появления гидронефроза; можно возобновить после разрешения осложнения
Инфекция почки	300 мг изониазида, 600 мг рифампицина и 1200 мг этамбутола ежедневно в течение 6 месяцев	Биопсия при отсутствии ответа на лекарственное лечение	Полная отмена БЦЖ

Таблица 5. Системные осложнения, индуцированные внутривезикулярной иммунотерапией вакциной БЦЖ

Артралгия и/или артриты	Лечение с помощью неспецифических противовоспалительных средств; при отсутствии эффекта или частичном ответе — назначение кортикостероидов, хинолонов в высоких дозах или противотуберкулёзных препаратов
Персистирующая лихорадка (> 38,5°C в течение > 48 часов)	Полная отмена БЦЖ. Немедленное обследование: посев мочи, анализы крови, рентгенография органов грудной клетки. Попытка лечения более чем двумя антимикробными препаратами в процессе проведения диагностических процедур. Консультация инфекциониста
БЦЖ сепсис	Профилактика: начало внутривезикулярного введения БЦЖ не ранее 2 недель после TUR (в отсутствие симптомов гематурии). Полная отмена БЦЖ. Для тяжёлой инфекции: - хинолоны в высоких дозах или изониазид, рифампицин и этамбутол 1,2 г ежедневно в течение 6 месяцев; - раннее назначение ГКС в высоких дозах в течение всего периода существования симптомов сепсиса; - рассмотреть эмпирическое назначение неспецифических антибактериальных препаратов для лечения грам-негативных бактерий и/или Enterococcus
Аллергические реакции	Антигистаминные и противовоспалительные средства. Рассмотреть назначение хинолонов в высоких дозах или изониазида и рифампицина при наличии симптомов. Отсрочить терапию до разрешения симптомов

Критериями отсутствия эффекта БЦЖ терапии являются:

1. Появление мышечно-инвазивной карциномы
2. БЦЖ-рефрактерность:
 - выявление опухоли T1G3 к 3-му месяцу лечения;

- выявление опухоли TaG3 к 3-му месяцу лечения и/или 6-му месяцу после реиндукции или 1 курса поддерживающей терапии;
 - выявление CIS (без папиллярной опухоли) к 3-му месяцу лечения и сохранение ее к 6 месяцу после реиндукции или 1 курса поддерживающей терапии. При выявлении CIS на 3-м месяце лечения дополнительное введение БЦЖ может обеспечить полный ответ более чем в 50 % случаев;
 - появление G3 опухоли в процессе поддерживающей терапии БЦЖ;
3. БЦЖ рецидивирующая опухоль:
- рецидив G3 после завершения БЦЖ терапии независимо от первоначального ответа;
4. БЦЖ не ответившая опухоль:
- БЦЖ рефрактерность или T1 Ta/G3 рецидив в течение 6 месяцев после завершения лечения БЦЖ или развитие CIS в течение 12 месяцев после завершения адекватной терапии БЦЖ;
5. Непереносимость БЦЖ.

В случае отсутствия эффекта на проведение инстилляций БЦЖ рекомендовано выполнение цистэктомии. Для пациентов, которые не являются кандидатами для радикальной цистэктомии, рекомендовано проведение терапии пембролизумабом 200 мг в/в 1 раз в 3 недели до неприемлемой токсичности или прогрессирования болезни; в случае отсутствия прогрессии опухоли — в течение 24 месяцев. В исследовании KEYNOTE -057 полная резорбция опухоли отмечалась у 41% больных, медиана продолжительности ответа составила 16,2 мес.; 46% больных с ответом опухоли на лечение сохраняли полный ответ в течение 12 месяцев.

2.3. Наблюдение

Наблюдение после лечения имеет целью раннюю диагностику рецидива и различается в зависимости от степени риска развития рецидива:

- низкий риск рецидива: в первый год после ТУР — цистоскопия через 3 и 12 мес., далее — ежегодно в течение 5 лет, затем — по клиническим показаниям;
- умеренный риск рецидива: в первый год после ТУР — цистоскопия, цитологическое исследование мочи через 3, 6 и 12 мес., во второй год — каждые 6 мес., далее — ежегодно в течение 5 лет, затем — по клиническим показаниям;
- высокий риск рецидива: в первый год после ТУР — цистоскопия, цитологическое исследование мочи через 3, 6 и 12 мес., КТ выделительная урография — через 12 мес., во второй год — цистоскопия каждые 6 мес., далее — ежегодно в течение 5 лет, затем — по клиническим показаниям, ретроградная пиелография — каждые 12–14 мес. в течение 10 лет.

3. МЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНЫЙ ЛОКАЛИЗОВАННЫЙ РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ СТАДИИ II (T2N0M0) И СТАДИИ IIIA (T3–T4AN0, T1–T4AN1M0)

3.1. Диагностика

Сбор анамнеза:

- Общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов
- Биохимический анализ крови с определением показателей функции печени, почек, уровня ЩФ
- Общий анализ мочи
- В/в КТ урография (при невозможности — в/в урография)
- Фиброцистоскопия
- УЗИ органов брюшной полости, малого таза; КТ/МРТ органов брюшной полости, малого таза с в/в контрастированием (лимфатические узлы малого таза >8 мм и абдоминальные узлы >10 мм при измерении наименьшего диаметра следует относить к патологически увеличенным)
- R-графия органов грудной клетки; КТ органов грудной клетки
- ТУР мочевого пузыря
- Сцинтиграфия костей и МРТ головного мозга выполняются при наличии симптомов, указывающих на возможное наличие опухолевых очагов в этих органах
- Рутинное использование ПЭТ-КТ не рекомендуется.

КТ и МРТ могут быть использованы для оценки локальной инвазии, но не позволяя точно установить наличие микроскопической инвазии перивезикальной жировой клетчатки для проведения дифференциальной диагностики между T2 и T3a стадиями. Главной целью КТ или МРТ является диагностика болезни в стадии T3b и выше и оценка состояния тазовых лимфатических узлов, а также других органов для исключения висцеральных метастазов. МРТ исследование обладает более высоким контрастным разрешением для мягких тканей, чем КТ. Точность МРТ при стадировании первичной опухоли выше на 10–33 %, чем КТ.

3.2. Лечение

3.2.1. Общие принципы лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря

Радикальная цистэктомия с тазовой лимфодиссекцией в сочетании или без неoadъювантной ХТ является наиболее часто используемым во многих странах вариантом лечения при T2–4aN0M0. Органосохраняющий подход с сочетанной ХЛТ является опцией для пациентов, которые не являются кандидатами для радикальной цистэктомии или для тех, кто желает сохранить мочевой пузырь и/или избежать эректильную дисфункцию (среди мужчин). Оба метода считаются стандартными альтернативными вариантами

лечения. Радикальная цистэктомия и облучение мочевого пузыря с сочетанной ХТ обес­печивают 5-летнюю выживаемость около 50%.

Роль адъювантной ХТ не доказана из-за отсутствия крупных валидирующих клиниче­ских исследований, однако адъювантная ХТ может быть использована после радикальной цистэктомии при pT3–T4 или pN +у пациентов, которым не была проведена неоадъювантная ХТ, а также после органосохраняющего лечения с сочетанной ХЛТ. В настоящее время адъювантная иммунотерапия не является стандартом лечения.

Роль адъювантной ЛТ после радикальной цистэктомии не доказана и в настоящее время не рекомендована к использованию. Неоадъювантная ЛТ не влияет на выживаемость и также не должна проводиться перед радикальной цистэктомией.

Общепринятым подходом для пациентов с отсутствием противопоказаний к цис­платин-содержащей ХТ в настоящее время является проведение неоадъювантной ХТ (перед радикальной цистэктомией), которая улучшает 5-летнюю выживаемость на 5–8% в абсолютном исчислении и снижает риск смерти на 16%. Данные комбинированных исследований показывают, что наилучшие результаты достигаются в подгруппе пациентов с T2b–T3b. Оптимальным следует считать проведение 3–4 циклов ХТ с использованием платиносодержащих схем (MVAC, CG) при сохранной функции почек (клиренс креати­нина >60 мл/мин.) и общем удовлетворительном состоянии. Применение 3-недельного CG не уступает по эффективности 4-недельному режиму в связи с более высокой плотностью дозы (за счёт менее частой необходимости редукции дозы препаратов) и сопровождается меньшей частотой тромбоцитопений. Рекомендуемые режимы нео-и адъювантной ХТ РМП представлены в табл. 6.

Таблица 6. Рекомендуемые режимы нео-и адъювантной ХТ рака мочевого пузыря

Название	Режим введения химиопрепаратов
CG	Цисплатин 70 мг/м ² в/в в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й и 15-й дни каждые 4 нед.
CG ¹	Цисплатин 70 мг/м ² в/в в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й дни каждые 3 нед.
MVAC	Метотрексат 30 мг/м ² в/в в 1-й, 15-й и 22-й дни + винбластин 3 мг/м ² в/в во 2-й, 15-й и 22-й дни + доксорубицин 30 мг/м ² в/в во 2-й день + цисплатин 70 мг/м ² в/в во 2-й день каждые 4 нед.
MVAC (высокие дозы)	Метотрексат 30 мг/м ² в/в в 1-й день + винбластин 3 мг/м ² в/в во 2-й день + доксорубицин 30 мг/м ² в/в во 2-й день + цисплатин 70 мг/м ² в/в во 2-й день + филграстим 5 мкг/кг п/к в 4–10-й дни каждые 2 нед.
CMV ¹	Метотрексат 30 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й дни + винбластин 4 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й дни + цисплатин 100 мг/м ² в/в во 2-й день + кальция фолинат 15 мг в/в или перорально каждые 6 часов №4 во 2-й и 9-й дни каждые 4 нед.

¹ Режим/препарат зарегистрирован в РФ, но не входит в клинические рекомендации, одобренные Минздравом РФ.

Не рекомендуется проводить неоадъювантную ХТ с карбоплатином, так как в настоящее время отсутствуют данные об эффективности этих комбинаций. Имеются ограниченные ретроспективные данные об эффективности неоадъювантной ХТ у больных не уротели-

альной карциномой. Пациенты с нейроэндокринной опухолью имели улучшение общей выживаемости от проведения ХТ цисплатином и этопозидом, в то время как в случаях микропапиллярной и саркоматоидной дифференциации и аденокарциномы было обнаружено снижение частоты внеорганных метастазов, но не отмечено улучшения общей выживаемости. Пациенты с плоскоклеточной карциномой не получали пользы от неoadъювантной ХТ. Органосохраняющий подход на базе ЛТ малого таза является международно принятой альтернативой радикальной цистэктомии. Поскольку после органосохраняющего лечения вероятность местного рецидива достигает 30%, пациенты должны наблюдаться каждые 2–3 мес. с выполнением цистоскопии и радикальной сальважной («спасительной») цистэктомии в случае рецидива мышечно-инвазивного РМП. При таком подходе органосохраняющее лечение не должно увеличить риск смертности от РМП. Минусом сальважной цистэктомии является ограничение формирования ортотопических континентных мочевого резервуаров. Для наибольшей эффективности органосохраняющее лечение включает максимальную ТУР (резекция сквозь уровень мышцы до жирового покрова и максимальная резекция всей видимой опухоли) с последующей сочетанной ХЛТ либо ЛТ с использованием модификаторов гипоксии (карбоген/никотинамид). С учетом экстраполяции результатов неoadъювантной ХТ при радикальной цистэктомии, неoadъювантная ХТ также возможна до органосохраняющего лечения с ЛТ/ХЛТ.

Таблица 7. Рекомендуемые режимы одновременной химиолучевой терапии рака мочевого пузыря

Режим химиотерапии	Режим лучевой терапии
5-фторурацил 500 мг/м ² /сут. в/в в 1–5-й и 16–20-й дни + митомин С 12 мг/м ² в/в в 1-й день ¹	СОД 55 Гр (20 фракций) или 64 Гр (32 фракции)
Цисплатин 100 мг/м ² в/в в 1-й, 15-й, 29-й дни ¹	СОД 60–66 Гр (30–33 фракции), 6 нед.
Цисплатин 40 мг/м ² в/в еженедельно, 6 введений ¹	СОД 60–66 Гр (30–33 фракции), 6 нед.
Гемцитабин 27 мг/м ² в/в в 1-й и 4-й дни каждой недели (интервал не менее 72 часов) ¹	СОД 60–66 Гр (30–33 фракции), более 4 нед.
Паклитаксел 50 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни + цисплатин 15 мг/м ² в/в в 1–3-й, 8–10-й и 15–17-й дни ¹	ЛТ два раза в день, СОД 64,3 Гр
Цисплатин 15 мг/м ² в/в в 1–3-й, 8–10-й и 15–17-й дни + 5-фторурацил 400 мг/м ² в/в в 1–3-й, 8–10-й и 15–17-й дни ¹	ЛТ два раза в день, СОД 64,3 Гр

¹ Режим/препарат зарегистрирован в РФ, но не входит в клинические рекомендации, одобренные Минздравом РФ.

Замена цисплатина на карбоплатин не рекомендуется из-за отсутствия доказательств равной эффективности. Режим модификации гипоксии при одновременной ЛТ РМП: карбоген (2% CO₂ и 98% O₂) со скоростью 15 л/мин., начинается за 5 мин до ЛТ и продолжается в течение ЛТ. Никотинамид назначается в дозе 60 мг/кг перорально за 1,5–2 часа до фракции ЛТ. У пациентов, имеющих токсические реакции (тошнота, головные боли), доза никотинамида может быть редуцирована до 40 мг/кг или введение препарата может быть прекращено.

3.3. Наблюдение

Наблюдение после лечения имеет целью раннюю диагностику рецидива и способствует выявлению больных, которым могут быть выполнены «спасительные» варианты терапии.

3.3.1. После радикальной цистэктомии: клинический осмотр, общий и биохимический анализы крови; КТ органов грудной клетки (или рентгенография органов грудной клетки) брюшной полости, малого таза должны проводиться каждые 3–6 месяцев в течение первых 2 лет, далее — в течение последующих 3 лет ежегодно, в последующие 5 лет показано ежегодное УЗИ почек.

3.3.2. Для пациентов после органосохраняющего лечения: клинический осмотр, общий и биохимический анализы крови, цистоскопия; КТ органов брюшной полости, малого таза, грудной клетки (или рентгенография органов грудной клетки) должны проводиться каждые 3 мес. в течение первых 2 лет, затем каждые 6 месяцев последующие 2 года, далее — в течение 5 лет ежегодно (цистоскопия — каждые 6 мес.), в последующие 5 лет показано ежегодное УЗИ почек.

4. МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫЙ РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ СТАДИЯ IIIB (T1–T4A N2–3 M0) ИЛИ IVA (T4B N0–3 M0, T1–4B N0–3 M1A)

При РМП стадии IIIB и IVA рекомендуется либо сочетанная ХЛТ, либо ХТ с последующей оценкой ответа на ХТ с выполнением консолидирующей локальной терапии (радикальной цистэктомии либо ХЛТ при полном, либо частичном ответе на ХТ). Выполнение первичной радикальной цистэктомии не рекомендуется. Рекомендуемые режимы ХЛТ представлены в табл. 5.

5. МЕТАСТАТИЧЕСКИЙ РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ СТАДИЯ IVB (T1–4B, N0–3, M1B)

5.1. Лечение

Лечение диссеминированной болезни является паллиативным и направлено на улучшение качества жизни и увеличение ее продолжительности. Основным методом является лекарственная терапия. В ряде случаев, встречается олигометастатическая болезнь, при которой выявляется до 5 метастазов в различных органах, синхронных с первичной опухолью или возникающих как метакхронный рецидив болезни. Благоприятными факторами являются одиночное поражение или появление рецидива более чем через 36 месяцев после лечения первичной опухоли. При солитарных метастазах возможно использование метода локального контроля первичной опухоли и метастатических очагов. Метод локального контроля — хирургическая резекция, ЛТ, РЧА — должен

определяться на междисциплинарном консилиуме, исходя из экспертизы лечащих врачей и предпочтений пациентов.

Выбор варианта лечения определяется общим состоянием пациента и выделительной функции почек (рис. 2). Платиносодержащая комбинированная ХТ (MVAC, цисплатин + гемцитабин) является стандартной и способствует увеличению продолжительности жизни больных до 14,8 и 13,8 мес. соответственно. Более низкая токсичность комбинации «цисплатин + гемцитабин» способствует более частому применению ее в качестве стандартного режима. Высокодозный MVAC с использованием Г-КСФ обеспечивает большую плотность дозы, менее токсичен, чем стандартный MVAC, и обеспечивает большую частоту полных ответов и 2-летнюю выживаемость с пограничной статистически значимой редукцией в риске прогрессии и смерти к 5 годам наблюдения.

Интенсификация лечения за счёт добавления паклитаксела к цисплатину и гемцитабину не привела к значимому улучшению общей выживаемости. Однако частота общего ответа опухоли на лечение была на 12% выше в группе трехкомпонентного режима в сравнении со стандартной комбинацией, была отмечена также тенденция к улучшению общей выживаемости (15,8 против 12,7 мес. соответственно). На основании сравнения эффективности и токсичности различных режимов стандартными подходами в первой линии ХТ метастатического рака мочевого пузыря следует считать использование режимов CG и ddMVAC.

Несколько исследований II фазы, посвященных сравнению карбоплатина и цисплатина, указывают на более низкую эффективность режимов с карбоплатином. Карбоплатин-содержащая ХТ не является эквивалентной комбинациям на основе цисплатина и не должна рассматриваться в качестве замены или стандарта (исключение может быть сделано для отдельных клинических ситуаций, при которых лечение цисплатином противопоказано).

После завершения 4–6 циклов ХТ «гемцитабин + цисплатин/карбоплатин» через 4–10 недель в качестве поддерживающей терапии оптимально использование авелумаба 10 мг/кг 1 раз в 2 недели непрерывно длительно до прогрессирования или неприемлемой токсичности. Это позволяет увеличить медиану продолжительности жизни с 14,3 мес. до 21,4 мес. при лечении авелумабом.

Исследования III фазы IMvigor130, Keynote 361 и DANUBE, проводившие изучение комбинации иммунотерапии (атезолизумаба, пембролизумаба, дурвалумаба с тремелимумабом соответственно) с платиносодержащей химиотерапией в 1-й линии лечения пациентов метастатическим раком мочевого пузыря не продемонстрировали улучшения общей выживаемости в сравнении с ХТ препаратами платины и в настоящее время пока не рассматриваются в качестве стандартного подхода в I линии лечения.

Более 50% пациентов с уротелиальным раком не подлежат цисплатин-содержащей ХТ. Относительными противопоказаниями для использования цисплатина являются:

- состояние по шкале ECOG >1 балла;
- клиренс креатинина <60 мл/мин.;
- потеря слуха и периферическая нейропатия >2 ст.;
- сердечная недостаточность III класса по NYHA.

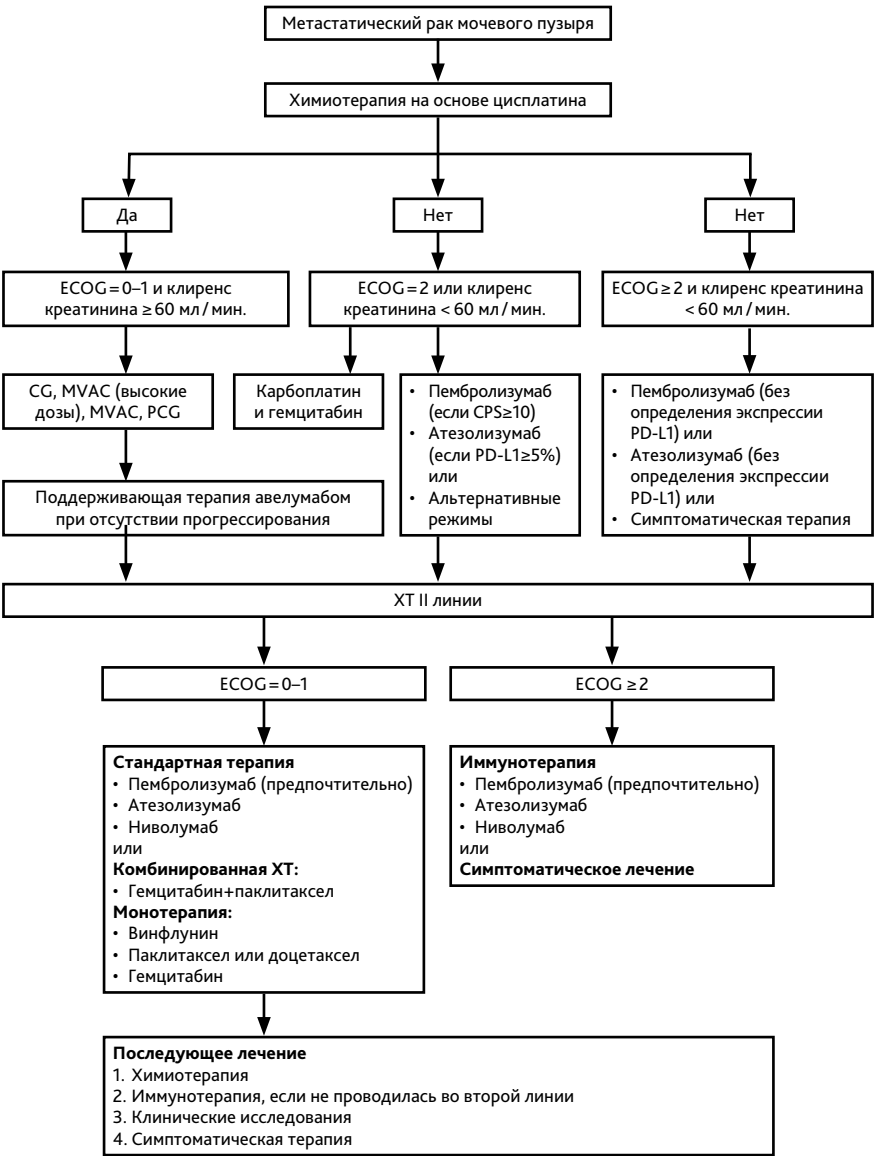


Рисунок 2. Алгоритм лечения пациентов метастатическим раком мочевого пузыря.

При противопоказаниях к введению цисплатина могут быть использованы комбинации на основе карбоплатина либо монотерапия гемцитабином или таксанами. При противопоказаниях к введению цисплатина у пациентов с положительной экспрессией PD-L1 альтернативой ХТ являются ингибиторы иммунных контрольных точек — атезолизумаб 1200 мг в/в 1 раз в 21 день при экспрессии PD-L1 $\geq 5\%$ или пембролизумаб 200 мг в/в 1 раз в 21 день при комбинированном показателе позитивности (Combined Positive Score, CPS) $\geq 10\%$. Хотя иммунотерапия PD-L1 позитивных пациентов ассоциируется с длительными ремиссиями, частота общего ответа уступает ХТ с включением карбоплатина, а время до прогрессирования и продолжительность жизни не превосходят аналогичные показатели при проведении ХТ с включением карбоплатина.

При противопоказаниях к введению препаратов платины (цисплатина и карбоплатина) ингибиторы контрольных точек иммунного ответа могут быть использованы без определения уровня экспрессии PD-L1. Данное обновление клинических рекомендаций связано с решением FDA и EMA, предписывающим ограничение показаний к применению ингибиторов иммунных контрольных точек в лечении рака мочевого пузыря.

У пациентов с прогрессированием болезни после ранее проведенной ХТ, не получавших анти-PD1 терапию, назначение пембролизумаба 200 мг в/в 1 раз в 3 нед. способствует увеличению медианы продолжительности жизни на 3 мес. и частоты объективных ответов на 10% в сравнении с любым вариантом ХТ по выбору врача вне зависимости от уровня экспрессии PD-L1. В нерандомизированных исследованиях II фазы продемонстрирована эффективность ингибиторов иммунных контрольных точек ниволумаба 3 мг/кг в/в 1 раз в 14 дней и атезолизумаба 1200 мг в/в 1 раз в 21 день. Кроме того, ряд исследований II фазы продемонстрировали схожую умеренную эффективность гемцитабина, паклитаксела, доцетаксела, пеметрекседа во II линии у резистентных к платиносодержащей терапии пациентов (13–28% общего ответа на лечение). Оптимальный подход у пациентов с прогрессированием болезни на фоне поддерживающей терапии авелумабом пока не определен.

Во II линии возможной стратегией может быть повторное назначение ХТ на основе цисплатина у ранее чувствительных к препаратам платины пациентов, если прогрессия наблюдается через 12 и более мес. после I линии цисплатин-содержащей ХТ. Возможно повторное использование гемцитабина, в том числе комбинации «паклитаксел + гемцитабин». Рекомендуемые режимы ХТ метастатического РМП представлены в табл. 8.

Таблица 8. Рекомендуемые режимы химиотерапии метастатического рака мочевого пузыря

Название	Режим введения химиопрепаратов
CG	Цисплатин 70 мг/м ² в/в в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й и 15-й дни каждые 4 нед.
CG ¹	Цисплатин 70 мг/м ² в/в в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед.
CarboG	Карбоплатин AUC-4,5 в/в в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м ² /сут. в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед.

Название	Режим введения химиопрепаратов
MVAC	Метотрексат 30 мг/м ² в/в в 1-й, 15-й и 22-й дни + винбластин 3 мг/м ² в/в во 2-й, 15-й и 22-й дни + доксорубицин 30 мг/м ² в/в во 2-й день + цисплатин 70 мг/м ² в/в во 2-й день каждые 4 нед.
MVAC (высокие дозы)	Метотрексат 30 мг/м ² в/в в 1-й день + винбластин 3 мг/м ² в/в во 2-й день + доксорубицин 30 мг/м ² в/в во 2-й день + цисплатин 70 мг/м ² в/в во 2-й день + филграстим 5 мкг/кг в 4–10-й дни каждые 2 нед.
PCG ¹	Паклитаксел 70 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни + цисплатин 70 мг/м ² в/в в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м ² /сут. в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед.
GP ¹	Гемцитабин 2500 мг/м ² /сут. в/в в 1-й день + паклитаксел 150 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 2 нед.
Винфлунин	320 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед.
Гемцитабин ¹	1200 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед.
Паклитаксел ¹	80 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед. или 175 мг/м ² в/в кап. 1-й день каждые 3 нед.
Доцетаксел ¹	75–100 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед.
Пеметрексед ¹	500 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед. + фолиевая кислота 350–1000 мкг перорально ежедневно + витамин B12 1000 мкг в/м 1 раз в 9 недель
Атезолизумаб	840 мг в/в каждые 2 нед. или 1200 мг в/в каждые 3 нед. или 1680 мг в/в каждые 4 нед.
Пембролизумаб	200 мг в/в 1 день каждые 3 нед.
Авелумаб ¹	10 мг/кг в/в в 1-й день каждые 2 нед.

¹ Режим/препарат зарегистрирован в РФ, но не входит в клинические рекомендации, одобренные Минздравом РФ.

В качестве II линии ХТ при резистентности к платиносодержащим комбинациям и отсутствии возможности проведения иммунотерапии больным с благоприятными прогностическими характеристиками (состояние по шкале ECOG < 2 баллов, гемоглобин > 10 г/дл, отсутствие метастазов в печени) возможно назначение винфлунина в дозе 280–320 мг/м² 1 раз в 3 нед. В рандомизированном исследовании назначение данного препарата в качестве II линии терапии больным метастатическим РМП с благоприятными прогностическими характеристиками увеличивало медиану продолжительности жизни на 2,5 мес. в сравнении с оптимальной поддерживающей терапией.

При оценке эффективности иммунотерапии необходимо учитывать, что псевдопрогрессия практически не встречается при раке мочевого пузыря.

Ретроспективные данные лечения пациентов, прогрессирующих после иммунотерапии, демонстрируют возможность объективного противоопухолевого ответа при последующем проведении им ХТ. В связи с этим при выборе дальнейшей тактики лечения следует ориентироваться в большей степени на ХТ, чем на иммунотерапию.

ЛТ с паллиативной целью может использоваться для уменьшения симптомов, ассоциированных с опухолевым процессом.

5.2. Наблюдение в процессе лечения. Оценка эффекта

Наблюдение в процессе лечения проводится с целью оценки эффективности и токсичности и включает периодический осмотр и оценку различных симптомов, лабораторных данных и результатов инструментального обследования. Оценка эффекта рекомендуется проводить после каждых 2–3 циклов ХТ с помощью данных общего осмотра, выяснения жалоб и результатов инструментальных методов обследования, выявивших патологию на этапе первоначальной диагностики. Результаты обследования оцениваются с использованием критериев RECIST 1.1.

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-33

Цитирование: Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А., Карабина Е.В., Крылов В.В., Матвеев В.Б. и соавт. Практические рекомендации по лечению рака предстательной железы. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11). 33

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Коллектив авторов: Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А., Карабина Е.В., Крылов В.В., Матвеев В.Б., Митин Т., Попов А.М.

Ключевые слова: рак предстательной железы, ПСА, индекс Глисона, кастрационно-резистентный РПЖ, андрогенная депривация, доцетаксел, абиратерон, радий-223, олапариб, пембролизумаб

Рак предстательной железы (РПЖ) — наиболее часто встречающаяся злокачественная опухоль мочеполовой системы у мужчин. У лиц моложе 40 лет РПЖ диагностируется крайне редко; наибольшее число заболевших имеют возраст 50–70 лет. Факторами, ассоциированными с повышенным риском развития заболевания, являются наличие РПЖ у родственников первой линии (брат и/или отец), наличие герминальной мутации в гене BRCA2, рак молочной железы и/или рак яичников у родственниц первой линии, а также употребление пищи с высоким содержанием жиров животного происхождения. Метастазирует РПЖ как лимфогенно (регионарными являются лимфоузлы таза дистальнее бифуркации общих подвздошных артерий), так и гематогенно (кости, внутренние органы, мягкие ткани). Чаще всего метастатические очаги выявляются в костях таза, позвоночнике и ребрах, причем рентгенологически обычно определяется выраженный остеобластический (остеосклеротический) компонент.

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

1.1. Стадирование РПЖ должно проводиться по системе AJCC (8-е изд. 2017 г.)

Таблица 1. Система стадирования РПЖ

Клиническая стадия	Патоморфологическая стадия	Характеристика
Первичная опухоль (категория T)		
cTx	–	Первичная опухоль не может быть оценена
cT0	pT0	Нет признаков наличия первичной опухоли
cT1	–	Клинически не определяемая (не пальпируемая и не визуализируемая) опухоль

Клиническая стадия	Патоморфологическая стадия	Характеристика
cT1a	–	Случайная гистологическая находка: опухоль обнаружена в ≤ 5% образцов удаленной ткани
cT1b	–	Случайная гистологическая находка: опухоль обнаружена в > 5% образцов удаленной ткани
cT1c	–	Опухоль обнаружена при игольной биопсии, непальпируемая опухоль
cT2	pT2	Опухоль пальпируется и ограничена предстательной железой
cT2a	pT2	Опухоль занимает менее половины одной доли
cT2b	pT2	Опухоль занимает более половины одной доли
cT2c	pT2	Опухоль локализуется в обеих долях, но без выхода за капсулу железы
cT3	pT3	Опухоль распространяется за капсулу предстательной железы, но без инвазии окружающих структур малого таза (не фиксирована при пальпации)
cT3a	pT3a	Распространение опухоли в парапростатическую клетчатку
cT3b	pT3b	Опухолевая инвазия семенных пузырьков (одного или обоих)
cT4	pT4	Опухоль распространяется на структуры малого таза кроме семенных пузырьков (мышцы/стенки таза, мочевого пузыря, прямую кишку)
Лимфатические узлы (категория N)		
cNx	pNx	Оценить состояние регионарных лимфатических узлов невозможно
cN0	pN0	Метастазы в регионарных лимфатических узлах отсутствуют
cN1	pN1	Наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах ¹
–	pN1mic	Микрометастаз в одном лимфатическом узле
Отдаленные метастазы (категория M)		
Mx	Mx	Оценить наличие отдаленных метастазов невозможно
M0	M0	Отдаленные метастазы отсутствуют
M1	M1	Определяются отдаленные метастазы
M1a	M1a	Метастазы только в нерегионарных лимфатических узлах
M1b	M1b	Метастазы в костях
M1c	M1c	Метастазы в других органах при наличии или отсутствии метастазов в костях или лимфоузлах

¹ К региональным лимфатическим узлам относят лимфоузлы таза ниже бифуркации общей подвздошной артерии

1.2. Гистопатологическая градация (дифференцировка по шкале Глисона)

Шкала Глисона (табл. 2) используется только для аденокарциномы и плоскоклеточной карциномы. Индекс Глисона является суммой степени дифференцировки желез преобладающего по распространенности (основного) компонента опухоли и степени дифференцировки желез второго по распространенности компонента опухоли.

Таблица 2. Степени злокачественности РПЖ по Глиссону (Gleason grade)

Grade 1 — одиночные отдельные плотно расположенные железы
Grade 2 — одиночные железы, более тесно располагающиеся, менее единообразные
Grade 3 — одиночные железы различного размера и взаимоотношения, крибриформные и папиллярные структуры
Grade 4 — неправильные скопления желез и сливающиеся пласты эпителия, могут наблюдаться светлые клетки
Grade 5 — анапластический рак

Для определения группы риска РПЖ категорий T1–T4N0M0 в зависимости от степени дифференцировки используется разделение РПЖ по группам градации (табл. 3).

Таблица 3. Группы градации РПЖ

Группа градации	Индекс Глисона	Модель Глисона
1	≤ 6	3+3
2	7	3+4
3	7	4+3
4	8	4+4; 3+5; 5+3
5	9 или 10	4+5; 5+4; 5+5

2. ДИАГНОСТИКА

Первичная диагностика и последующее стадирование РПЖ базируется на данных осмотра, результатах инструментальных и лабораторных методов обследования и патоморфологическом заключении.

- С целью диагностики заболевания необходимы:
- сбор жалоб и анамнеза (в том числе — семейного анамнеза);
 - молекулярно-генетическое исследование на наличие герминальных мутаций в генах гомологичной рекомбинации ДНК (BRCA1, BRCA2, ATM) выполняется пациентам с отягощенным наследственным анамнезом в виде наличия рака молочной железы, рака яичников, рака поджелудочной железы и рака предстательной железы у близких родственников или при диагностировании рака предстательной железы у пациента

в возрасте <55 лет; тестирование на герминальные мутации в генах MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 — при подозрении на синдром Линча или при наличии данного синдрома у кровных родственников. При выявлении у пациента молекулярно-генетических нарушений показано медико-генетическое консультирование;

- определение уровня ПСА в сыворотке крови;
- пальцевое ректальное исследование;
- МРТ таза с контрастированием;
- биопсия предстательной железы под контролем трансуретрального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) или МРТ (мпМРТ) с патоморфологическим исследованием опухолевой ткани.

Окончательный диагноз устанавливается на основании данных пункционной биопсии предстательной железы и гистологического исследования.

ТРУЗИ является основным методом визуального контроля над выполнением пункционной биопсии, обеспечивающим получение проб ткани предстательной железы прицельно из предполагаемых опухолевых очагов. Возможно выполнение биопсии простаты под МРТ-наведением. Для обеспечения достаточной информативности биопсии, 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 периневральной 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 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.

Алгоритм обследования пациентов со стадиями T1–T4N0M0 определяется в зависимости от группы риска, отражающей прогноз больных (табл. 4).

Таблица 4. Группы риска РПЖ (для стадий T1–4N0M0)

Риск	Описание		
Очень низкий	T1c, группа градации 1, ПСА < 10 нг/мл, менее 3 позитивных биопсийных столбцов, содержащих менее 50 % опухоли в каждом, плотность ПСА ¹ < 0,15 нг/мл/см ³		
Низкий	T1–T2a, группа градации 1, ПСА < 10 нг/мл		
Промежуточный	Не имеет признаков высокого или очень высокого риска, имеет 1 и более факторов промежуточного риска: T2b–T2c, группа градации 2–3, ПСА 10–20 нг/мл	Благоприятный	1 фактор риска, группа градации 1–2, < 50 % позитивных столбцов

Риск	Описание		
		Неблагоприятный	2–3 фактора риска, группа градации 3, ≥ 50% позитивных столбцов
Высокий	Т3а или группа градации 4–5 или ПСА > 20 нг/мл		
Очень высокий	Т3b–Т4 или первичный паттерн Глисона 5 или > 4 биопсийных столбцов с группой градации 4–5		

¹ Отношение уровня ПСА к объёму предстательной железы (в см³), вычисленному по данным ТРУЗИ.

С целью стадирования заболевания при стадиях РПЖ Т1–4N0M0 выполняются дополнительные исследования (табл. 5).

Таблица 5. Алгоритм обследования больных РПЖ Т1–4N0M0 в зависимости от групп риска

Риск	Алгоритм обследования
Очень низкий	Дополнительное обследование не показано
Низкий	Дополнительное обследование не показано
Благоприятный промежуточный	КТ/МРТ таза при риске регионарных метастазов > 10% ¹
Неблагоприятный промежуточный	Остеосцинтиграфия ² КТ/МРТ таза при риске регионарных метастазов > 10% ¹
Высокий	Остеосцинтиграфия ² КТ/МРТ таза при риске регионарных метастазов > 10% ¹
Очень высокий	Остеосцинтиграфия ² КТ/МРТ таза при риске регионарных метастазов > 10% ¹

¹ Пациентам с метастазами в лимфоузлах таза показана КТ/МРТ брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастированием и рентгенография органов грудной клетки. При выявлении рентгенографических изменений легочной ткани показана КТ органов грудной полости, при подозрении на увеличение внутригрудных лимфоузлов — КТ органов грудной полости с контрастированием.

² Альтернативой остеосцинтиграфии может служить ПЭТ-КТ с ¹⁸F фторидом натрия. ПЭТ-КТ с такими трекерами как простатический специфический мембранный антиген, меченный фторидом натрия (¹⁸F-ПСМА) или галлием (⁶⁸Ga-ПСМА) или ¹¹C холином, несет дополнительную информацию о наличии опухолевых очагов (первичных и метастатических), а также о степени их метаболической активности. При необходимости могут быть выполнены дополнительно рентгенография или КТ или МРТ костных очагов с повышенным накоплением РФП.

ПЭТ/КТ с ПСМА (¹⁸F-ПСМА ⁶⁸Ga-ПСМА) обладает значительно большей специфичностью и чувствительностью в сравнении с традиционными методами диагностики у пациентов с РПЖ, а также может служить основой отбора пациентов на ПСМА-терапию (¹⁷⁷Lu-ПСМА, ²²⁵Ac-ПСМА), но окончательные роль и место данного метода в клинической практике пока не определены.

3. ЛЕЧЕНИЕ

3.1. Лечение неметастатического РПЖ

Подходами к ведению больных неметастатическим РПЖ, рекомендованными в клинической практике, являются активное наблюдение, радикальная простатэктомия, ЛТ (дистанционная, брахитерапия), андроген-депривационная терапия (АДТ) и выжидательная тактика. Выбор метода осуществляется индивидуально, в соответствии с группой риска, наличием сопутствующих заболеваний, ожидаемой продолжительностью жизни, расчетным риском поражения регионарных лимфоузлов (табл. 6), объемом предстательной железы и наличием симптомов

Активное наблюдение подразумевает отсутствие лечения и регулярные повторные обследования, включающие контроль ПСА каждые 6 мес., пальцевое ректальное исследование, МРТ таза с контрастированием каждые 12 мес. и повторную биопсию по клиническим показаниям в зависимости от динамики ПСА и результатов МРТ. Показанием к назначению радикального лечения служит появление признаков прогрессирования заболевания: появление аденокарциномы группы градации 4 или 5, большее количество позитивных столбцов в биоптате. Активное наблюдение в качестве возможной опции показано бессимптомным больным групп очень низкого, низкого и благоприятного промежуточного риска с ожидаемой продолжительностью жизни (ОПЖ) ≥ 10 лет, желающих сохранить высокое качество жизни как можно дольше.

Дистанционную ЛТ (ДЛТ) по радикальным программам необходимо проводить с применением методики 3D-конформной и/или IMRT (конформное облучение) и достижением высоких суммарных очаговых доз (СОД). Режим гипофракционирования (60 Гр по 3 Гр за фракцию, 70 Гр по 2,5 Гр за фракцию) принят в качестве стандартного подхода по совокупности нескольких больших рандомизированных исследований и предлагает более удобное для пациентов и более дешевое для государственного бюджета лечение. Стандартное фракционирование также возможно (78–79,2 Гр по 1,8–2 Гр за фракцию). Ультрагипофракционированный подход (от 5–7 фракций) возможен в центрах с наработанным опытом. ДЛТ показана в качестве возможной опции больным групп очень низкого риска с ОПЖ ≥ 20 лет, групп низкого риска с ОПЖ ≥ 10 лет, групп промежуточного, высокого и очень высокого риска.

Брахитерапия (введение в ткань предстательной железы радиоактивных зерен ^{125}I , ^{103}Pd , или ^{192}Ir) в качестве возможного самостоятельного метода лечения показана пациентам групп очень низкого риска с ОПЖ ≥ 20 лет, групп низкого риска с ОПЖ ≥ 10 лет и большим групп промежуточного риска. Пациентам групп высокого и очень высокого риска с симптомами РПЖ или ОПЖ ≥ 5 лет возможно проведение брахитерапии в комбинации с ДЛТ.

Проведение адъювантной АДТ увеличивает общую выживаемость больных групп промежуточного, высокого и очень высокого риска, получающих ЛТ. Рекомендовано назначение адъювантной АДТ в течение 4–6 мес. в группе неблагоприятного промежуточного риска и в течение 1,5–3 лет — в группе высокого и очень высокого риска. Для проведения АДТ необходимо использование медикаментозных методов кастрации; монотерапии бикалу-

тамидом в дозе 150 мг/сут. допустима у пациентов с противопоказаниями к назначению агонистов ГРГ. Хирургическая кастрация в качестве адъювантной АДТ не рекомендована.

Радикальная простатэктомия (РПЭ) — метод радикального хирургического лечения метастатического РПЖ, подразумевает удаление простаты и семенных пузырьков. Тазовая лимфаденэктомия во время РПЭ должна выполняться больным группы промежуточного риска с расчетной вероятностью поражения лимфоузлов таза $\geq 2\%$, а также всем пациентам групп высокого и очень высокого риска. Использование лапароскопического и лапароскопического робот-ассистированного доступов не снижает выживаемость, уменьшая сроки реконвалесценции и функционального выздоровления. РПЭ рекомендована в качестве возможной опции больным группы очень низкого риска с ОПЖ ≥ 20 лет, групп низкого и промежуточного риска — с ОПЖ ≥ 10 лет, групп высокого и очень высокого риска при наличии симптомов или ОПЖ ≥ 5 лет.

При выявлении морфологических факторов риска прогрессирования в препарате, полученном во время РПЭ — прорастание опухоли через капсулу простаты (pT3a), в семенные пузырьки (pT3b), категории pN0 и ПСА после РПЭ $< 0,1$ нг/мл — показано динамическое наблюдение с отсроченной ДЛТ (66,6–70,2 Гр по 1,8–2,0 Гр за фракцию) до момента повышения ПСА. При наличии опухоли по краю хирургического разреза (R+) у пациентов с категорией pN0 возможно применение двух лечебных опций: немедленная или отсроченная до момента повышения ПСА ДЛТ (66,6–70,2 Гр по 1,8–2,0 Гр за фракцию). При наличии определяемого ПСА ($\geq 0,1$ нг/мл) после РПЭ рекомендуется немедленная ДЛТ (66,6–70,2 Гр по 1,8–2,0 Гр за фракцию). Назначение сочетанной АДТ (6 мес.) с ДЛТ определяется уровнем ПСА и рекомендуется при уровне ПСА $> 0,6$ нг/мл на момент назначения ДЛТ. Для пациентов с категорией pN+ рекомендуется адъювантная ДЛТ в комбинации с АДТ (1,5–3 года). Применение длительной адъювантной АДТ (1,5–3 года) без ДЛТ или активное наблюдение с отсроченным лечением в случае появления признаков биохимического и/или радиологического прогрессирования рекомендуется для пациентов с ОПЖ < 5 лет.

АДТ может рассматриваться как самостоятельный метод лечения больных групп высокого и очень высокого риска с ОПЖ < 5 лет. В этих случаях для проведения АДТ допустимо использование медикаментозной или хирургической кастрации или монотерапии бикалутамидом в дозе 150 мг/сут.

Выжидательная тактика не предполагает назначения какого-либо лечения или активного обследования. Показанием к назначению лечения является появление симптомов РПЖ. Выжидательная тактика показана больным групп очень низкого, низкого и промежуточного риска с ОПЖ < 10 лет и групп высокого и очень высокого риска, не имеющих симптомов РПЖ, с ОПЖ < 5 лет.

Таблица 6. Алгоритм выбора метода лечения РПЖ cT1–4N0M0

Риск	Подгруппа	Ожидаемая продолжительность жизни/симптомы	Вид лечения
Очень низкий	-	≥ 20 лет	Активное наблюдение (метод выбора) или ДЛТ или брахитерапия или РПЭ
		10–20 лет	Активное наблюдение
		< 10 лет	Выжидательная тактика
Низкий	-	≥ 10 лет	Активное наблюдение или ДЛТ или брахитерапия или РПЭ
		< 10 лет	Выжидательная тактика
Промежуточный	Благоприятный	≥ 10 лет	Активное наблюдение или ДЛТ или брахитерапия или РПЭ с ТЛАЗ при риске метастазов ≥ 2% ¹
		< 10 лет	ДЛТ или брахитерапия или выжидательная тактика (метод выбора)
	Неблагоприятный	≥ 10 лет	РПЭ с ТЛАЗ при риске метастазов ≥ 2% ¹ или ДЛТ или брахитерапия ± АДТ 4 мес.
		< 10 лет	ДЛТ или брахитерапия ± АДТ 4 мес. или выжидательная тактика (метод выбора)
Высокий и очень высокий	-	≥ 5 лет или есть симптомы	ДЛТ с АДТ 1,5–3 года или ДЛТ + брахитерапия с АДТ 1,5–3 года или РПЭ с ТЛАЗ ¹
		< 5 лет или нет симптомов	Выжидательная тактика или АДТ или ДЛТ

РПЭ — радикальная простатэктомия; ДЛТ — дистанционная лучевая терапия; ТЛАЗ — тазовая лимфаденэктомия; АДТ — андроген-депривационная терапия.

¹ При pT3a–b или R + и неопределяемом ПСА — начальное наблюдение с отсроченной ДЛТ до момента повышения ПСА.; при pN + — адьювантная ДЛТ с АДТ.

3.2. Лечение рецидивов РПЖ после радикальных методов лечения

У 30% больных, подвергнутых РПЭ или ЛТ по радикальной программе, в процессе наблюдения диагностируются биохимические рецидивы заболевания, в большинстве случаев — в течение первых 2 лет после завершения лечения. Продолженный рост первичной

опухоли или локальный рецидив, являющиеся источником персистенции или повышения ПСА, могут быть радикально излечены.

Кандидатами для спасительного локального лечения местного рецидива после ДЛТ являются больные РПЖ cT1–T2N0M0 с ОПЖ >10 лет, ПСА на момент рецидива <10 нг/мл, временем удвоения ПСА >10 мес., отсутствием признаков диссеминации опухоли по данным сканирования костей, КТ легких, КТ/МРТ брюшной полости, забрюшинного пространства, таза или ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА, ^{68}Ga -ПСМА, ^{18}F или ^{11}C холином. Методами радикального лечения местного рецидива РПЖ после ДЛТ являются РПЭ с ТЛАЭ, криоабляция, абляция высокоинтенсивной сфокусированной ультразвуковой волной (HIFU). Альтернативой локальным методам лечения является АДТ.

Пациентам с местным рецидивом гормоно-чувствительного рака предстательной железы (ГЧРПЖ) после радикального лечения, не являющимся кандидатами для эрадикации опухоли с помощью локальных методов воздействия, показано проведение АДТ агонистами или антагонистом ГРГ, в том числе в интермиттирующем режиме; хирургическая кастрация — менее желательная альтернатива медикаментозной АДТ.

Больные с метастазами, развившимися в процессе наблюдения, получают лечение в соответствии со стандартами, разработанными для метастатического РПЖ.

3.3. Лечение метастатического РПЖ

3.3.1. Метастатический гормоно-чувствительный рак предстательной железы

Все больные метастатическим ГЧРПЖ (мГЧРПЖ) могут быть разделены на 2 группы в зависимости от степени распространенности опухолевого процесса:

- низкая распространенность процесса (незначительный объем поражения): отсутствие висцеральных метастазов и минимальное поражение костей (менее 4 метастазов в костях);
- 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.

3.3.1.1. Локальное лечение первичной опухоли при метастатическом гормоно-чувствительном раке предстательной железы

Пациентам с впервые выявленным мГЧРПЖ и низкой распространенностью опухолевого процесса (не более 3-х метастазов в костях при отсутствии висцеральных метастазов) показана ДЛТ первичной опухоли (до СОД 55 Гр в 20 фракциях в течение 4 недель или СОД 36 Гр в 6 еженедельных фракциях в течение 6 недель). Данный подход способствует увеличению общей выживаемости.

3.3.1.2. Локальное лечение метастазов при метастатическом гормоно-чувствительном раке предстательной железы

ДЛТ метастатических очагов в костях или лимфоузлах (не более 3-х очагов) с использованием методики аблационной ЛТ (SABR) помогает отсрочить необходимость назначения АДТ пациентам с мГЧРПЖ, которые хотят избежать АДТ.

3.3.1.3. Системное лечение метастатического гормоно-чувствительного рака предстательной железы

Всем пациентам с мГЧРПЖ показано проведение комбинированной терапии, основанной на АДТ (хирургическая кастрация или агонисты или антагонист ГРГ) в сочетании с антиандрогенами второго поколения (апалутамид, энзалутамид) или ингибитором стероидогенеза (абиратерон ацетат с преднизолоном) или доцетакселом. АДТ в самостоятельном виде (без комбинации с другими препаратами) может быть назначена больным с противопоказаниями к комбинированному лечению.

АНДРОГЕН-ДЕПРИВАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ, РЕКОМЕНДОВАННАЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МГЧРПЖ

Хирургическая кастрация предусматривает выполнение двухсторонней орхидэктомии или двухсторонней энуклеации паренхимы яичек. Недостатками метода являются хирургические осложнения и необратимый характер гормональных изменений в мужском организме.

Медикаментозная кастрация осуществляется с помощью агонистов или антагониста ГРГ. Из группы аналогов ГРГ используются гозерелин, трипторелин, лейпрорелин или бусерелин. Для предотвращения синдрома «вспышки болезни» (появление или увеличение интенсивности симптомов) одновременно с назначением агонистов ГРГ проводится индукционная терапия антиандрогенами первого поколения (предпочтительнее бикалутамид) в течение первых 2 недель. Назначение антагонистов ГРГ позволяет избежать феномена «вспышки», который характерен для аналогов ГРГ, при этом введение в схему лечения антиандрогенов первого поколения для предотвращения феномена «вспышки», не требуется. При мГЧРПЖ не рекомендовано применять монотерапию антиандрогенами в качестве альтернативы терапии агонистами/антагонистами ЛГРГ. Монотерапия нестероидными антиандрогенами первого поколения уступает кастрационной терапии по показателю общей выживаемости; эффективность монотерапии антиандрогенами второго поколения не изучена и также не должна применяться в клинической практике.

АДТ должна назначаться незамедлительно после диагностирования мГЧРПЖ. Отсроченное назначение АДТ ассоциировано со снижением общей выживаемости по сравнению с немедленной терапией метастатического РПЖ и не рекомендовано к рутинному использованию в широкой клинической практике.

У отдельных больных мГЧРПЖ с противопоказаниями к комбинированному лечению и группой градации РПЖ 1–3 допустимо использование кастрационной терапии агонистами/антагонистами ГРГ в интермиттирующем режиме. Интермиттирующая АДТ в данной группе больных не уступает постоянной терапии по показателю общей выживаемости, снижая частоту осложнений в периоды вне лечения и уменьшая стоимость лечения у дан-

ных пациентов. При ее использовании у больных с градацией РПЖ 4–5 показатели общей выживаемости могут снижаться. При проведении интермиттирующей АДТ следует использовать только препараты, снижающие тестостерон ниже кастрационного уровня. Интермиттирующая АДТ предполагает проведение индукционной терапии в течение 6–9 мес. У пациентов с адекватным снижением ПСА (при метастазах — до < 4 нг/мл или на 90% от исходного уровня; при местных рецидивах после радикального лечения — до 0,5 нг/мл) терапия прерывается, после чего уровень ПСА определяется каждые 3 мес. При повышении ПСА до 10 нг/мл АДТ возобновляется. Следующий перерыв делается при снижении ПСА до < 4 нг/мл. Циклы повторяются до момента, пока целевые значения ПСА станут недостижимы, после чего больной переводится на постоянный режим АДТ. Применение значения ПСА 20 нг/мл как стартовой точки для возобновления лечения приводит к снижению общей выживаемости.

КОМБИНИРОВАННЫЕ РЕЖИМЫ, ОСНОВАННЫЕ НА СОЧЕТАНИИ КАСТРАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ, ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МГЧРПЖ

1. Комбинированная химиогормонотерапия рекомендована больным с высокой распространенностью опухолевого процесса при отсутствии противопоказаний к цитотоксическому лечению: доцетаксел 75 мг/м² в/в кап. каждый 21 день (до 6 курсов, без преднизолона) в комбинации с АДТ (агонисты/антагонисты ГРГ) до прогрессирования. Частота фебрильной нейтропении на фоне лечения может достигать 8%. Требуется тщательный мониторинг данного и других видов токсичности (использование Г-КСФ продленного действия, не прямых антикоагулянтов, профилактика кардиотоксичности и т. д.). После завершения терапии доцетакселом продолжение АДТ в сочетании с энзалутамидом (160 мг/сут.) или апалутамидом (240 мг/сут.) до прогрессирования болезни способствует увеличению выживаемости без рентгенологического прогрессирования, но не влияет существенно на показатели общей выживаемости больных.
2. Комбинированная ГТ абиратероном 1000 мг/сут. (+преднизолон 10 мг/сут.) в сочетании с АДТ непрерывно длительно, до прогрессии заболевания, может быть рекомендована (по решению врачебной комиссии) больным МГЧРПЖ с высокой распространенностью процесса или группы высокого риска (наличие не менее 2 из 3 нижеследующих критериев: сумма Глисона ≥ 8 , ≥ 3 метастазов в костях, висцеральные очаги) при отсутствии противопоказаний к назначению абиратерона. Терапия абиратероном ассоциирована с риском развития гиперминералокортицизма (повышение артериального давления, задержка жидкости и гипокалиемия), что требует его использования в комбинации с преднизолоном, селекции кандидатов для лечения в соответствии с коморбидным фоном, а также мониторинга и своевременной коррекции нежелательных явлений.
3. Кастрационная терапия в сочетании с антиандрогенами второго поколения апалутамидом (240 мг/сут.) или энзалутамидом (160 мг/сут.) непрерывно длительно, до прогрессии заболевания, показана больным МГЧРПЖ независимо от степени распространенности опухолевого процесса. У пациентов, не получавших ранее терапию доцетакселом по поводу МГЧРПЖ (в комбинации с АДТ), данные подходы обеспечивают существенное

увеличение не только времени до рентгенологического прогрессирования, но и общей выживаемости. Специфическим нежелательным явлением для антиандрогенов второго поколения является развитие судорог, падений и патологических переломов (<1%, в большинстве случаев — 1–2 степени тяжести). Характерным для терапии апалутамидом нежелательным явлением является кожная сыпь.

Кастрационная терапия в комбинации с антиандрогенами первого поколения (флутамид, бикалутамид, ципротерон ацетат) не рекомендована к использованию при мГЧРПЖ, так как не приводит к клинически значимому увеличению общей выживаемости по сравнению с кастрационной терапией в монорежиме.

Дозовые режимы препаратов, применяемых для лечения РПЖ приведены в табл. 7.

Таблица 7. Препараты для лечения РПЖ

Агонисты ГРГ	Гозерелин 3,6 мг 1 раз в 28 дней или 10,8 мг 1 раз в 84 дня п/к в переднюю брюшную стенку Бусерелин 3,75 мг 1 раз в 28 дней в/м Лейпрорелин микросферический 3,75 мг 1 раз в 28 дней п/к в переднюю брюшную стенку или в/м Лейпрорелин атригель 7,5 мг 1 раз в 28 дней или 22,5 мг 1 раз в 3 мес. или 45 мг 1 раз в 6 мес. п/к в переднюю брюшную стенку Трипторелин по 3,75 мг 1 раз в 28 дней или 11,25 мг 1 раз в 3 мес. в/м
Антагонисты ЛГРГ	Дегаареликс в стартовой дозе 240 мг в виде двух инъекций по 120 мг, далее—по 80 мг, инъекции 1 раз в месяц, п/к в переднюю брюшную стенку
Антиандрогены	
Стероидные	Ципротерона ацетат 100 мг внутрь 2 раза в день
Нестероидные, 1 поколение	Флутамид 250 мг 3 раза/сут. каждые 8 часов Бикалутамид 50 мг внутрь 1 раз в сутки в комбинации с АДТ для предотвращения феномена «вспышки» или 150 мг 1 раз в сутки в монорежиме
Нестероидные, 2 поколение	Энзалутамид 160 мг внутрь 1 раз в сутки ¹ Апалутамид 240 мг 1 раз в сутки ¹ Даролутамид 600 мг х 2 раза в сутки ¹
Ингибиторы стероидогенеза	Абиратерон ацетат 1000 мг внутрь 1 раз в сутки в комбинации с преднизолоном 10 мг внутрь 1 раз в сутки ¹
Химиопрепараты	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в комбинации с преднизолоном внутрь 10 мг в сутки ¹ Кабазитаксел 20–25 мг/м ² в/в капельно, 1 раз в 3 недели в комбинации с преднизолоном 10 мг в сутки ¹

¹ На фоне продолжающейся АДТ агонистами/антагонистами ГРГ

3.3.2. Кастрационно-резистентный рак предстательной железы

Длительная АДТ приводит к развитию кастрационно-резистентной фазы заболевания. Критериями диагноза кастрационно-резистентного РПЖ (КРРПЖ) являются наличие кастрационного уровня тестостерона (менее 50 нг/дл) в сочетании с биохимической прогрессией (повышение ПСА на 50% от минимального значения, подтвержденное тремя измерениями, выполненными с разницей во времени не менее 7 дней, при исходном уровне

ПСА > 2 нг/мл) или радиологической прогрессией (появление 2 и более новых очагов повышенного накопления РФП на сканограммах или прогрессирование по критериям RECIST). Основными принципами лечения КРРПЖ являются следующие:

- всем больным КРРПЖ показано продолжение АДТ, что позволяет увеличить общую выживаемость;
- для лечения КРРПЖ необходимо использовать препараты, увеличивающие общую выживаемость и качество жизни;
- все больные КРРПЖ с метастазами в костях должны получать остеомодифицирующие препараты.

3.3.2.1. Первичный кастрационно-резистентный рак предстательной железы на фоне кастрационной терапии

3.3.2.1.1. ПЕРВИЧНЫЙ НЕМЕТАСТАТИЧЕСКИЙ КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНЫЙ РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ФОНЕ КАСТРАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ

Неметастатический КРРПЖ развивается у пациентов, получавших АДТ при РПЖ cT1–4N0M0, и у больных, которым АДТ назначалась по поводу местного рецидива опухоли после радикального лечения.

Наибольший риск развития метастазов и смерти от КРРПЖ имеют больные со временем удвоения ПСА ≤ 10 мес. Данной категории пациентов показано назначение нестероидного антиандрогенов второго поколения энзалутамида (160 мг/сут.), апалутамида (240 мг/сут.) или даролутамида (600 мг $\times 2$ раза в сутки) до прогрессирования в комбинации с продолжающейся АДТ (длительно). Этот лечебный подход приводит к статистически и клинически значимому увеличению времени до появления отдаленных метастазов, времени до появления симптомов болезни и увеличению медианы общей продолжительности жизни.

Пациентам со временем удвоения ПСА > 10 мес. показано продолжение АДТ.

3.3.2.1.2. ПЕРВИЧНЫЙ МЕТАСТАТИЧЕСКИЙ КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНЫЙ РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Первичный метастатический КРРПЖ служит показанием к назначению ХТ доцетакселом (в комбинации с преднизолоном) или лечению ингибиторами андрогенного сигнального пути (абиратерон ацетат + преднизолон или энзалутамид) или системной альфа-радиотерапии радием-223 (при метастазах в костях и отсутствии висцеральных метастазов) на фоне продолжающейся АДТ. Все перечисленные препараты увеличивали общую выживаемость в регистрационных рандомизированных исследованиях.

Доцетаксел может использоваться у пациентов первичным КРРПЖ независимо от длительности предшествующей АДТ и локализации метастазов при отсутствии противопоказаний к ХТ. Проведение предшествующей химиогормонотерапии по поводу гормоночувствительного РПЖ не является противопоказанием к повторному назначению доцетаксела при развитии кастрационной резистентности при отсутствии прогрессирования в течение 12 мес. после завершения терапии доцетакселом. Доцетаксел назначается в дозе 75 мг/м² в/в в комбинации с преднизолоном 10 мг/сут. на фоне продолжающейся АДТ; интервал между введе-

ниями — 21 день, длительность лечения — до 10 курсов (при отсутствии прогрессирования) или до непереносимой токсичности. Характерными нежелательными явлениями (НЯ), ассоциированными с ХТ доцетакселом, являются симптомы гематологической, кардиальной, гастро-интестинальной токсичности, полинейропатия.

Абиратерон ацетат является ингибитором CYP17, блокирующим биосинтез андрогенов, и назначается в дозе 1000 мг/сут. внутрь в комбинации с преднизолоном 10 мг/сут. Специфичными для абиратерона НЯ являются артериальная гипертензия, задержка жидкости и гипокалиемия.

Энзалутамид является ингибитором андрогеновых рецепторов второго поколения, который связывается с ними, блокирует их транслокацию и дальнейшее связывание с ДНК в ядре опухолевых клеток и назначается в дозе 160 мг/сут. и не требует назначения преднизолона. У <1% больных на фоне терапии энзалутамидом развиваются судороги.

Ингибиторам андрогенного сигнального пути — абиратерону и энзалутамиду — следует отдавать предпочтение у пациентов без симптомов или с минимальными симптомами КРРПЖ, имевших длительный ответ на предшествующую АДТ (>12 мес.). Формально нет исследований, позволяющих рекомендовать абиратерон ацетат больным с висцеральными метастазами.

Другие гормональные манипуляции, такие как добавление или увеличение дозы, замена антиандрогенов первого поколения, отмена антиандрогенов, назначение кортикостероидов, кетоконазола, эстрогенов и октреотида, не увеличивают общую выживаемость и не должны применяться у больных КРРПЖ в качестве самостоятельного варианта противоопухолевой терапии.

3.3.2.2. Прогрессирующий кастрационно-резистентный рак предстательной железы

3.3.2.2.1. КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНЫЙ РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПРОГРЕССИРУЮЩИЙ ПОСЛЕ ТЕРАПИИ ДОЦЕТАКСЕЛОМ

Кабазитаксел, энзалутамид, абиратерон ацетат или радий-223 являются возможными лечебными опциями, которые продемонстрировали увеличение общей выживаемости в рандомизированных исследованиях при доцетаксел-резистентных опухолях.

Кабазитаксел (полусинтетический таксан третьего поколения) назначается в дозе 20 мг/м² 1 раз в 3 нед. в комбинации с преднизолоном 10 мг/сут. Предклинические и клинические данные демонстрируют, что между доцетакселом и кабазитакселом отсутствует полная перекрестная резистентность. ХТ кабазитакселом в дозе 25 мг/м² ассоциирована с высоким риском развития нейтропении 3–4 ст. (42% случаев) и диареи 1–4 ст. (до 32% случаев). Использование кабазитаксела в дозе 20 мг/м² в сравнении с дозой 25 мг/м² не приводит к снижению эффективности терапии, но значительно улучшает переносимость лечения и снижает риск развития осложнений 3–4 ст. в 2–3 раза. Профилактическое назначение Г-КСФ существенно снижает риск развития нейтропении на фоне лечения.

Дозовые режимы абиратерона и энзалутамида при доцетаксел-резистентном КРРПЖ аналогичны описанным выше.

3.3.2.2.2. КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНЫЙ РПЖ, ПРОГРЕССИРУЮЩИЙ ПОСЛЕ ИНГИБИТОРОВ АНДРОГЕННОГО СИГНАЛЬНОГО ПУТИ

Возможно назначение доцетаксела, кабазитаксела (пациентам, получавшим доцетаксел) или радия хлорида [^{223}Ra]. Данные, основанные на результатах ретроспективного и проспективного анализа клинических исследований, свидетельствуют о наличии возможной перекрестной резистентности абиратерона и энзалутамида при их последовательном назначении. При прогрессировании процесса в течение 12 мес. после начала терапии абиратероном или энзалутамидом по поводу КРРПЖ терапия кабазитакселом более эффективна, чем смена гормонального агента.

3.3.2.2.3. КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНЫЙ РПЖ С ИЗОЛИРОВАННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КОСТЕЙ

Больным КРРПЖ с метастазами в костях и наличием симптомов при отсутствии висцеральных метастазов возможно проведение терапии РП радием хлоридом [^{223}Ra] — 6 инъекций (в дозе 55 кБк/кг) 1 раз в 4 нед. Показанием для начала терапии радием хлоридом [^{223}Ra] служит наличие 3-х и более метастатических очагов с подтвержденной метаболической активностью при стандартной остеосцинтиграфии с препаратами Тс-99m или при ПЭТ с NaF18.

Радий-223 является альфа-излучающим радионуклидом, в основе механизма действия Ra-223 лежит его способность конкурентно замещать кальций и образовывать комплексное соединение с гидроксиапатитами костной ткани, что обеспечивает избирательное воздействие на зоны патологически усиленного минерального метаболизма (метастатические очаги в костях). Данная терапия статистически значимо увеличивает время до развития костных осложнений (на 6 мес.) и общую выживаемость при низкой миелотоксичности терапии, а также уменьшает интенсивность болевого синдрома. Работа с данным препаратом должна осуществляться в соответствии с нормами радиационной безопасности в специализированном лечебном учреждении.

Применение радия хлорида [^{223}Ra] не приводит к увеличению риска гематологической токсичности при назначении ХТ в последующих линиях терапии.

Применение других РП, основанных на бета-эмиттерах (самарий оксабифор [Sm-153], стронций хлорид [Sr-89]), может быть рекомендовано в качестве средства длительного и стойкого подавления болевого синдрома и улучшения качества жизни. Влияние данных препаратов на выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость больных в рандомизированных исследованиях не изучалось. Их применение может увеличивать риски развития гематологической токсичности при назначении ХТ в последующих линиях.

3.3.2.3. Каstrationно-резистентный рак предстательной железы с наличием герминальных и соматических мутаций в генах BRCA1, BRCA2, ATM или микросателлитной нестабильности

Вероятность выявления герминальных и соматических мутаций в одном из генов гомологичной рекомбинации ДНК (BRCA2, BRCA1 и ATM) при КРРПЖ может достигать 15%. Наиболее часто выявляемой мутацией является мутация в гене BRCA2 (до 5,3% всех случаев

мКРРПЖ). При данных молекулярных нарушениях терапия PARP-ингибитором олапарибом в дозе 300 мг × 2 раза в день у пациентов метастатическим КРРПЖ при прогрессии заболевания на фоне или после использования антиандрогенов второго поколения (энзалутамид) и/или ингибиторов стероидогенеза (абиратерон ацетат) значительно увеличивает частоту объективных ответов, улучшает выживаемость без прогрессирования болезни и общую выживаемость в сравнении с назначением другого гормонального агента нового поколения.

Вероятность обнаружения MSI-H у пациентов РПЖ не превышает 3%. При выявлении MSI-H у пациентов с прогрессирующим мКРРПЖ на фоне или после ХТ доцетакселом (и/или кабацитакселом) и антиандрогенами нового поколения показано применение пембролизумаба 200 мг/м² в/в капельно 1 раз в 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности при отсутствии противопоказаний к его назначению.

3.3.2.4. Нейроэндокринный РПЖ

Первичный нейроэндокринный (мелкоклеточный) РПЖ встречается казуистически редко. Как правило, нейроэндокринная дифференцировка опухоли является проявлением каstrationной резистентности и должна быть верифицирована до назначения терапии. Выделяют следующие клинические и лабораторные признаки, косвенно указывающие на нейроэндокринную дифференцировку: литический характер поражения костей, низкий уровень ПСА при большом объеме метастатического поражения, высокий уровень ЛДГ, наличие только висцеральных метастазов. Рекомендованными режимами являются комбинации этопозиды и цисплатина, карбоплатина и этопозиды, доцетаксела и карбоплатина.

3.3.3. Остеомодифицирующие препараты при метастатическом поражении костей скелета

Назначение остеомодифицирующих препаратов (ОМА) — бисфосфонатов и деносумаба — способствует репарации костной ткани и уменьшению интенсивности болевого синдрома и показано больным с метастазами КРРПЖ в кости.

Добавление золедроновой кислоты с целью профилактики костных осложнений у больных РПЖ с метастазами в костях способствует уменьшению частоты скелетных событий (переломы, потребность в ЛТ, компрессия спинного мозга), но не увеличивает время до прогрессирования и общую выживаемость.

Деносумаб представляет собой человеческое МКА, ингибирующее RANK-лиганд — регулятор активности остеокластов. Деносумаб применяется в дозе 120 мг п/к 1 раз в 4 нед.

Паллиативная ЛТ в режиме одной фракции (8 Гр за одну фракцию) также является высокоэффективным методом купирования боли в локализованном участке метастатического поражения и уменьшения риска патологических переломов в облучаемом объеме.

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-34

Цитирование: Трякин А.А., Гладков О.А., Матвеев В.Б., Проценко С.А., Тюляндин С.А., Федянин М.Ю. и соавт. Практические рекомендации по лечению герминогенных опухолей у мужчин. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11). 34

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ГЕРМИНОГЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ У МУЖЧИН

Коллектив авторов: Трякин А.А., Гладков О.А., Матвеев В.Б., Проценко С.А., Тюляндин С.А., Федянин М.Ю.

Ключевые слова: герминогенные опухоли, семинома, несеминома, внегонадные опухоли, орхофуникулектomia, рак яичка, АФП, β -ХГЧ, ЛДГ

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Свыше 90% всех герминогенных опухолей у мужчин представлены герминогенными опухолями яичка. Первичные внегонадные опухоли забрюшинного пространства, переднего средостения и ЦНС встречаются значительно реже.

1.1. Клиническая классификация

В связи с различными лечебными подходами герминогенные опухоли клинически подразделяются на семиному и несеминозные опухоли. К последним относят опухоли, содержащие любой несеминозный вариант, а также «чистые» семиномы с повышенным уровнем АФП. Пациенты с семиномой II–III стадии и высоким уровнем β -ХГЧ (> 1000 мМЕ/мл) имеют более неблагоприятный прогноз, на основании чего рекомендуется их лечить по принципам терапии несеминозных опухолей.

1.2. Стадирование опухолей яичка

Стадирование опухолей яичка осуществляется в соответствии с классификацией TNM AJCC/UICC (American Joint Committee on Cancer & Union for International Cancer Control) 8-го пересмотра (2017 г.) (табл. 1), внегонадных опухолей забрюшинного пространства и средостения, а также опухолей яичка IS, II и III стадий — по классификации IGCCG (International Germ Cell Cancer Collaborative Group) (табл. 2).

Стадирование опухолей яичка по системе TNM AJCC/UICC 8-го пересмотра (2017 г.)**T — первичная опухоль**

За исключением pTis и pT4, при которых выполнение ОФЭ для стадирования не является абсолютно необходимым, степень распространения первичной опухоли определяется после ОФЭ.

Критерий pT

- pTx — недостаточно данных для оценки первичной опухоли (без ОФЭ применяется категория pTX)
- pT0 — первичная опухоль не определяется (например, гистологически верифицирован рубец в яичке)
- pTis — герминогенная опухоль *in situ*
- pT1 — опухоль ограничена яичком и придатком без сосудистой/лимфатической инвазии, опухоль может врастать в белочную, 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 наличием или без сосудистой/лимфатической инвазии
- pT4 — опухоль распространяется на мошонку с наличием или без сосудистой/лимфатической инвазии

N — регионарные лимфатические узлы

К регионарным относятся забрюшинные и подвздошные лимфатические узлы. Паховые лимфатические узлы являются для опухолей яичка отдаленными и поражаются редко. Однако если у пациента были нарушены нормальные пути лимфооттока вследствие ранее выполненных оперативных вмешательств в паховой области (низведение яичка, грыжесечение и др.), то метастазы в паховых лимфатических узлах в данном случае определяются 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 < 2 см в наибольшем измерении
- N2 — имеются метастазы в одном или нескольких лимфатических узлах < 5 см в наибольшем измерении
- N3 — имеются метастазы в лимфатических узлах > 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 < 2 см в наибольшем измерении с поражением до 5 узлов
- pN2 — имеются метастазы < 5 см в наибольшем измерении с поражением до 5 узлов или распространение опухоли за пределы узла
- pN3 — метастазы в одном или нескольких лимфатических узлах > 5 см в наибольшем измерении

М — отдаленные метастазы

- Mx — недостаточно данных для определения отдаленных метастазов
- M0 — нет признаков отдаленных метастазов
- M1 — имеются отдаленные метастазы
- M1a — поражены метастазами нерегионарные лимфатические узлы или легкие
- M1b — имеются другие отдаленные метастазы

S — опухолевые маркеры сыворотки крови

- Sx — невозможна оценка уровня маркеров в сыворотке крови
- S0 — уровень маркеров соответствует норме
- S1 — уровень ЛДГ < 1,5 × ВГН, β-ХГЧ < 5,000 мМЕ/мл, АФП < 1,000 МЕ/мл
- S2 — ЛДГ 1,5–10 × ВГН или β-ХГЧ 5,000–50,000 мМЕ/мл или АФП 1,000–10,000 МЕ/мл.
- S3 — ЛДГ > 10 × ВГН или ХГЧ > 50,000 мМЕ/мл или АФП > 10,000 МЕ/мл

Таблица 1. Группировка по стадиям в соответствии с классификацией TNM8 (2017 г.)

Стадия	Критерий Т	Критерий N	Критерий M	Критерий S
Стадия 0	pTis	N0	M0	S0
Стадия IA	pT1	N0	M0	S0
Стадия IB	pT2–4	N0	M0	S0
Стадия IS1	pT любая	N0	M0	S1–3
Стадия IIA	pT любая	N1	M0	S0–1
Стадия IIB	pT любая	N2	M0	S0–1
Стадия IIC	pT любая	N3	M0	S0–1
Стадия IIIA	pT любая	Любое N	M1a	S0–1
Стадия IIIB	pT любая	pN1–3	M0	S2
	pT любая	Любое N	M1a	S2
Стадия IIIC	pT любая	pN1–3	M0	S3
	pT любая	Любая N	M1a	S3
	pT любая	Любая N	M1b	Любая S

¹ Стадия IS устанавливается у пациентов без признаков регионарных и отдаленных метастазов, у которых после ОФЭ не наблюдается в срок нормализация опухолевых маркеров (АФП или ХГЧ).

Таблица 2. Прогностические группы при герминогенных опухолях (классификация IGCCCG)

Несеминома	Семинома
БЛАГОПРИЯТНЫЙ ПРОГНОЗ 56% пациентов, 5-летняя общая выживаемость — 92%	
- Локализация первичной опухоли в яичке или забрюшинном пространстве - Отсутствие нелегочных висцеральных метастазов - АФП < 1000 нг/мл¹, β-ХГЧ < 5000 мМЕ/мл и ЛДГ < 1,5 × ВГН	- Любая локализация первичной опухоли - Отсутствие нелегочных висцеральных метастазов - Нормальный уровень АФП, любые значения β-ХГЧ и ЛДГ
ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОГНОЗ 28% пациентов, 5-летняя общая выживаемость — 80%	
- Локализация первичной опухоли в яичке или забрюшинном пространстве - Отсутствие нелегочных висцеральных метастазов - АФП 1000–10 000 нг/мл¹ и/или - β-ХГЧ 5000–50 000 мМЕ/мл и/или - ЛДГ 1,5–10 × ВГН	- Любая локализация первичной опухоли - Наличие нелегочных висцеральных метастазов
НЕБЛАГОПРИЯТНЫЙ ПРОГНОЗ 16% пациентов, 5-летняя общая выживаемость — 48%	
- Локализация первичной опухоли в средостении и/или - Наличие нелегочных висцеральных метастазов и/или - АФП > 10 000 нг/мл¹ и/или - β-ХГЧ > 50 000 мМЕ/мл и/или - ЛДГ > 10 × ВГН	Варианта неблагоприятного прогноза для семиномы не предусмотрено

¹ Для пересчета уровня АФП из МЕ/мл в нг/мл необходимо значение показателя в МЕ/мл умножить на поправочный коэффициент 1,21 (например, 1000 МЕ/мл = 1210 нг/мл).

2. ДИАГНОСТИКА

Диагноз устанавливается на основании гистологического исследования яичка после ОФЭ. Выполнение биопсии рекомендуется больным с первичными опухолями забрюшинного пространства или средостения. При метастазах низкодифференцированного рака без выявленной первичной локализации в забрюшинных и медиастинальных лимфоузлах, легких или печени рекомендуется исследование АФП и β-ХГЧ. Пациентам в тяжелом общем состоянии, обусловленном обширным метастатическим поражением легких или других органов, по жизненным показаниям рекомендуется немедленное начало ХТ. Диагноз в этих случаях может быть установлен на основании сочетания типичной клинической картины и значимо повышенных опухолевых маркеров — АФП и/или β-ХГЧ (без выполнения биопсии).

В план обследования входят:

- общий анализ крови, биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, электролиты, оценка функции печени), коагулограмма;
- определение уровней АФП, β -ХГЧ и ЛДГ в сыворотке крови;
- УЗИ мошонки;
- КТ органов грудной клетки, брюшной полости и подвздошных областей с в/в контрастированием;
- УЗИ нижней полой вены, подвздошных вен и вен нижних конечностей рекомендуется первичным пациентам с метастазами в забрюшинных лимфоузлах размерами > 3 см и неблагоприятным прогнозом по IGCCCG;
- мониторинг ранее повышенных маркеров каждые 7–10 дней до их нормализации, стабилизации или роста рекомендован у пациентов с I стадией после ОФЭ по поводу опухоли яичка. Нормализация уровня АФП и β -ХГЧ позволяет подтвердить I стадию заболевания, тогда как отсутствие снижения или рост их уровня свидетельствует о наличии метастазов;
- МРТ (при отсутствии возможности — КТ) головного мозга с в/в контрастированием у больных с высоким уровнем β -ХГЧ (свыше 50000 мМЕ/мл) и/или с множественными метастазами в легких;
- радиоизотопная скintiграфия костей скелета выполняется лишь при наличии соответствующих клинических симптомов;
- ПЭТ с целью первичного стадирования не рекомендуется;
- биопсия здорового контралатерального яичка рекомендуется при его атрофии (объем < 12 мл) у пациентов молодого возраста (до 30 лет), крипторхизме этого яичка в анамнезе. В этом случае риск внутрипротоковой герминогенной неоплазии неклассифицированного типа (ранее обозначалась как CIS) достигает 33 %.

При планировании ХТ необходимо обсудить с пациентом риск нарушения фертильности и необходимость криоконсервации спермы. Процедура должна быть выполнена до начала ХТ.

2.1. Патоморфологическое исследование

Небольшую опухоль яичка необходимо взять в работу полностью, опухоли до 10 см в наибольшем измерении — 1 блок на каждый 1 см опухоли, при крупных опухолях — не менее 10 блоков. Необходимо взять ткань яичка на границе с опухолью и на отдалении от опухоли, яичко и опухоль с белочной оболочкой, т. к. сосудистая/лимфатическая инвазия лучше всего оценивается в перитуморальной зоне или под белочной оболочкой. Патоморфологическое описание опухоли должно включать в себя:

- 1) гистологическое строение опухоли в соответствии с действующей классификацией ВОЗ; желательно указание доли каждого компонента опухоли;
- 2) размеры опухоли;
- 3) pT (наличие или отсутствие лимфоваскулярной инвазии, распространение в rete testis, оболочки яичка, семенной канатик);

- 4) pN (с указанием общего числа исследованных и поражённых лимфоузлов, размеров поражения, наличия или отсутствия экстранодального распространения);
- 5) наличие опухоли в крае резекции семенного канатика (отрицательный результат также должен быть констатирован);
- 6) наличие лечебного патоморфоза и степень его выраженности (если ранее проводилась ХТ).

Рекомендуемый алгоритм обследования представлен на рис. 1, 2.

3. ЛЕЧЕНИЕ

Учитывая высокую курабельность опухолей и редкость патологии, лечением должен заниматься онколог, имеющий опыт ведения больных герминогенными опухолями. При планировании ХТ необходимо обсудить с пациентом риск нарушения фертильности и необходимость криоконсервации спермы. Процедура должна быть выполнена до начала ХТ.

При герминогенных опухолях яичка на первом этапе рекомендуется выполнение ОФЭ. Проведение органосохраняющего лечения возможно по строгим показаниям. Резекция яичка не показана при наличии второго здорового яичка, но может быть рассмотрена как альтернатива ОФЭ у пациентов с синхронными двусторонними опухолями, метакронной опухолью контралатерального яичка, опухолью единственного яичка при нормальном дооперационном уровне тестостерона и размере опухоли менее 30% от объема органа. С учетом высокой (не менее 82%) частоты сопутствующей *carcinoma in situ* резекция яичка требует обязательного проведения адъювантной локальной ЛТ яичка в дозе 20 Гр с фракционированием 2 Гр для предотвращения рецидива. Возможно не проводить профилактическую ЛТ пациентам со II–III стадиями, ранее получившим полный объем ХТ.

3.1. 0 стадия (*carcinoma in situ*)

При выявлении в яичке *carcinoma in situ* в отсутствие инвазивного компонента опухоли (например, случайная находка при биопсии по поводу бесплодия) рекомендуется биопсия контралатерального яичка. При наличии *carcinoma in situ* в одном яичке при наличии второго здорового рекомендуется выполнение ОФЭ или тщательное наблюдение (при отказе от ОФЭ). При наличии *carcinoma in situ* обоих яичек или поражении единственного яичка рекомендуется проведение ЛТ яичка (РОД 2 Гр, СОД 20 Гр). В отсутствие лечения в течение 5 лет в 50% случаев *carcinoma in situ* приводит к развитию инвазивной герминогенной опухоли. При выявлении *carcinoma in situ* при условии тщательного наблюдения возможна отсрочка в лечении до реализации у партнера беременности.

3.2. Семинома

При «чистой» семиноме уровень АФП должен быть в пределах нормы. В случае повышенного уровня АФП, несмотря на формальное гистологическое заключение «семинома», лечение должно осуществляться, как при несеминозных опухолях. Высокий (свыше 1000 ММЕ/мл)

уровень β -ХГЧ также позволяет заподозрить наличие несеминового компонента, и данные опухоли также рекомендуется стадировать и лечить по принципам несеминомных.

3.2.1. Семинома, I стадия (поражение только яичка)

Факторами повышенного риска развития рецидива являются:

- размер первичной опухоли свыше 4 см (подтверждено не во всех исследованиях);
- опухолевая инвазия стромы яичка (rete testis) (подтверждено не во всех исследованиях).

При отсутствии вышеуказанных факторов риск развития рецидива составляет около 4% без адъювантной терапии, а при наличии 1–2 факторов — около 15–20%. Практически все пациенты с рецидивами вылечиваются с помощью ХТ. По этой причине стандартным подходом является динамическое наблюдение, которое должно проводиться по определенному протоколу на протяжении не менее 5 лет. При отсутствии гарантированного наблюдения (невозможность/нежелание пациента) показано проведение одного из следующих вариантов адъювантной терапии, обладающих равной эффективностью:

- ЛТ парааортальных лимфоузлов;
- адъювантная ХТ карбоплатином.

В качестве адъювантной ХТ используется один цикл карбоплатина АUC7 (доза в мг = $7 \times$ [клиренс креатинина + 25]). Клиренс креатинина определяется по формуле Cockcroft–Gault.

Адъювантная ЛТ проводится на парааортальные лимфоузлы (Th10–L5) в СОД 20 Гр, 10 фракций за 2 нед. Если пациенту ранее выполнялось хирургическое вмешательство на паховой области или мошонке, то поле облучения расширяется до ипсилатеральных пахово-подвздошных областей с СОД 20 Гр, 10 фракций за 2 нед. (так называемая Dogleg ЛТ). ЛТ ассоциируется с повышением риска вторичных злокачественных опухолей и в настоящее время становится все менее популярной. Рекомендуемый алгоритм лечения сеиномы представлен на рис. 3.

3.2.2. Семинома, II–III стадии (диссеминированная)

3.2.2.1. IIA, B стадии (метастазы в забрюшинных лимфоузлах ≤ 5 см)

- ХТ по аналогии со IIC стадией (см. ниже) или
- ЛТ на парааортальные и ипсилатеральные подвздошные области (Dogleg) по 2 Гр в день, 5 дней в неделю до СОД 30 Гр (при IIA стадии) и 36 Гр (при IIB стадии). Рекомендуемый алгоритм лечения сеиномы представлен на рис. 3 и 4.

3.2.2.2. IIC–III стадии (метастазы в забрюшинных лимфоузлах > 5 см или M1):

У больных с благоприятным прогнозом по IGCCCG проводится ХТ 3 курсами ВЕР или 4 курсами ЕР. Роль блеомицина в лечении ранних стадий сеиномы точно не определена, поэтому у больных старше 40 лет или при нарушении функции легких в анамнезе

можно отказаться от применения блеомицина. Высокий уровень ЛДГ ($> 2,5 \times \text{ВГН}$) является неблагоприятным прогностическим признаком. Пациентам с благоприятным прогнозом и высоким уровнем ЛДГ рекомендовано проведение 4 циклов ХТ (3 курса ВЕР и 1 цикл ЕР). При промежуточном прогнозе по IGCCCG назначаются 4 цикла ВЕР или 4 цикла РЕI (при противопоказаниях к назначению блеомицина).

Лечение внегонадных семином забрюшинного пространства и средостения обычно начинается с ХТ, выбор режима основывается на принадлежности к прогностической группе по классификации IGCCCG как при IIC–III стадиях опухолей яичка. При выполнении на первом этапе хирургического вмешательства в объеме R0 рекомендовано проведение 2 циклов адъювантной ХТ по схеме ВЕР. Рекомендуемый алгоритм лечения семиномы представлен на рис. 3 и 4.

Рецидивы после лучевой терапии

Больным с рецидивом заболевания после ЛТ показана ХТ по аналогии с лечением IIC–III стадий.

3.2.2.3. Оценка эффективности при метастатическом процессе

Показано КТ органов грудной клетки и брюшной полости, малого таза, определение опухолевых маркеров через 3–4 нед. после окончания всех циклов ХТ.

3.2.2.4. Лечение и наблюдение больных распространенной семиномой после химиотерапии

Больные с резидуальной опухолью максимальным размером менее 3 см остаются под наблюдением. Резидуальная опухоль по завершении ХТ в подавляющем большинстве случаев представлена некрозом. Кроме того, вследствие особенностей роста семиномы попытка удаления остаточных забрюшинных лимфоузлов лишь в половине случаев бывает радикальной. Проведение ЛТ резидуальной опухоли не улучшает результатов лечения и не рекомендуется. При остаточной опухоли > 3 см рекомендуется ПЭТ-КТ (не ранее, чем через 8 нед. после завершения ХТ). При отсутствии накопления РФП наблюдение, при повышенном накоплении — хирургическое лечение. При высоком риске хирургического вмешательства (например, из-за вовлечения магистральных сосудов) рекомендовано повторное выполнение ПЭТ-КТ через 3–4 мес. При снижении/нормализации уровня накопления РФП рекомендуется наблюдение. При сохраняющейся гиперфиксации РФП — хирургическое вмешательство или открытая биопсия (core-биопсия малоинформативна). При сомнительной резектабельности и/или высоком риске хирургического лечения рекомендуется направление пациентов в специализированные учреждения для уточнения возможности проведения хирургического лечения. Рекомендуемый алгоритм лечения семиномы представлен на рис. 3 и 4.

3.3. Несеминозные герминогенные опухоли

3.3.1. I стадия (опухоль ограничена яичком)

После ОФЭ без адъювантной терапии прогрессирование заболевания наблюдается у 30% больных. Для I стадии несеминозных опухолей известен ряд факторов, негативно влияющих на риск рецидива. Важнейшим из них является инвазия опухолью кровеносных и лимфатических сосудов. При опухолевой инвазии сосудов риск рецидива составляет около 50%, тогда как без инвазии — около 20%. Таким образом, после ОФЭ тактика лечения при I стадии определяется наличием опухолевой инвазии сосудов.

Низкий риск рецидива (отсутствие инвазии). Рекомендуется наблюдение. ОФЭ позволяет излечить 76–88% больных с I клинической стадией, а у 12–24% с рецидивом заболевания ранняя диагностика прогрессирования и своевременное начало ХТ в подавляющем большинстве случаев приводит к излечению. Только при невозможности или отказе больного от наблюдения в группе низкого риска (отсутствие инвазии сосудов яичка) рекомендуется провести 1 цикл адъювантной ХТ комбинацией ВЕР.

Высокий риск рецидива (наличие опухолевой инвазии сосудов яичка). Рекомендовано проведение 1 цикла ХТ комбинацией ВЕР. Это позволяет достигнуть 5-летней безрецидивной и общей выживаемости равной 97% и 99% соответственно. Недостатком такого подхода является тот факт, что, по крайней мере, у 50% больных проведение адъювантной ХТ является излишним и сопровождается побочными эффектами. Теоретически, один курс ВЕР может обладать поздней токсичностью, но данных, подтверждающих это, пока нет.

При отказе больных от наблюдения или адъювантной ХТ им может быть предложено выполнение профилактической нервосберегающей ЗЛАЭ. Следует помнить, что при этом 50% больных будут подвергнуты ненужному оперативному вмешательству, которое у 6–8% больных осложнится ретроградной эякуляцией вследствие повреждения симпатических нервных волокон. Кроме того, выполнение профилактической ЗЛАЭ не предотвратит развитие отдаленных метастазов (в основном, в легких) у 10% больных.

Рекомендуемый алгоритм лечения несеминозной герминогенной опухоли яичка I стадии представлен на рис. 6.

У пациентов с I стадией опухоли яичка и исходно повышенным уровнем АФП или ХГЧ после выполнения ОФЭ рекомендуется контроль динамики указанных маркеров каждые 7–10 дней до нормализации или стабилизации повышенного уровня. В норме период полувыведения АФП и β -ХГЧ составляет < 5 дней и 2,5 дня соответственно. Персистенция уровней АФП/ β -ХГЧ свидетельствует о наличии жизнеспособной резидуальной опухоли и требует проведения системной ХТ в соответствии с принципами лечения пациентов с диссеминированными несеминожными герминогенными опухолями.

3.3.2. IIA стадия (метастазы в забрюшинных лимфоузлах < 2 см)

При нормальных опухолевых маркерах и размерах забрюшинных лимфоузлов по данным КТ до 2 см (IIA стадия) в 10–20% случаев метастазы в них при патоморфологическом исследовании не обнаруживаются. Таким образом, выполнение нервосберегающей ЗЛАЭ при IIA стадии позволяет части больных избежать ХТ. Важнейшим осложнением ЗЛАЭ

является развитие ретроградной эякуляции, наблюдающейся в 3–8% случаев даже при выполнении нервосберегающей ЗЛАЭ. При рN+ в зависимости от степени распространенности процесса возможно как наблюдение, так и проведение 2 циклов адъювантной ХТ по программе EP.

Альтернативой нервосберегающей ЗЛАЭ является выполнение КТ в динамике и проведение при прогрессировании ХТ в соответствии с принадлежностью к той или иной прогностической группе (по IGCCCG).

При повышенных опухолевых маркерах показана ХТ в соответствии с прогнозом по IGCCCG.

3.3.3. IIB стадия (метастазы в забрюшинных лимфоузлах 2–5 см)

При нормальном уровне маркеров после ОФЭ и бессимптомных малочисленных метастазах до 5 см, локализующихся в одной изолированной зоне, возможно два подхода: 1) выполнение ЗЛАЭ с последующими 2 циклами адъювантной ХТ по программе EP; 2) проведение ХТ по аналогии с IIC/III стадиями в соответствии с прогнозом по IGCCCG с последующим выполнением ЗЛАЭ при резидуальных метастазах размерами 1 см и более.

3.3.4. IIC, III стадии (метастазы в забрюшинных лимфоузлах > 5 см или M1)

Рекомендована ХТ в соответствии с прогнозом по классификации IGCCCG.

- Благоприятный прогноз (по IGCCCG): 3 цикла ХТ ВЕР или 4 цикла EP (при противопоказаниях к применению блеомицина);
- Промежуточный прогноз (по IGCCCG): 4 цикла ХТ ВЕР или 4 курса PEI позволяют добиться 5-летней выживаемости у 80% больных. Добавление паклитаксела к режиму ВЕР (режим Т-ВЕР + филграстим) улучшило выживаемость без прогрессирования по сравнению со стандартным ВЕР у пациентов с промежуточным прогнозом, но ценой большей токсичности;
- Неблагоприятный прогноз (по IGCCCG): стандартная ХТ включает 4 цикла ВЕР и позволяет обеспечить 5-летнюю выживаемость, равную 50% (анализ IGCCCG). Отсутствуют убедительные свидетельства того, что другие режимы ХТ или высокодозная ХТ (с последующей трансплантацией костного мозга) улучшают результаты лечения этой группы больных по сравнению со стандартным ВЕР. При противопоказаниях к назначению блеомицина, а также в случае планируемого в будущем хирургического вмешательства на грудной клетке (метастазы в легких, первичная опухоль средостения) вместо режима ВЕР возможно проведение 4 курсов ХТ PEI. При равной эффективности последняя комбинация является более миелотоксичной.

Рекомендуемый алгоритм лечения несеминомной герминогенной опухоли яичка II–III стадий представлен на рис. 7–9.

3.4. Лечение особых категорий больных

3.4.1. Внегонадные герминогенные опухоли

При внегонадной локализации опухоли (переднее средостение, забрюшинное пространство) на первом этапе рекомендуется проведение ХТ в соответствии с прогнозом по IGCCCG по принципам лечения IC–III стадий опухолей яичка (см. раздел 3.3.4). Подходы в отношении контроля эффективности терапии и лечения резидуальной опухоли после ХТ соответствуют таковым при гонадной локализации (рис. 12–13).

3.4.2. Метастатическое поражение головного мозга

Риск поражения головного мозга повышен у пациентов с множественными (> 10) метастазами в легких и (или) высоким (> 50000 мМЕ/мл) уровнем β -ХГЧ. На первом этапе показаны 4 цикла ХТ ВЕР или РЕI. При достижении полного эффекта в головном мозге дальнейшее лечение не показано. В связи с редкостью патологии и отсутствием соответствующих исследований значение локальных методов (ЛТ, хирургические вмешательства) в отношении резидуальных метастазов в головном мозге до конца не определено. В большом ретроспективном анализе было показано, что локальные виды лечения (оперативное, лучевое) улучшали выживаемость лишь при добавлении к ХТ во II–III, но не в I линии.

3.4.3. Тяжелое общее состояние (по шкале ECOG 3–4 балла) первичных пациентов вследствие массивной распространенности опухолевого процесса

Проведение первого цикла ХТ у таких больных сопряжено с высокой частотой осложнений (распад опухоли, кровотечение, инфекция). Это особенно характерно для метастатической хориокарциномы, когда уровень β -ХГЧ превышает 50000 мМЕ/мл. По этой причине с целью стабилизации состояния пациента в качестве первого курса может быть проведен редуцированный на 40–60% цикл ЕР с дробным введением препаратов с последующим профилактическим назначением Г-КСФ. После улучшения состояния, которое обычно отмечается в течение первой недели, проводится весь запланированный объем ХТ в соответствии с прогнозом IGCCCG.

3.5. Особенности химиотерапии I линии, модификация доз

Все циклы ХТ I линии рекомендуется проводить каждые 3 нед. (считая от первого дня предыдущего курса ХТ). Рекомендуется задержка очередного курса лечения при наличии активной инфекции, нейтропении ($АЧН < 0,5 \times 10^9/л$) или глубокой тромбоцитопении (числе тромбоцитов $< 50,0 \times 10^9/л$) в 1-й день планируемого курса (табл. 3). Наличие неосложненной нейтропении, в т. ч. глубокой (количество нейтрофилов $> 0,5 \times 10^9/л$) не является основанием для задержки очередного курса лечения. Возможно начало очередного курса ХТ по схеме ВЕР вне зависимости от АЧН перед началом курса лечения. Профилактическое назначение филграстима или эмпефилграстима рекомендуется больным с неблагоприятным прогно-

зом, получающим ХТ ВЕР, ЕР или РЕI. При развитии фебрильной нейтропении, нейтропении IV ст. длительностью > 7 дней или осложненной инфекцией, показано профилактическое назначение Г-КСФ при проведении всех последующих циклов ХТ.

3.5.1. Схема редукции доз препаратов при индукционной химиотерапии по программе ВЕР/ЕР

- При АЧН < $0,5 \times 10^9/\text{л}$ или числе тромбоцитов < $50,0 \times 10^9/\text{л}$ перед началом очередного цикла лечение откладывается до восстановления АЧН > $0,5 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов > $50,0 \times 10^9/\text{л}$.
- При АЧН $0,5\text{--}1,0 \times 10^9/\text{л}$ и числе тромбоцитов $50,0\text{--}100,0 \times 10^9/\text{л}$ перед началом очередного цикла используется редукция доз препаратов (табл. 2). Блеомицин не угнетает гемопоэз, в связи с чем его доза не редуцируется при гематологической токсичности.

Таблица 2. Схема редукции доз препаратов в режиме ВЕР/ЕР при гематологической токсичности (на основе показателей общеклинического анализа крови на 21-й день от начала предыдущего цикла)

Число тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$)	$\geq 100,0$		75–99		50–74		< 50	
АЧН ^{1,2} ($\times 10^9/\text{л}$)	Этопозид	Цисплатин	Этопозид	Цисплатин	Этопозид	Цисплатин	Этопозид	Цисплатин
$\geq 1,0$	100%	100%	75%	100%	50%	100%	Отсрочка до восстановления числа тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$	
$0,5\text{--}0,99$	100%	100%	50%	100%	Отсрочка до восстановления числа тромбоцитов $\geq 75 \times 10^9/\text{л}$		Отсрочка до восстановления числа тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$	
< 0,5	Отсрочка до восстановления АЧН $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$		Отсрочка до восстановления АЧН $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$		Отсрочка до восстановления АЧН $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$		Отсрочка до восстановления АЧН $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$	

¹ АЧН — абсолютное число нейтрофилов

² При отсутствии активной инфекции возможно начало очередного курса химиотерапии по схеме ВЕР вне зависимости от количества нейтрофилов перед началом курса лечения

Решение о редукции доз принимается только на основании анализов, полученных за день до начала очередного курса (результаты анализов и модификации доз на предыдущих курсах не используются).

При развитии фебрильной нейтропении или необходимости в отсрочке начала данного курса ХТ показано профилактическое назначение Г-КСФ (филграстима) 5 мкг/кг п/к в 6–15-й дни (или эмпефилграстим в стандартной терапевтической дозе).

Редукция дозы этопозиды на 20–40% должна быть использована при проведении всех последующих циклов, если несмотря на профилактическое применение Г-КСФ в адекватной дозе развились следующие состояния:

- нейтропения, осложненная инфекцией 3–4 ст. или
- нейтропения 4 ст. длительностью свыше 7 дней или
- тромбоцитопения 4 ст. длительностью свыше 3 дней или потребовавшая трансфузии тромбоконцентрата.

3.5.2. Модификация доз при почечной недостаточности

При почечной недостаточности, обусловленной компрессией мочеточников, на первом этапе показано наложение нефростомы или стентирование мочеточника. При клиренсе креатинина > 40 мл/мин. доза цисплатина не снижается. При снижении клиренса креатинина < 40 мл/мин цисплатин отменяется. В таком случае возможна замена его на карбоплатин в дозе AUC 5–6. При восстановлении почечной функции цисплатин вводится в дозе, составляющей 75% от первоначальной. Введение блеомицина прекращается при клиренсе креатинина < 40 мл/мин. Для этопозиды, имеющего низкую почечную экскрецию, модификация доз в зависимости от почечной функции не предусматривается. Рекомендуемые режимы ХТ герминогенных опухолей представлены в табл. 3.

3.5.3. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений

В связи с высоким риском развития венозных тромбозов пациентам с метастатическим поражением забрюшинных лимфоузлов размерами свыше 5 см, высоким риском по шкале Хорана и (или) наличием центрального венозного катетера в I линии терапии рекомендуется профилактическое применение антикоагулянтов.

3.6. Оценка эффекта. Лечение несеминомных опухолей после завершения химиотерапии первой линии

Перед каждым циклом ХТ рекомендуется определять опухолевые маркеры, по окончании ХТ — повторить КТ зон исходного поражения.

Несеминомные опухоли: остаточные образования после окончания ХТ размерами свыше 1 см рекомендуется удалить.

Оптимальное время выполнения хирургического вмешательства — 4–6 недель после завершения ХТ. В случае поражения нескольких анатомических областей хирургическое лечение начинается с зоны максимального поражения. При выполнении ЗЛАЭ крайне важно выполнение максимально полного удаления всех опухолевых масс. Резекция соседних органов и тканей, включая магистральные сосуды, является оправданной для достижения радикальности. При размерах забрюшинных остаточных опухолевых узлов размером < 5 см предпочтительным является использование модифицированных односторонних трафаретов для ЗЛАЭ, а также по возможности использование нервосберегающих методик для сохранения антеградной эвакуации.

Больные с полным клиническим ответом или наличием в резецированной резидуальной опухоли некроза или тератомы подлежат наблюдению. При наличии в радикально резецированной опухоли жизнеспособной злокачественной опухоли рекомендуется проведение 2 циклов ХТ по программе T1P.

Рекомендуемый алгоритм лечения несеминомных опухолей после ХТ представлен на рис. 10.

Таблица 3. Рекомендуемые режимы химиотерапии герминогенных опухолей

Название режима	Схема введения препаратов	Примечания
Режимы I линии		
EP	Этопозид 100 мг/м ² в/в 40 мин. в 1–5-й дни + цисплатин 120 мг/м ² в/в 1 час в 1–5-й дни, каждые 3 нед.	4 цикла; группа благоприятного прогноза (при противопоказаниях к блеомицину)
BER	Блеомицин ³ 30 мг в/в 2–20 мин. в 1-й, 3-й и 5-й (или 1-й, 8-й и 15-й) дни + этопозид 100 мг/м ² в/в 40 мин. в 1–5-й дни + цисплатин 120 мг/м ² в/в 1 час в 1–5-й дни, каждые 3 нед.	3 цикла — при благоприятном прогнозе, 4 цикла — при промежуточном/неблагоприятном прогнозе
PEI	Цисплатин 120 мг/м ² в/в 1 час в 1–5-й дни + этопозид 75 мг/м ² в/в 40 мин. в 1–5-й дни + ифосфамид 1200 мг/м ² в/в 1 час (+ месна ² 800 мг в/в струйно) в 1–5-й дни + филграстим 5 мкг/кг п/к в 6–15-й дни (или + эмпегфилграстим 6 мг п/к 6-й день), каждые 3 нед.	4 цикла — при промежуточном/неблагоприятном прогнозе (как альтернатива BER при противопоказаниях к блеомицину, либо в случаях, когда после ХТ планируется обширное хирургическое вмешательство на грудной клетке)
Режимы II линии		
VelP	Винбластин 0,11 мг/кг в/в струйно в 1-й и 2-й дни + ифосфамид 1200 мг/м ² в/в 1 час (+ месна ² 80% дозы ифосфамида в/в струйно) в 1–5-й дни + цисплатин 120 мг/м ² в/в 1 час в 1–5-й дни + филграстим 5 мкг/кг п/к в 6–15-й дни (или + эмпегфилграстим 6 мг п/к 6-й день), каждые 3 нед.	4 цикла; стандартный режим II линии
T1P	Паклитаксел 120 мг/м ² в/в 1 час в 1-й и 2-й дни + ифосфамид 1500 мг/м ² в/в 1 час (+ месна ² 100% дозы ифосфамида в/в струйно) во 2–5-й дни + цисплатин 125 мг/м ² в/в 1 час во 2–5-й дни + филграстим 5 мкг/кг п/к в 6–15-й дни (или + эмпегфилграстим 6 мг п/к 6-й день), каждые 3 нед.	4 цикла; стандартный режим II линии
Режимы III линии		
TGO	Паклитаксел 80 мг/м ² в/в 1 час в 1-й и 8-й дни + гемцитабин 800 мг/м ² в/в 30 мин. в 1-й и 8-й дни + оксалиплатин 130 мг/м ² в/в 2 часа в 1-й день, каждые 3 нед.	4–6 циклов

Название режима	Схема введения препаратов	Примечания
GemOX	Гемцитабин 1000 мг/м ² в/в 30 мин. в 1-й и 8-й дни + оксалиплатин 130 мг/м ² в/в 2 часа в 1-й день, каждые 3 нед.	4–6 циклов
Этопозид р. о.	Этопозид 100 мг/сут. внутрь в 1–10 дни, перерыв 2 нед.	До прогрессирования
Высокодозная ХТ с трансплантацией клеток-предшественников гемопоэза (II–III линии терапии)		
ТI	Паклитаксел 200 мг/м ² в/в 3-часа, в 1-й день + ифосфамид 2000 мг/м ² в/в в 1–3-й дни (+ месна ² в/в струйно в 1–3-й дни) Филграстим 10 мкг/кг п/к в 4–12-й дни	1–2 курса, длительность курса — 2 недели (в перерыве — лейкоферез для сбора CD34+ клеток ≥ 8 × 10 ⁶ /кг)
CE	Карбоплатин AUC8 в/в в 1–3-й дни + этопозид 400 мг/м ² в/в в 1–3-й дни Филграстим 5 мкг/кг п/к в 4–12-й дни CD34+ клетки ≥ 2 × 10 ⁶ /кг в/в 5-й день	3 курса, длительность курса — 3 недели

¹ Введение цисплатина осуществляется на фоне в/в гидратации 0,9% р-р хлорида натрия или других изотонических солевых растворов (например, стерофундина), суммарный суточный объем составляет 2,5 л, что необходимо для поддержания диуреза > 100 мл/час в процессе введения цисплатина и в последующие 3 часа.

² Месна применяется в суточной дозе, составляющей 60–100% от дозы ифосфамида и разделенной на три введения в течение дня: непосредственно перед введением ифосфамида и далее через 4 и 8 часов после начала его инфузии. Возможна замена второго и третьего (через 4 ч и 8ч) внутривенного введения месны на пероральный. Для этого она применяется внутрь через 2 и 6 часов от начала введения ифосфамида в двукратно большей разовой дозе (40% от дозы ифосфамида за 1 прием) в виде раствора в Кока-Коле или соке в соотношении от 1:1 до 1:10.

³ Блеомицина гидрохлорид (изомер A5) и блеомицина сульфат (смесь изомеров A2 и B2) не являются идентичными лекарственными средствами. При использовании блеомицина сульфата в режиме ВЕР используются дозы по 30 мг в 1-й, 3-й, 5-й дни (или в 1-й, 8-й, 15-й дни). При использовании менее изученного блеомицина гидрохлорида рекомендуется применять меньшие на 30–40% цикловые дозы препарата, например, по 30 мг в 1-й, 5-й дни.

3.7. Лечение рецидивов герминогенных опухолей

Перед началом ХТ 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 биопсия.

Стандартной ХТ рецидива являются комбинации на основе ифосфамида, прежде всего — режим ТIр, позволяющие добиться длительной выживаемости у 25% больных с несеминомной опухолью. Альтернативой могут служить режимы PEI (если пациент не получал в I линии терапии этопозид) и VeIP. Обычно проводятся 4 цикла. Не показано преимущество того или иного режима в качестве II линии терапии. Высокодозная ХТ (с поддержкой костномозгового кроветворения) по данным единственного рандомизированного исследования не улучшает отдаленных результатов лечения, однако, по данным ряда исследований II фазы обладает большей эффективностью по сравнению с обычной ХТ и может применяться в центрах, имеющих опыт ее проведения (2 индукционных курса по схеме ТI и 3 курса высокодозной ХТ по схеме CE; табл. 3).

Прогноз при рецидивах семиномы существенно лучше, чем при несеминомных опухолях: II линия цисплатин-содержащей ХТ излечивает около 50% больных. Применяются

те же режимы, что и для несеминомных опухолей. После завершения ХТ рецидива и при наличии остаточной опухоли рекомендовано ее удаление. При обнаружении в удаленных массах жизнеспособной семиномы рекомендуется рассмотреть вопрос о проведении послеоперационной ЛТ.

Химиотерапия IV и последующих линий в большинстве случаев носит паллиативный характер. При ее проведении могут применяться ранее эффективные режимы (TIP, TGO, EP).

Лечение рецидивов заболевания у пациентов с соматической трансформацией терапии (в саркому, аденокарциному и т. д.) при нормальных уровнях опухолевых маркеров (АФП и β -ХГЧ) осуществляется по принципам лечения соответствующих морфологических вариантов.

Рекомендуемый алгоритм лечения рецидивов герминогенных опухолей представлен на рис. 11.

3.7.1. Хирургическое лечение рецидивов

Принципы хирургических вмешательств при рецидивах остаются такими же, как и после индукционной ХТ: в случае нормализации опухолевых маркеров или персистенции их на низком уровне показано удаление всей резидуальной опухоли. У больных как семиномой, так и несеминомой с остаточной опухолью менее 1 см после ХТ II и последующих линий риск наличия жизнеспособных злокачественных опухолевых клеток высок, в связи с чем рекомендуется хирургически удалять все остаточные опухолевые массы вне зависимости от размеров. У больных несеминомой при наличии в радикально резецированной опухоли жизнеспособной злокачественной опухоли после II и последующих линий терапии рекомендуется наблюдение.

В случае роста маркеров, несмотря на проводимую терапию, исчерпанности возможностей ХТ, локализации опухоли в одной анатомической области целесообразно ее удаление в объеме R0. Этот подход дает шанс спасти около 25% пациентов, особенно с поздними рецидивами, умеренно повышенным уровнем АФП и забрюшинной локализацией резидуальной опухоли. При бурном прогрессировании с ростом β -ХГЧ оперативное лечение не показано.

3.7.2. Лечение поздних рецидивов

К поздним рецидивам относятся рецидивы, возникшие по прошествии 2 и более лет по окончании ХТ. Их доля от общего числа рецидивов не превышает 5%. Особенностью поздних рецидивов является низкая чувствительность к ХТ, 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 ХТ II линии с последующим выполнением операции.

4. НАБЛЮДЕНИЕ

4.1. Наблюдение при I стадии несеминомы с динамическим наблюдением (ХТ не проводилась)

Рекомендован следующий график наблюдения:

- физикальный осмотр, опухолевые маркеры — ежемесячно в первый год, каждые 2 мес. — во второй год, каждые 3 мес. — в третий год, каждые 4 мес. — в четвертый год, каждые 6 мес. — в пятый год, далее — ежегодно;
- УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и пахово-подвздошных областей — каждые 2 мес. в первый год, каждые 3 мес. — во второй год, каждые 4 мес. — в третий и четвертый годы, далее ежегодно;
- рентгенография органов грудной клетки выполняется на каждом втором визите.

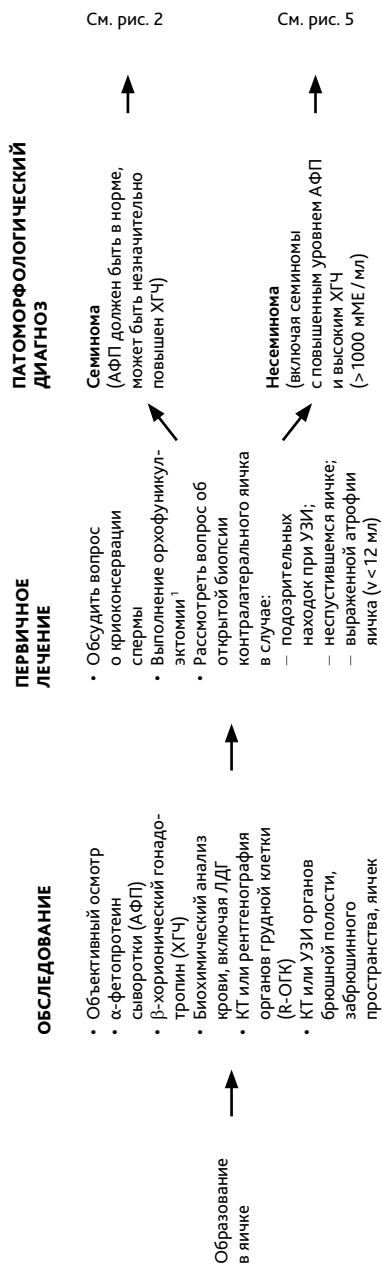
Альтернативный график наблюдения:

- физикальный осмотр, опухолевые маркеры — ежемесячно в первый год, каждые 2 мес. — во второй год, каждые 3 мес. — в третий год, каждые 4 мес. — в четвертый год, каждые 6 мес. — в пятый год, далее — ежегодно;
- КТ органов грудной клетки и брюшной полости с в/в контрастированием через 6 и 12 мес. после ОФЭ;
- рентгенография органов грудной клетки выполняется на каждом втором визите.

4.2. Наблюдение за пациентами после химиотерапии, а также при семиноме I стадии

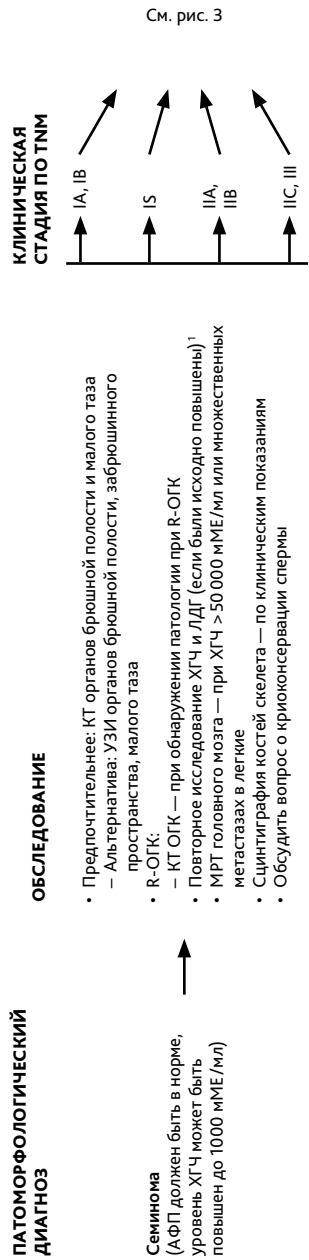
Рекомендован следующий график наблюдения:

- физикальный осмотр, опухолевые маркеры, УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и пахово-подвздошных областей — каждые 2–3 мес. в первый год, каждые 3 мес. — во второй год, затем — каждые 4 мес. в третий и четвертый годы, раз в полгода — в пятый год и далее ежегодно;
 - рентгенография органов грудной клетки — на каждом втором визите.
- Альтернативным вариантом наблюдения у пациентов с I стадией семиномы является:
- физикальный осмотр, опухолевые маркеры — каждые 3 мес. в первый год, каждые 4 мес. — во второй год, каждые 6 мес. — до 6-го года;
 - рентгенография органов грудной клетки — на каждом визите.
 - КТ или МРТ органов брюшной полости с в/в контрастированием через 6, 18 и 36 мес. после ОФЭ.



¹ В случае тяжелого общего состояния больного, обусловленного распространенным метастатическим процессом, показано немедленное начало системной химиотерапии. Диагноз в данной ситуации может основываться на типичной клинической картине и повышенных уровнях АФП и (или) ХГЧ. Орхофуникулэктомия выполняется позже.

Рисунок 1. Обследование и первичное лечение при опухолях яичка.



¹ В случае клинической I стадии заболевания (отсутствие проявлений заболевания) необходим мониторинг повышенных уровней маркеров каждые 7–14 дней до их нормализации или отсутствия их снижения для определения точной стадии заболевания.

Рисунок 2. Обследование и первичное лечение при семиноме.

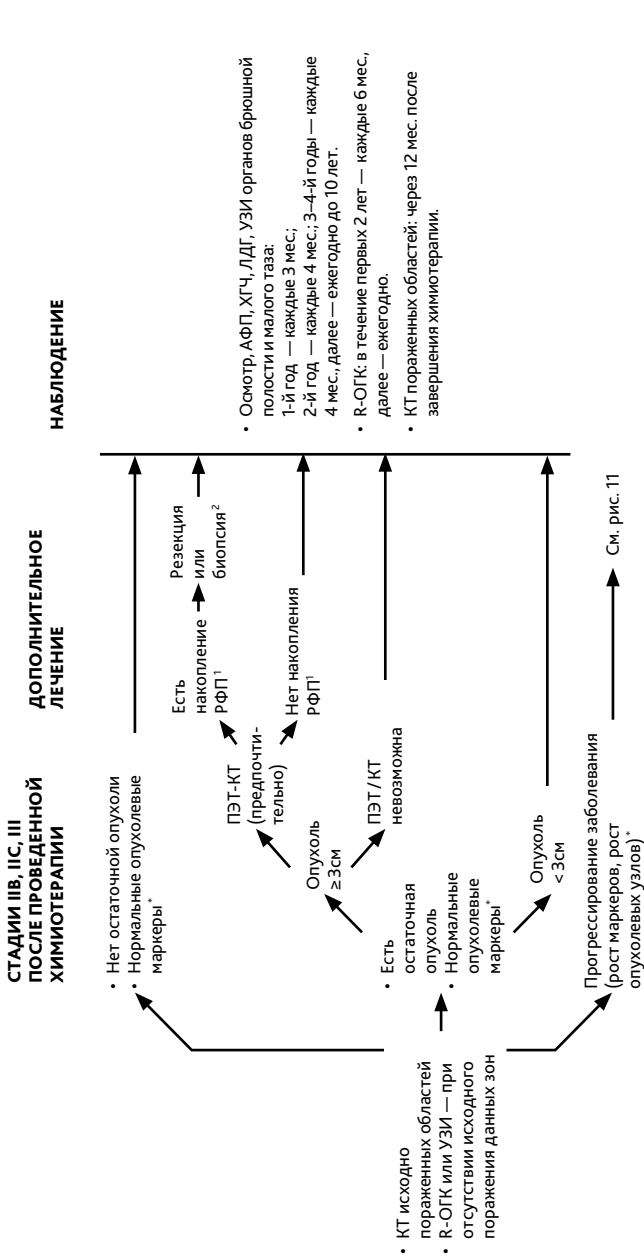
КЛИНИЧЕСКАЯ СТАДИЯ	ЛЕЧЕНИЕ	НАБЛЮДЕНИЕ
IA, IB	Наблюдение • Для больных, согласных длительно и часто наблюдаться или Адьювантная химиотерапия • 1 курс карбоплатином в дозе AUC7 или Лучевая терапия¹ • 20 Гр на парааортальную область; • Противопоказания: подковообразная почка, неспецифический язвенный колит, ранее проведенная лучевая терапия	Осмотр, АФП, ХГЧ, ЛДГ, УЗИ органов брюшной полости и малого таза: 1-й год — каждые 2 мес.; 2-й и 3-й годы — каждые 4 мес.; 4-й и 5-й годы — каждые 6 мес., далее — ежегодно (до 10 лет). R-ОПК выполняется 2 раза в год в первые 2 года, далее — ежегодно.
IS	Лучевая терапия¹ • 25–30 Гр на парааортальную область или Химиотерапия • 3 курса ВЕР или 4 курса EP	Осмотр, АФП, ХГЧ, ЛДГ, УЗИ органов брюшной полости и малого таза: 1-й год — каждые 3 мес.; 2-й год — каждые 4 мес.; 3-й год — каждые 6 мес., далее — ежегодно (до 10 лет). R-ОПК выполняется 2 раза в год в течение 1-го года, далее — ежегодно.
IIA, IIB	Лучевая терапия¹ • 30 Гр (IIA стадия) и 36 Гр (IIB стадия) на парааортальную область + ипсилатеральную подвздошную область или Химиотерапия • 3 курса ВЕР или 4 курса EP	Осмотр, АФП, ХГЧ, ЛДГ, УЗИ органов брюшной полости и малого таза: 1-й год — каждые 3 мес.; 2-й год — каждые 4 мес.; 3-й и 4-й годы — каждые 6 мес., далее — ежегодно (до 10 лет). КТ органов брюшной полости (предпочтительно) — через 2 мес. после завершения лучевой терапии. R-ОПК выполняется 2 раза в год в течение 1-го года, далее — ежегодно.
IIC, III	Химиотерапия • Благоприятный прогноз по IGCCCG: 3 курса ВЕР или 4 курса EP • Промежуточный прогноз по IGCCCG: 4 курса ВЕР	См. рис. 4

¹ Лучевую терапию рекомендовано проводить на электронных ускорителях.

ВЕР — блеомицин, этопозид, цисплатин;

EP — этопозид, цисплатин.

Рисунок 3. Лечение пациентов с семиномой.

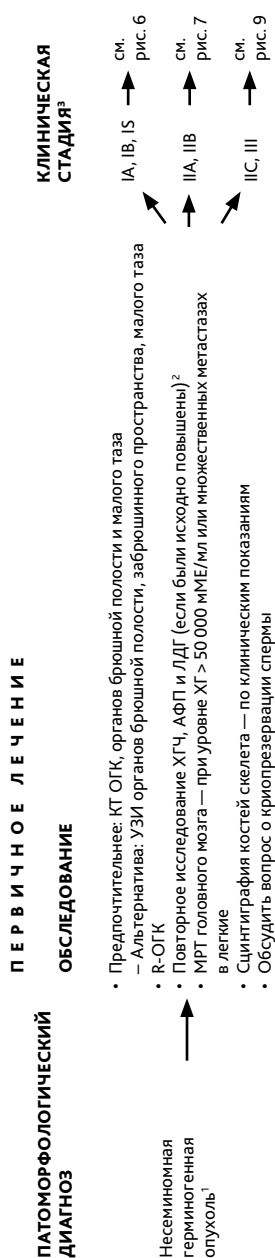


¹ При сохраняющемся повышенном (но не растущем) уровне ХГЧ — мониторинг его уровня, короткий курс заместительной терапии тестостероном, возможно — выполнение РПЗ (позитрон-эмиссионная томография).

² РПЗ — радиофармпрепарат (18-фтордезоксиглюкоза).

³ При высоком риске хирургического вмешательства, малой вероятности достижения R0-резекции, возможна опция наблюдения с повтором РПЗ-КТ через 3–6 мес. При сохранении накопления РФП — хирургическое лечение или открытая биопсия, если хирургическое вмешательство невозможно (сage биопсия малоинформативна).

Рисунок 4. Семинома.

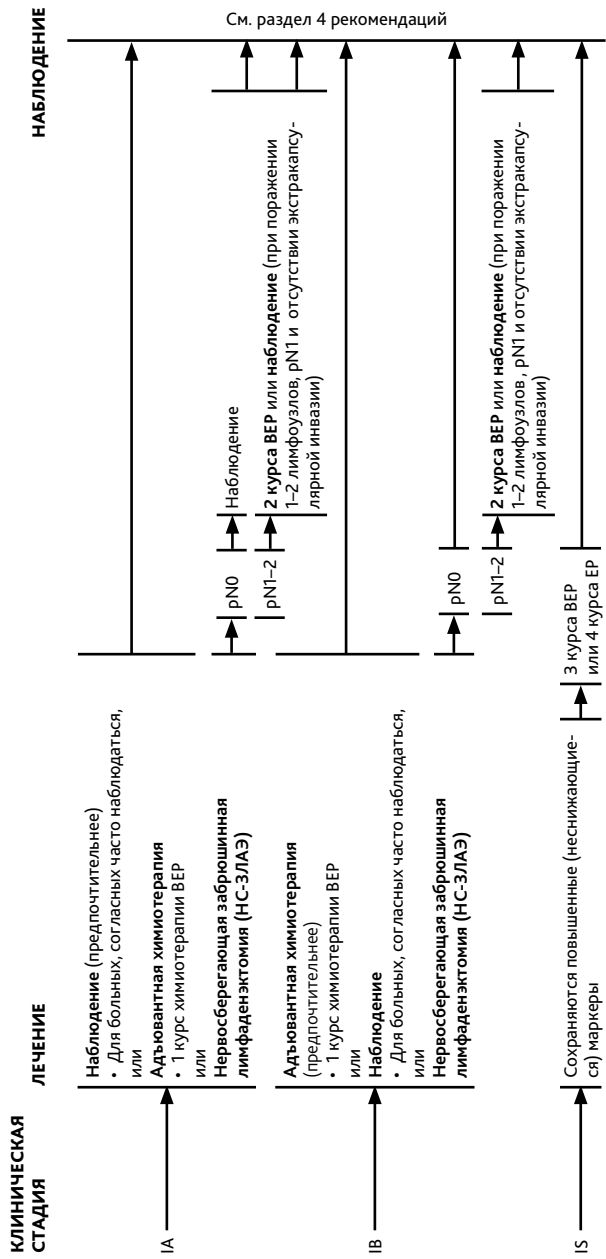


¹ Включая семиному с повышенным уровнем АФП или высоким (>1000 мМЕ/мл) уровнем ХГЧ.

² В случае клинической I стадии заболевания (отсутствие проявлений заболевания) необходим мониторинг повышенных уровней маркеров каждые 7–14 дней до их нормализации или отсутствия их снижения для определения точной стадии заболевания.

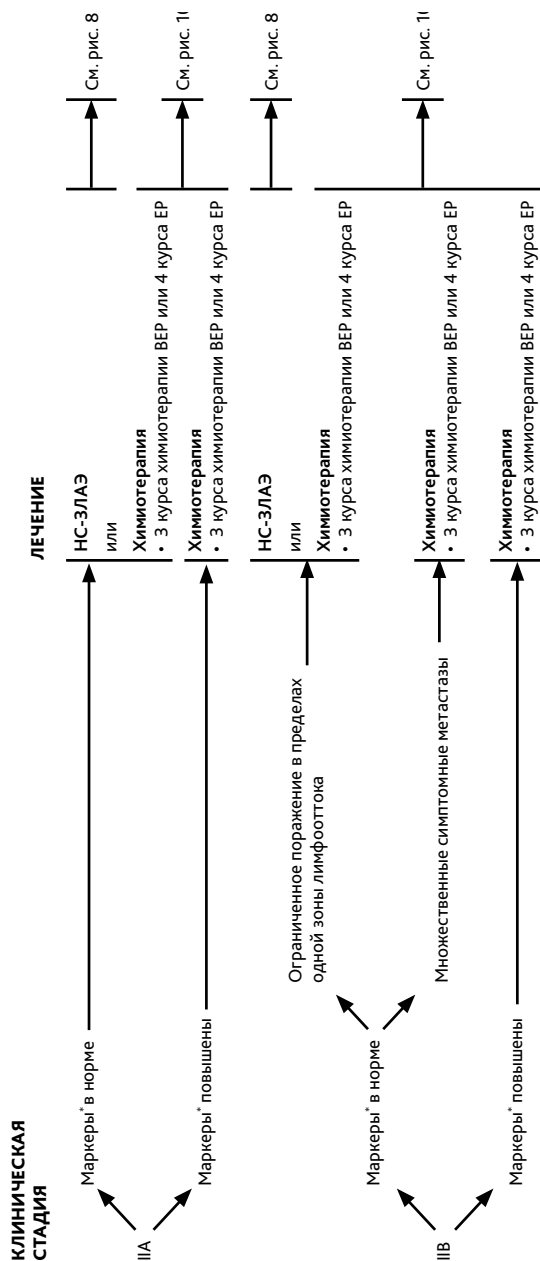
³ В случае тяжелого общего состояния больного, обусловленного распространенным метастатическим процессом, показано немедленное начало системной химиотерапии. Диагноз в данной ситуации может основываться на типичной клинической картине и повышенных уровнях АФП и (или) ХГЧ.

Рисунок 5. Несейминозные герминогенные опухоли.



ВЕР — блеомицин, этопозид, цисплатин;
EP — этопозид, цисплатин.

Рисунок 6. Лечение I стадии несеминомных герминогенных опухолей.

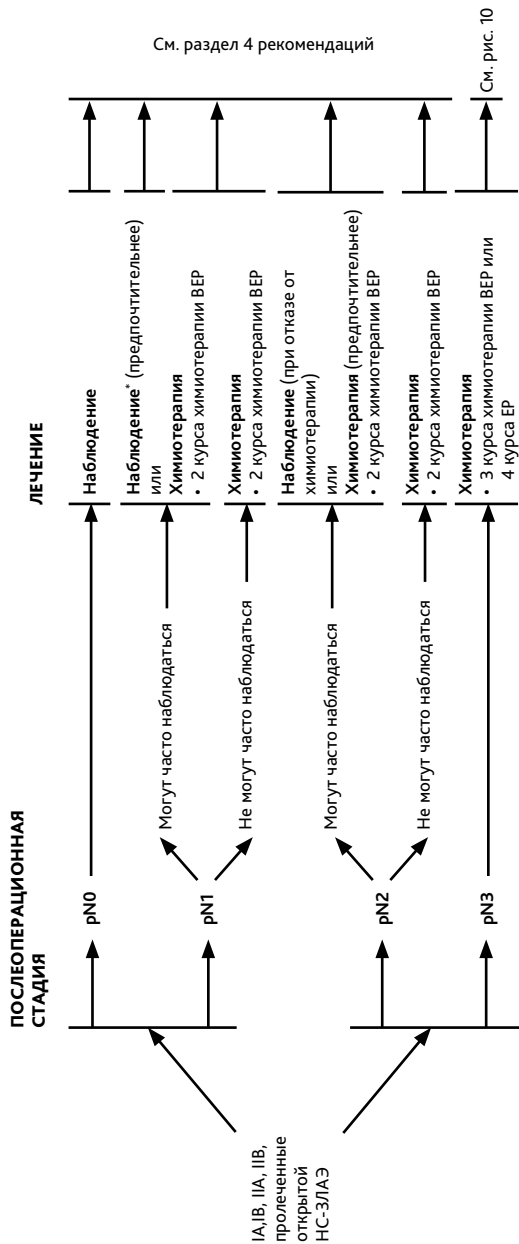


* Маркеры — АФП, ХГЧ

ВЕР — блеомицин, этопозид, цисплатин;

EP — этопозид, цисплатин.

Рисунок 7. Лечение II A, B стадий несеминомных герминогенных опухолей.



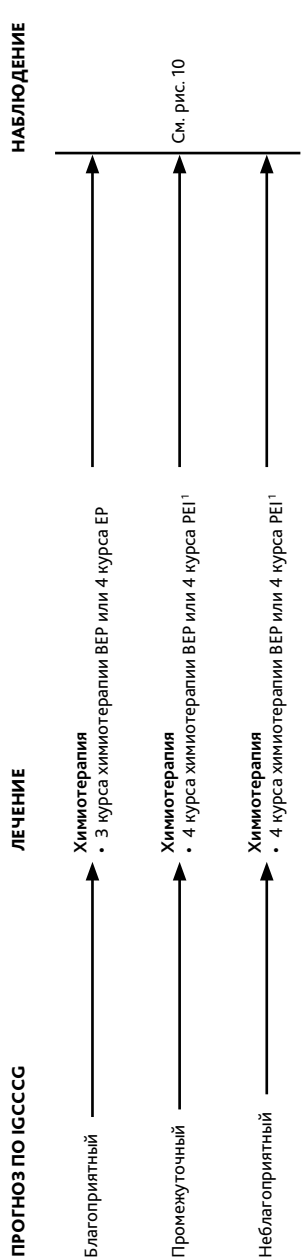
* Наблюдение после ЗЛАЭ рекомендуется при поражении 1–2 лимфоузлов, рN1 и отсутствии экстракапсулярной инвазии.

НС-ЗЛАЭ – нервносберегающая забрюшинная лимфаденэктомия;

ВЕР – блеомицин, этопозид, цисплатин;

ЕР – этопозид, цисплатин.

Рисунок 8. Лечение II A, B стадий после ЗЛАЭ при несекреторных герминогенных опухолях.

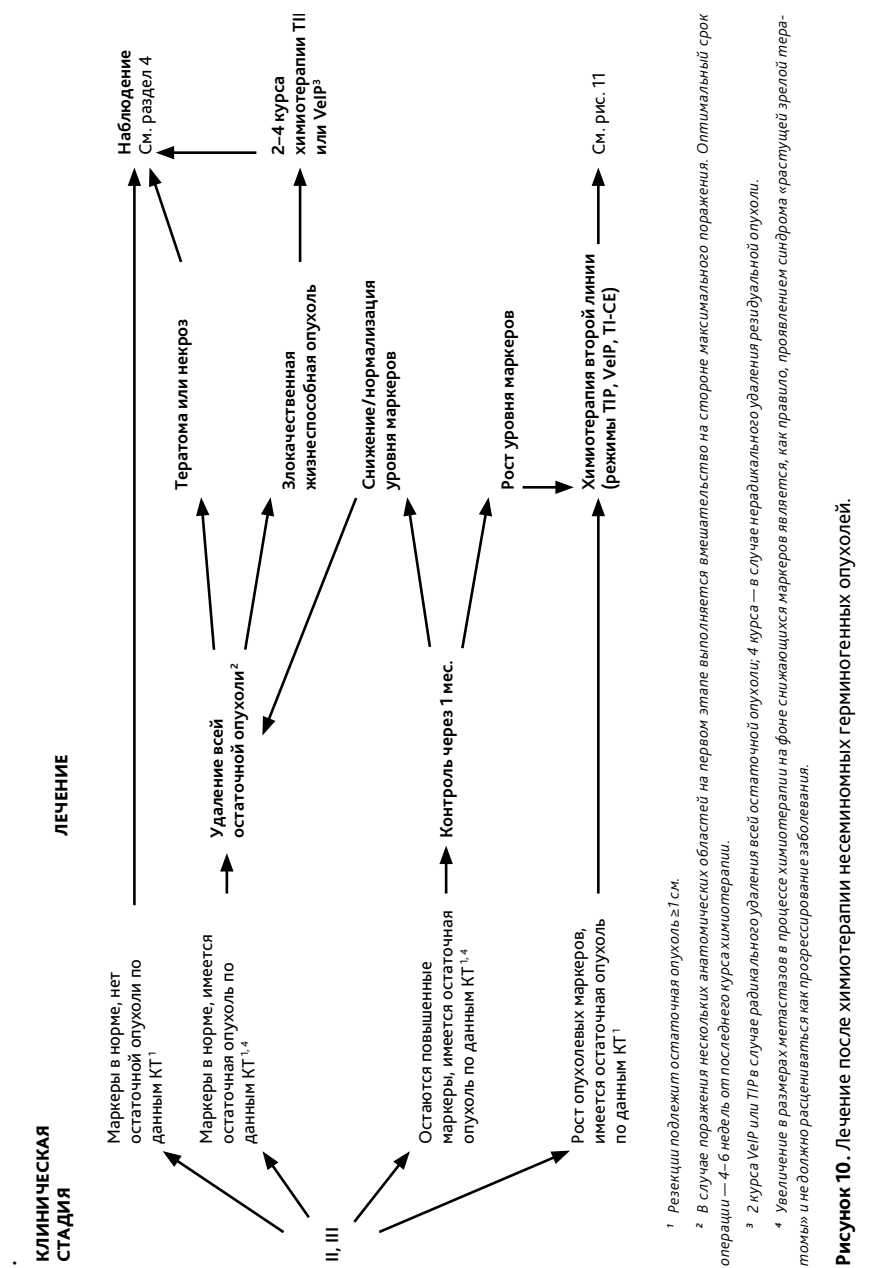


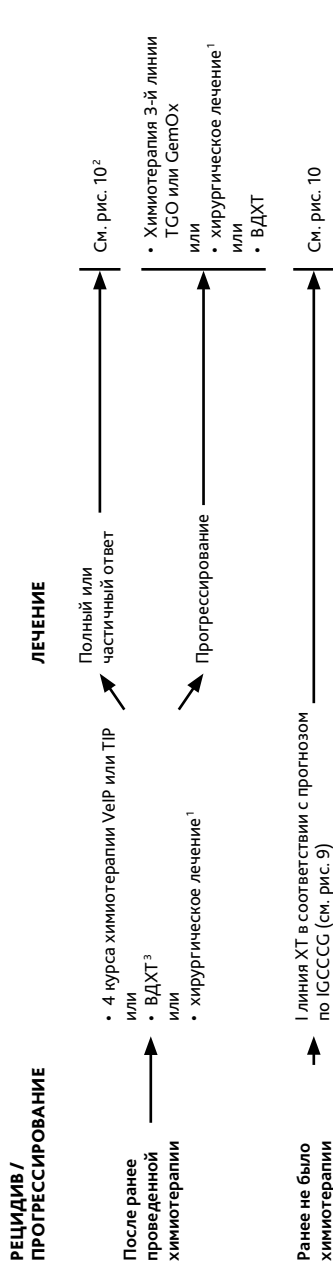
¹ Режим РЕI обладает большей миелотоксичностью, чем ВЕР. Однако, возможно лечение режимом РЕI при противопоказаниях к применению блеомицина.

² В случае поражения нескольких анатомических областей на первом этапе выполняется вмешательство на стороне максимального поражения. Оптимальный срок операции — 4–6 недель от последнего курса химиотерапии.

ВЕР – блеомицин, эпозозид, цисплатин;
ЕР – эпозозид, цисплатин;
РЕI – цисплатин, эпозозид, ифосфамид;
ЛТ – лучевая терапия.

Рисунок 9. Лечение распространенных несимметричных герминогенных опухолей (стадии IS, II, III).





¹ Хирургическое лечение является методом выбора при поздних рецидивах ввиду их плохой чувствительности к ХТ. Также оно возможно и при изолированном поражении одной анатомической области при наличии других «неблагоприятных» факторов.

² Даже при достижении полного эффекта после ХТ 2-й линии необходимо рассмотреть вопрос о хирургическом лечении (НС-ЗЛМЗ в месте ранее расположенного рецидива).

³ Отсутствуют убедительные данные о преимуществе ВДХТ над обычной химиотерапией в лечении рецидивов ГО. ВДХТ может использоваться в центрах, имеющих опыт ее применения.

VeIP — винбластин, ифосфамид, цисплатин;

TIP — паклитаксел, ифосфамид, цисплатин;

TCO — паклитаксел, гемцитабин, оксалиплатин;

SemOx — гемцитабин, оксалиплатин;

ВДХТ — высокодозная химиотерапия.

Рисунок 11. Лечение рецидивов герминогенных опухолей.

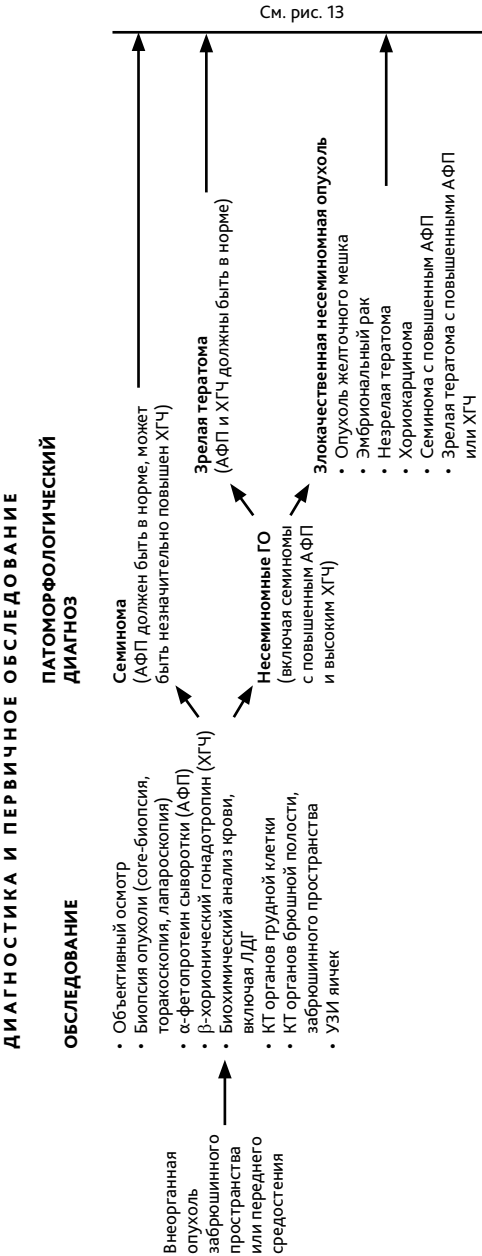


Рисунок 12. Внегонадные герминогенные опухоли.

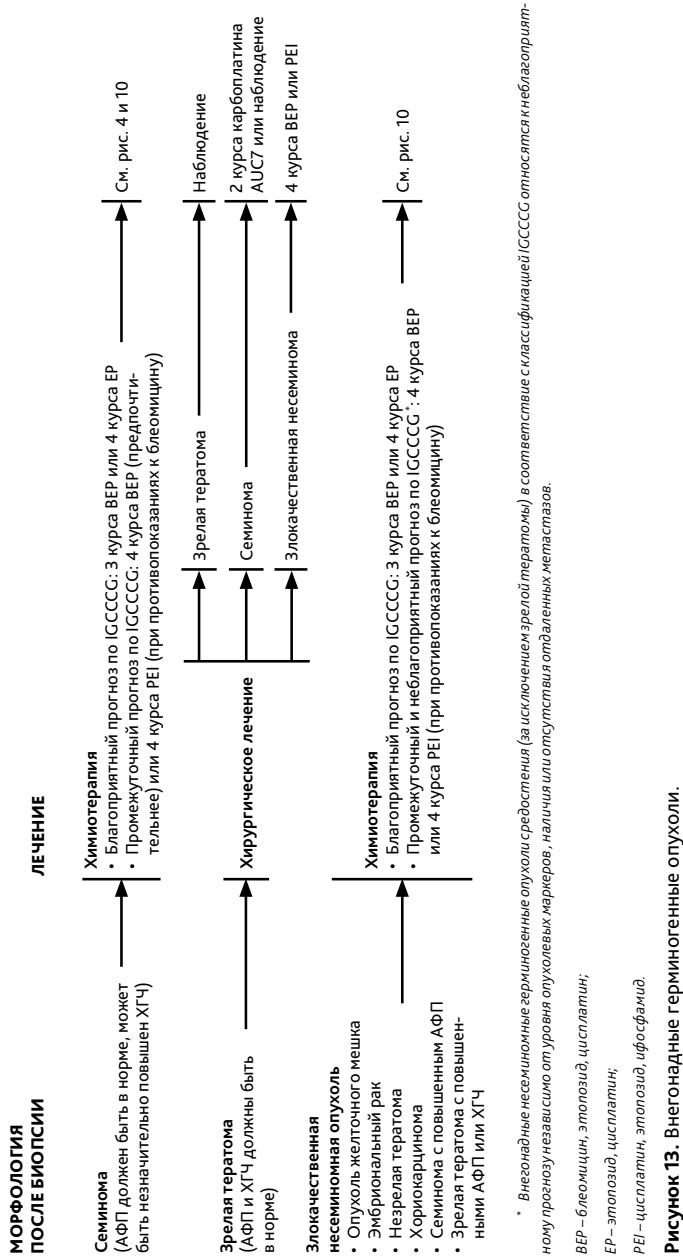


Рисунок 13. Внегонадные герминогенные опухоли.

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-35

Цитирование: Барболина Т.Д., Бычков М.Б., Аллахвердиев А.К., Борисова Т.Н., Владимиров Л.Ю., Герасимов С.С. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению опухолей вилочковой железы (тимомы и рака тимуса). Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11). 35

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ОПУХОЛЕЙ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ТИМОМЫ И РАКА ТИМУСА)

Коллектив авторов: Барболина Т.Д., Бычков М.Б., Аллахвердиев А.К., Борисова Т.Н., Владимиров Л.Ю., Герасимов С.С., Деньгина Н.В., Козлов Н.А., Лактионов К.К., Левченко Е.В., Малютин Д.В., Пикин О.В.

Ключевые слова: тимома, рак тимуса, тимическая карцинома, опухоли средостения, опухоли вилочковой железы, факторы прогноза.

Опухоль вилочковой железы — редкое заболевание, которое относится к опухолям средостения. Частота новообразований средостения в структуре онкологических заболеваний составляет не более 1%. Около 50% первичных опухолей переднего средостения являются тимомы. Это группа органоспецифичных эпителиальных опухолей вилочковой железы, обладающих сходным гистологическим строением, ИГХ профилем и варибельной степенью злокачественности.

Опухоли тимуса подразделяются на 3 подгруппы: тимомы, тимические карциномы (син. — рак тимуса), нейроэндокринные новообразования. Заболеваемость тимомы составляет 1,5 случая на 1 млн. человек, а раком тимуса еще ниже. Тимомы чаще возникают в диапазоне от 40 до 70 лет и крайне редко — в детском и подростковом возрасте. Одинаково часто заболевают мужчины и женщины. Этиология неизвестна. Клиническая картина неспецифична. У некоторых пациентов болезнь протекает бессимптомно, и обнаружение опухоли средостения является случайной рентгенологической находкой. Симптомы болезни и прогноз зависят от размеров первичной опухоли, наличия паранеопластических симптомов, морфологического типа, степени вовлеченности окружающих органов и структур и наличия или отсутствия отдаленных метастазов. Болезнь может проявляться такими симптомами как: кашель, одышка, боли в грудной клетке, дисфагия, проявления медиастинального компрессионного синдрома (чаще — симптомы сдавления верхней полой вены), нарушения сердечного ритма. Приблизительно от 30 до 50% пациентов с тимомы имеют симптомы миастении гравис, которая проявляется в виде птоза, диплопии, мышечной слабости, дисфагии, афонии или тяжелого миастенического криза с развитием генерализованного тетрапареза и резко нарастающей слабости дыхательных мышц.

1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Для стадирования наиболее широко используется классификация Masaoka–Koga, которая подходит как для тимом, так и для рака тимуса. Современная TNM система стадирования тимом и рака тимуса основана на объединенных данных Международной группы по изучению опухолей вилочковой железы (ITMIG — International Thymic Malignancy Interest Group) и Международной ассоциации по изучению рака легкого (IASLC — International Association for the study Lung Cancer). В клинической практике возможно использование обеих классификаций (табл. 1, 2, 3).

Таблица 1. Определение категорий TNM при тимомах и раке тимуса (8-е издание AJCC, 2018 г.)

Первичная опухоль ¹	
Tx	Первичная опухоль не может быть оценена
T0	Первичная опухоль не определяется
T1	Опухоль не вышла за пределы вилочковой железы или распространяется на медиастинальную клетчатку; может вовлекать медиастинальную плевру
T1a	Медиастинальная плевра не вовлечена
T1b	Медиастинальная плевра поражена
T2	Опухоль врастает в перикард (либо частично, либо на всю толщину)
T3	Опухоль вовлекает легкое, брахиоцефальную вену, верхнюю полую вену, диафрагмальный нерв, грудную клетку или распространяется экстраперикардially на легочную артерию или вену
T4	Опухоль вовлекает аорту, интраперикардially легочную артерию, миокард, трахею, пищевод
Регионарные лимфатические узлы	
Nx	Региональные лимфатические узлы не могут быть оценены
N0	Нет метастазов в региональных лимфатических узлах
N1	Наличие метастазов в передних (претимических) лимфатических узлах
N2	Наличие метастазов в глубоких лимфатических узлах грудной клетки и шейных лимфатических узлах
Отдаленные метастазы	
M0	Нет отдаленных метастазов
M1	Есть отдаленные метастазы
M1a	Изолированное поражение плевры или перикарда
M1b	Внутриparenхиматозные узлы в легком и отдаленные метастазы (печень, кости, головной мозг)

¹ Уровень инвазии для определения категории T должен быть подтвержден микроскопически.

Таблица 2. Группировка тимом и рака тимуса по стадиям

Стадия	T	N	M
I	T1a, b	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T4	N0	M0
IVA	T любая	N1	M0
	T любая	N0–1	M1a
IV B	T любая	N2	M0–M1a
	T любая	N любая	M1b

Таблица 3. Группировка тимом и рака тимуса по стадиям Masaoka–Koga

Стадия	Критерий	TNM стадия (эквивалент)
I	Микроскопически и макроскопически подтвержденное отсутствие выхода опухоли за капсулу железы	T1N0M0
II	(A) Микроскопическая трансапсулярная инвазия	T2N0M0
	(B) Макроскопическая инвазия в прилежащую жировую ткань без вовлечения медиастинальной плевры и перикарда	T2N0M0
III	(A) Макроскопическая инвазия в соседние органы: перикард, легкое, без инвазии в крупные сосуды	T3N0M0
	(B) Макроскопическая инвазия в соседние органы: перикард, легкое с инвазией в крупные сосуды	T4N0M0
IV	(A) Плевральная или перикардальная диссеминация	T _{любая} N0–1M0–1a
	(B) Отдаленные лимфогенные и гематогенные метастазы	T _{любая} N _{любая} M1b

2. ДИАГНОСТИКА

Для определения тактики лечения необходимо проведение комплексного инструментального обследования с целью точного клинического стадирования болезни.

План обследования больных с тимомой или раком тимуса:

- Сбор анамнеза и физикальный осмотр;
- общий анализ крови (гемоглобин, общее число лейкоцитов, лейкоцитарная формула, тромбоциты);
- биохимический анализ крови (креатинин, мочеви́на, АЛТ, АСТ) и коагулограмма;
- антитела к антиацетилхолиновым рецепторам в сыворотке крови для определения риска развития миастении гравис, даже в случае бессимптомного течения болезни;

- АФП, β -ХГЧ и ЛДГ — для исключения внегонадной герминогенной опухоли средостения;
- КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием;
- УЗИ шейно-надключичных, подключичных лимфатических узлов, органов брюшной полости и забрюшинного пространства для исключения отдаленных метастазов;
- радиоизотопное исследование скелета (при подозрении на поражение костей);
- МРТ грудной клетки с контрастным усилением; выполнение МРТ позволяет дифференцировать сосудистые структуры средостения (в том числе сосудистые аномалии) от опухолевого поражения без применения дополнительных методик;
- ЭКГ и Эхо-КГ — при поражении перикарда, миокарда;
- ФБС даёт возможность выявить прорастание и обструкцию (сдавление, смещение) трахеи и бронхов; при наличии экзофитного компонента необходимо произвести биопсию тканей для морфологической верификации; при отсутствии прорастания стенки трахеи или бронха и при наличии деформаций возможна трансбронхиальная (трахеальная) пункционная биопсия;
- трансторакальная биопсия опухоли средостения;
- видеоторакоскопия проводится при невозможности выполнения и при неэффективности трансторакальной пункции, а также при необходимости исключить лимфому;
- ИГХ и/или ИЦХ исследование;
- ПЭТ-КТ с ФДГ с целью первичного стадирования не рекомендуется, но является дополнительным методом в диагностике поражения плевры и в качестве контроля после проведенного лечения и перед планированием ЛТ;
- МРТ с в/в усилением головного мозга — при подозрении на метастатическое поражение.

Послеоперационное морфологическое заключение имеет фундаментальное значение, так как на этом основывается выбор лечебной тактики. В морфологическом заключении рекомендуется отразить следующие параметры:

- гистологическое строение опухоли;
- размеры опухоли;
- расстояние до проксимального и дистального краёв резекции;
- степень дифференцировки опухоли;
- наличие/отсутствие поражения проксимального края резекции;
- наличие/отсутствие поражения дистального края резекции;
- Наличие/отсутствие лимфоваскулярной, периневральной инвазии.

Существовавшая в предыдущих версиях «тимоматип С» в настоящей классификации ВОЗ 2015 г. переименована в собирательную категорию «Рак тимуса». Гистологическая классификация представлена в табл. 4.

Таблица 4. Классификация ВОЗ опухолей вилочковой железы (2015 г.)

Подтип	Критерий (обязательный)	Критерий (возможный)
Тип А	Веретенноклеточные или овальные клетки, без атипии или опухолевых лимфоцитов, соответствует медуллярному типу	Эпителиальные клетки CD20+
Тип АВ	Смешанный тип, схож с типом А, но отмечаются единичные очаги опухолевых лимфоцитов	Эпителиальные клетки CD20+
Тип В1	Медуллярный тип, напоминает нормальный кортикальный слой тимуса с очагами включения клеток медуллярной дифференциации	Тельца Хассала, периваскулярные пространства
Тип В2	Кортикальный тип, содержит рассеянные опухолевые эпителиальные клетки с везикулярными включениями в ядре	Медуллярные островки, тельца Хассала, периваскулярные пространства
Тип В3	Эпителиальный тип, состоит преимущественно из эпителиальных клеток с умеренно выраженной атипией.	Тельца Хассала, периваскулярные пространства
Карциномы тимуса	Рак тимуса: • плоскоклеточный рак; • базалиоидный рак; • мукоэпидермоидный рак; • лимфоэпителиомоподобный рак; • саркоматоидный рак (карциносаркома); • светлоклеточный рак; • аденокарцинома; • папиллярная аденокарцинома; • карцинома с транслокацией t (15,19)–NUT (син.– рак срединной линии); • недифференцированный рак	Плеоморфные эпителиальные клетки, актин, кератин
Микронодулярная тимома	Микронодулярная тимома с лимфоидной стромой	Лимфоидные фолликулы, моноклональные В-клетки и/или плазматические клетки
Метапластическая тимома	Бифазная опухоль, состоящая из эпителиальных и веретенообразных клеток; отсутствуют Т-клетки	Плейоморфизм эпителиальных клеток, актин-, кератин- или ЕМА-позитивные клетки
Нейроэндокринные неоплазии	• Высокодифференцированный нейроэндокринный рак (карциноидные опухоли: типичный карциноид, атипический карциноид; • низкодифференцированный нейроэндокринный рак: крупноклеточный нейроэндокринный рак, мелкоклеточный нейроэндокринный рак	См. соответствующий раздел клинических рекомендаций

3. ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Пятилетняя выживаемость у пациентов с тимомами достигается в 90% случаев, однако этот показатель при раке тимуса не превышает 55%. К числу прогностических факторов относят гистологический тип, радикальность операции, стадию болезни, ответ на лече-

ние, общесоматический статус по шкале ECOG. В случае радикальной операции при I–II стадиях 10-летняя общая выживаемость составляет 90% и 70% соответственно.

4. ЛЕЧЕНИЕ

4.1. I–II стадии (резектабельные) и местнораспространенная стадия IIIa

4.1.1. Хирургическое лечение

Абсолютным показанием к хирургическому лечению является I стадия. При II и более стадиях тактика лечения каждого пациента должна обсуждаться на междисциплинарном консилиуме.

Гистологическая верификация опухоли до хирургического лечения не является обязательной, если по клинико-рентгенологическим данным опухоль абсолютно резектабельна и имеется миастения гравис.

Рекомендована дооперационная или интраоперационная (в случае выбора малоинвазивной методики оперирования) морфологическая диагностика для исключения лимфомы с поражением лимфатических узлов переднего средостения или тимуса. До начала хирургического лечения пациенты должны быть обследованы на предмет возможных симптомов миастении гравис с их медикаментозным контролем. Цель хирургического лечения — удаление опухолевой массы вместе с вилочковой железой. Может потребоваться резекция близлежащих структур: перикарда, плевры, легкого, диафрагмального нерва, крупных магистральных сосудов. Во время тимэктомии необходима ревизия плевры. Радикальная операция должна включать удаление опухоли с обязательным удалением окружающей клетчатки с лимфатическими узлами. В случае сомнений в отношении R0 необходима маркировка краев резекции хирургическими клипсами для последующей возможной ЛТ.

Минимально инвазивная торакоскопическая операция менее травматична, но не рекомендуется широко в рутинной практике. Однако она может использоваться при I–II стадиях в крупных многопрофильных центрах опытным хирургом (при неинвазивной тимоме). При местнораспространенном опухолевом процессе оптимальным доступом является полная продольная стернотомия, которая может быть дополнена торакотомией. Торакотомный доступ не позволяет выполнить радикальное удаление опухоли, характеризуется высокой частотой местных рецидивов, поэтому не рекомендуется.

Алгоритм диагностики и лечения ранних стадий опухолей вилочковой железы представлен на рис. 1.

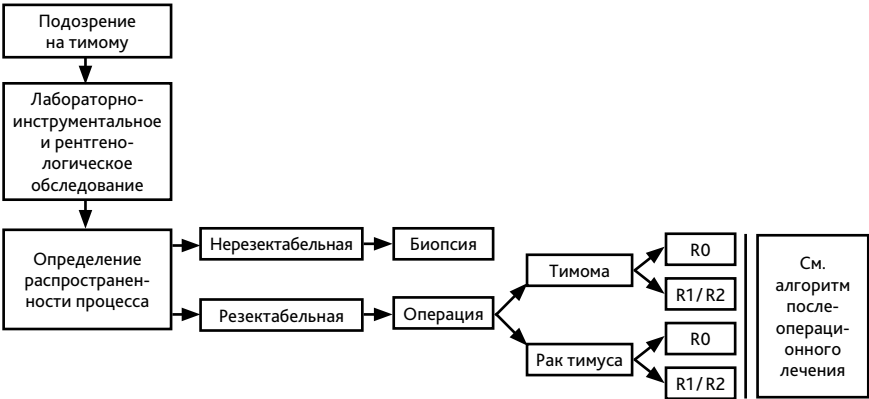


Рисунок 1. Алгоритм диагностики и лечения ранних стадий опухолей вилочковой железы.

4.1.2. Послеоперационное лечение

Решение вопроса о послеоперационном лечении зависит от радикальности операции, гистологического типа опухоли и стадии заболевания. Адъювантно используют ЛТ, ХТ или их сочетание.

При I стадии, IIA (типах A, AB, B1, B2) и IIB (типах A, AB, B1) стадиях после операции R0 адъювантное лечение не рекомендуется. В случае IIA стадии типа B3 и при IIB стадии типов B2–B3 возможно обсуждение адъювантной ЛТ на консилиуме.

Адъювантную химиотерапию можно рассматривать на междисциплинарном консилиуме после радикальной операции при II/III/IVa стадиях тимической карциномы, особенно если не проводилась индукционная ХТ.

При неполных резекциях в послеоперационном периоде рекомендована адъювантная ЛТ. Используется 3D-конформная ЛТ, IMRT, VMAT с ограничением доз на критические органы. В объем облучения включается область исходного распространения опухоли, переднее, верхнее и среднее средостение. Профилактическое облучение регионарных лимфоузлов (медиастинальные и надключичные лимфоузлы с двух сторон), медиастинальной и костальной плевры не рекомендуется.

ЛТ должна быть начата не позднее 3 мес. после операции. В иных случаях целесообразность ее применения необходимо обсуждать на консилиуме. Алгоритм послеоперационного лечения представлен на рис. 2.

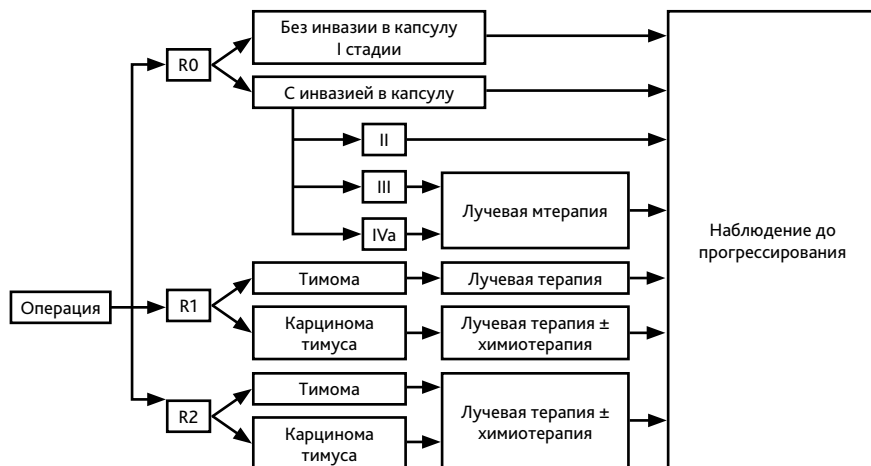


Рисунок 2. Алгоритм послеоперационного лечения опухолей вилочковой железы.

4.1.3. Комбинированное лечение

Предоперационная ХТ может проводиться у пациентов с потенциально резектабельной опухолью в случае инвазии в органы средостения при IIIa–IIIb стадиях (например, при T3–T4). При достижении резектабельности тактика лечения вновь должна быть обсуждена на междисциплинарном консилиуме для планирования оперативного вмешательства и последующей ЛТ. В среднем проводится 2–4 курса до операции с оценкой эффективности лечения по критериям RECIST 1.1.

Послеоперационная последовательная ХЛТ (этопозид +цисплатин с ЛТ СОД -60 Гр) может быть использована при резекции R2 как при тимоме, так и при раке тимуса.

4.2. III–IVa стадии или рецидив заболевания

Несмотря на местнораспространенный опухолевый процесс при III–IVa стадиях, в случае рецидива, который встречается в 10–15% случаев, или при прогрессировании заболевания, целесообразно вновь оценить возможности хирургического лечения. Тактика ведения зависит от характера ранее проведенного лечения и зон метастазирования. Следует помнить, что ранее проведенная ЛТ органов средостения повышает риск развития кардиотоксичности ХТ. Алгоритм лечения данной категории пациентов представлен на рис. 3.

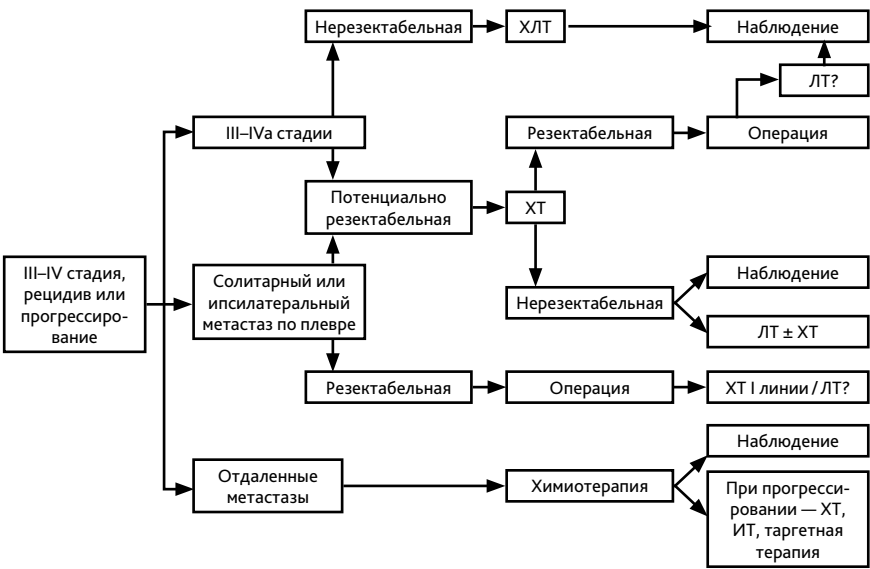


Рисунок 3. Алгоритм лечения опухолей вилочковой железы III–IVa стадий, рецидива и прогрессирования.

4.2.1. Лучевая терапия

Объем лучевого воздействия на здоровые ткани должен быть минимальным. Предпочтительно 3-D или 4-D планирование с регуляцией по дыханию. Для адъювантного облучения крайне желательно использовать совмещение полученных изображений с границами опухоли до операции. СОД в случае полной резекции тимомы составляет 50 Гр; при неполных резекциях (R1, R2) — СОД 54 Гр. В случае неполной резекции рака тимуса целесообразна СОД 60 Гр в виде буста на область высокого риска локального рецидива. Технология IMRT обеспечивает лучшее распределение дозы на критические органы. Доза и кратность фракций облучения зависят от цели, объема ранее проведенного оперативного лечения и радикальности операции. Рекомендуемые дозы лучевой терапии указаны в табл. 5.

Таблица 5. Рекомендуемые дозы ЛТ при тимоме и раке тимуса

Назначение	СОД	РОД	Длительность лечения
После операции			
Резекция R0	45–50 Гр	2 Гр	Ежедневно 5 дней в неделю
Микроскопически позитивный край резекции R1	54 Гр	2 Гр	Ежедневно 5 дней в неделю
R2 резекция или ЛТ с радикальной целью	60–70 Гр	1,8 Гр	Ежедневно 5 дней в неделю
Карцинома тимуса	> 60 Гр	2 Гр	Ежедневно 5 дней в неделю

Назначение	СОД	РОД	Длительность лечения
При диссеминированной тимоме			
С паллиативной целью для купирования симптомов	8 Гр	8 Гр	Однократно
	20 Гр	4 Гр	5 сеансов
	30 Гр	3 Гр	10 сеансов

4.3. IVb стадия

4.3.1. Химиотерапия

Системное лекарственное лечение пациентов с диссеминированной опухолью носит паллиативный характер. Для них ХТ является единственной опцией. К сожалению, карцинома тимуса плохо поддается ХТ.

При тимоме IVb стадии в случае ответа на лечение и появления признаков резектабельности опухоли вновь необходимо обсуждать вопросы хирургического и постоперационного лучевого лечения.

Предпочтительными являются цисплатин-содержащие режимы. Эффективность 1 линии составляет не более 35%, а II линии — от 4% до 21%.

Выбор II и последующих линий зависит от эффективности предшествующего лечения и времени до прогрессирования. При ремиссии ≥ 6 мес. возможно повторное назначение режима I линии.

Основные и альтернативные режимы лекарственного лечения представлены в табл. 4.

Таблица 4. Режимы химиотерапии, рекомендуемые при опухолях вилочковой железы

Тимома	Рак тимуса
Режимы I линии	
CAР¹ Цисплатин 50 мг/м ² в/в в 1-й день Доксорубицин 50 мг/м ² в/в в 1-й день Циклофосфамид 500 мг/м ² в/в в 1-й день Цикл каждый 21 день	ТС¹ Паклитаксел 200 мг/м ² в/в в 1-й день Карбоплатин AUC 5–6 в/в в 1-й день Цикл каждый 21 день
ADOC Доксорубицин 40 мг/м ² в/в в 1-й день Цисплатин 50 мг/м ² в/в в 1-й день Винкристин 0,6 мг/м ² в/в в 3-й день Циклофосфамид 700 мг/м ² в/в в 4-й день Цикл каждые 21–28 дней	
EP Этопозид 120 мг/м ² в/в в 1–3-й дни Цисплатин 60 мг/м ² в/в в 1-й день Цикл каждый 21 день	

Тимома	Рак тимуса
САР+ преднизолон Цисплатин 30 мг/м ² в/в в 1–3-й день Доксорубицин 20 мг/м ² в/в в 1–3-й день Циклофосфамид 500 мг/м ² в/в в 1-й день Преднизолон 100 мг в день внутрь в 1–5-й дни Цикл каждый 21 день	
Режимы II линии и последующих линий	
ЕР Этопозид 120 мг/м ² в/в в 1–3-й дни Цисплатин 60 мг/м ² в/в в 1-й день Цикл каждые 21 день (возможен назначение этопозиды в монорежиме)	ТС¹ Паклитаксел 200 мг/м ² в/в в 1-й день Карбоплатин АUC 5–6 в/в в 1-й день Цикл каждый 21 день (если этот режим ранее не применялся или период ремиссии более 6 мес.)
GEM-CAP Гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни Капецитабин 650 мг/м ² внутрь в 1–14-й дни Цикл каждый 21 день (возможно использование гемцитабина в монорежиме)	GEM-CAP Гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни Капецитабин 650 мг/м ² внутрь в 1–14-й дни Цикл каждый 21 день (возможно использование гемцитабина в монорежиме)
ПЕМЕТРЕКСЕД Пеметрексед 500 мг/м ² в/в в 1-й день Цикл каждый 21 день	ПЕМЕТРЕКСЕД Пеметрексед 500 мг/м ² в/в в 1-й день Цикл каждый 21 день
МЕЙО 5-фторурацил 425 мг/м ² в/в стр. в 1–5 дни Лейковорин 20 мг/м ² в/в стр. в 1–5 дни Цикл каждые 28 дней	МЕЙО 5-фторурацил 425 мг/м ² в/в стр. в 1–5 дни Лейковорин 20 мг/м ² в/в стр. в 1–5 дни Цикл каждые 28 дней
ОКТРЕОТИД ± преднизолон² Начиная с октреотида короткого действия по 100 мкг 3 р/сут. п/к, 14 дней Далее пролонгированная форма по 20–30 мг в/м каждые 28 дней При комбинации: октреотид 0,5 мг п/к 3 раза в день ежедневно+преднизолон 0,6 мг/кг внутрь 4 раза в день.	ОКТРЕОТИД ± преднизолон² Начиная с октреотида короткого действия по 100 мкг 3 р/сут. п/к, 14 дней Далее пролонгированная форма по 20–30 мг в/м каждые 28 дней При комбинации: октреотид 0,5 мг п/к 3 раза в день ежедневно преднизолон 0,6 мг/кг внутрь 4 раза в день.
ПАКЛИТАКСЕЛ Паклитаксел 200 мг/м ² в/в в 1-й день Цикл каждый 21 день	ПАКЛИТАКСЕЛ Паклитаксел 200 мг/м ² в/в в 1-й день Цикл каждый 21 день
CODE Цисплатин 25 мг/м ² в/в в 1-й день Цикл каждые 7 дней Винкристин 1 мг/м ² в/в в 1-й день Доксорубицин 40 мг/м ² в/в в 1-й день Этопозид 80 мг/м ² в/в в 1–3-й дни Цикл каждые 14 дней	

¹ Предпочтительный режим.

² При непереносимости или противопоказаниях к ХТ, для пациентов с октреоскан-позитивной тимомой.

5. ТАРГЕТНАЯ И ИММУНОТЕРАПИЯ

Обнаружение повышенной концентрации в плазме VEGF, FGF, мембранной гиперэкспрессии в опухоли PDGF и мутации c-KIT (экзон 9–17) послужило поводом для изучения таргетных препаратов. Мутация в гене c-KIT встречается не более, чем в 10% случаев при раке тимуса, а при тимоме отсутствует.

Новый иммунный препарат пембролизумаб показал свою эффективность во II линии терапии у пациентов с карциномой тимуса с частотой объективных эффектов 22,5%, но данный вид лечения ассоциировался с высоким риском развития аутоиммунных осложнений (15%). Аутоиммунный миокардит 3–4 ст. встречался в 5–9% случаев. При тимоме пембролизумаб не рекомендуется.

Сунитиниб назначается независимо от c-KIT мутации во II линии терапии рака тимуса и не показан при тимоме. Частота объективных ответов составляет 26%, а контроль роста опухоли 41%. Наиболее серьезным нежелательным явлением при применении сунитиниба является кардиомиопатия 3 степени у 8% пациентов.

Эверолимус может использоваться как при рефрактерной тимоме, так и при раке тимуса с частотой объективных эффектов 11% и контролем роста опухоли в 88% случаев. Следует помнить, что основным серьезным осложнением терапии эверолимусом является развитие пневмонитов 4 степени у 5% пациентов.

Назначение таргетной и иммунотерапии возможно только по решению врачебной комиссии. Режимы иммунной и таргетной терапии представлены в табл. 6.

Таблица 6. Режимы таргетной и иммунотерапии при тимоме и раке тимуса¹

Тимомы	Рак тимуса
Эверолимус 10 мг внутрь ежедневно	Эверолимус 10 мг внутрь ежедневно
	Пембролизумаб 200 мг в/в в 1-й день Цикл каждый 21 день Максимально до 2-х лет
	Сунитиниб 50 мг/сут. внутрь ежедневно 4 недели с 2-х недельным перерывом Максимальная доза–87,5 мг/сут. Минимальная доза–25 мг/сут.

¹ В показаниях для назначения иммунных и таргетных препаратов тимоме и рак тимуса отсутствуют.

6. НАБЛЮДЕНИЕ

После завершения лечения динамическое наблюдение проводится каждые 6 мес. в течение первых 2 лет, далее — 1 раз в год до продолжительности 5 лет при раке тимуса и 10 лет — при тимоме. Обязательными диагностическими процедурами являются КТ органов грудной клетки с контрастированием, УЗИ шейно-надключичных зон, органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза.

ПЕРЕЧЕНЬ ЖИЗНЕННО НЕОБХОДИМЫХ ВАЖНЕЙШИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ НА 2021 ГОД

Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты (ЖНВЛП) — перечень лекарственных препаратов, утверждаемый Правительством Российской Федерации в целях государственного регулирования цен на лекарственные средства.

Перечень ЖНВЛП содержит список лекарственных средств под международными непатентованными наименованиями и охватывает практически все виды медицинской помощи, предоставляемой гражданам Российской Федерации в рамках государственных гарантий, в частности, скорую медицинскую помощь, стационарную помощь, специализированную амбулаторную и стационарную помощь, а также включает в себя значительный объём лекарственных средств, реализуемых в коммерческом секторе.

Кроме того, перечень ЖНВЛП служит основой для разработки клинических рекомендаций, региональных перечней субъектов Российской Федерации и формулярных перечней лекарственных средств медицинских организаций стационарного типа. Он сформирован с использованием международной Анатомо-терапевтической и химической классификации лекарственных средств — АТХ.

Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения (ЖНВЛП) на 2021 год является приложением № 1 к распоряжению Правительства Российской Федерации от Федерации от 23 ноября 2020 г. № 3073-р, вступившему в силу с 1 января 2021 года.

Перечень ЖНВЛП утверждается ежегодно. В этом году он пополнился за счёт противоопухолевых лекарств: иксабепилон, рамуцирумаб, элутузумат, акситиниб, алектиниб, бозутиниб, осимертиниб, палбоциклиб, венетоклакс, барицитиниб, нетакимаб, сарилумаб.

Код АТХ	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация (АТХ)	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
L	противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы		
L01	противоопухолевые препараты		
L01A	алкилирующие средства		
L01AA	аналоги азотистого иприта	бендамустин	- лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий; - порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий
		ифосфамид	- порошок для приготовления раствора для инфузий; - порошок для приготовления раствора для инъекций
		мелфалан	- лиофилизат для приготовления раствора для внутрисосудистого введения; - таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		хлорамбуцил	таблетки, покрытые оболочкой
		циклофосфамид	- лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения; - порошок для приготовления раствора для внутривенного введения; - порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения; - таблетки, покрытые оболочкой; - таблетки, покрытые сахарной оболочкой
L01AB	алкилсульфонаты	бусульфан	таблетки, покрытые оболочкой
L01AD	производные нитрозоомочевин	кармустин	лиофилизат для приготовления раствора для инфузий
		ломустин	капсулы
L01AX	другие алкилирующие средства	дакарбазин	лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения
		темозоломид	- капсулы; - лиофилизат для приготовления раствора для инфузий
L01B	антиметаболиты		
L01BA	аналоги фолиевой кислоты	метотрексат	- концентрат для приготовления раствора для инфузий; - лиофилизат для приготовления раствора для инфузий; - лиофилизат для приготовления раствора для инъекций; - раствор для инъекций; - таблетки, покрытые оболочкой; - таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		пеметрексед	лиофилизат для приготовления раствора для инфузий
		ралтитрексид	лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

Код АТХ	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация (АТХ)	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
L01BB	аналоги пурина	меркапто-пурин	• таблетки
		неларабин	• раствор для инфузий
		флударабин	• концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения; • лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения; • таблетки, покрытые плёночной оболочкой
L01BC	аналоги пиримидина	азациитидин	• лиофилизат для приготовления суспензии для подкожного введения
		гемцитабин	• лиофилизат для приготовления раствора для инфузий
		капецитабин	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		фторурацил	• концентрат для приготовления раствора для инфузий; • раствор для внутрисосудистого введения; • раствор для внутрисосудистого и внутриполостного введения
		цитарабин	• лиофилизат для приготовления раствора для инъекций; • раствор для инъекций
L01C	алкалоиды растительного происхождения и другие природные вещества		
L01CA	алкалоиды барвинка и их аналоги	винбластин	• лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения
		винкристин	• раствор для внутривенного введения
		винорелбин	• капсулы; • концентрат для приготовления раствора для инфузий
L01CB	производные подофиллотоксина	этопозид	• капсулы; • концентрат для приготовления раствора для инфузий
L01CD	таксаны	доцетаксел	• концентрат для приготовления раствора для инфузий
		кабазитаксел	• концентрат для приготовления раствора для инфузий
		паклитаксел	• концентрат для приготовления раствора для инфузий; • лиофилизат для приготовления раствора для инфузий
L01D	противоопухолевые антибиотики и родственные соединения		
L01DB	антрациклины и родственные соединения	даунорубин	• лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения; • раствор для внутривенного введения

Код АТХ	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация (АТХ)	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
L01DB	<i>антрациклины и родственные соединения</i>	доксорубицин	• концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения; • концентрат для приготовления раствора для внутрисосудистого и внутривузырного введения; • концентрат для приготовления раствора для инфузий; • лиофилизат для приготовления раствора для внутрисосудистого и внутривузырного введения; • раствор для внутрисосудистого и внутривузырного введения
		идарубицин	• капсулы; • лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения; • раствор для внутривенного введения
		митоксантрон	• концентрат для приготовления раствора для инфузий
		эпирубицин	• концентрат для приготовления раствора для внутривенного и внутривузырного введения; • концентрат для приготовления раствора для внутрисосудистого и внутривузырного введения; • лиофилизат для приготовления раствора для внутрисосудистого и внутривузырного введения
L01DC	другие противоопухолевые антибиотики	блеомицин	• лиофилизат для приготовления раствора для инъекций
		иксабепилон	• лиофилизат для приготовления раствора для инфузий
		митомоцин	• лиофилизат для приготовления раствора для инъекций; • порошок для приготовления раствора для инъекций
L01X	другие противоопухолевые препараты		
L01XA	препараты платины	карбоплатин	• концентрат для приготовления раствора для инфузий; • лиофилизат для приготовления раствора для инфузий
		оксалиплатин	• концентрат для приготовления раствора для инфузий; • лиофилизат для приготовления раствора для инфузий;
		цисплатин	• концентрат для приготовления раствора для инфузий; • концентрат для приготовления раствора для инфузий и внутривушинного введения; • раствор для инъекций
L01XB	метилгидразины	прокарбазин	• капсулы
L01XC	моноклональные антитела	авелумаб	• концентрат для приготовления раствора для инфузий
		атезолизумаб	• концентрат для приготовления раствора для инфузий
		бевацизумаб	• концентрат для приготовления раствора для инфузий
		блинатуломаб	• порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий
		брентуксимаб ведотин	• лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Код АТХ	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация (АТХ)	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
L01XC	моноклональные антитела	даратумумаб	• концентрат для приготовления раствора для инфузий
		дурвалумаб	• концентрат для приготовления раствора для инфузий
		ипилимумаб	• концентрат для приготовления раствора для инфузий
		ниволумаб	• концентрат для приготовления раствора для инфузий
		обинутузумаб	• концентрат для приготовления раствора для инфузий
		панитумаб	• концентрат для приготовления раствора для инфузий
		пембролизумаб	• концентрат для приготовления раствора для инфузий
		пертузумаб	• концентрат для приготовления раствора для инфузий
		проголимаб	• концентрат для приготовления раствора для инфузий
		рамуцирумаб	• концентрат для приготовления раствора для инфузий
		ритуксимаб	• концентрат для приготовления раствора для инфузий; • раствор для подкожного введения
		трастузумаб	• лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий; • лиофилизат для приготовления раствора для инфузий; • раствор для подкожного введения
		трастузумаб эмтанзин	• лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий
L01XE	ингибиторы протеинкиназы	цетуксимаб	• раствор для инфузий
		элотузумаб	• лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий
		абемациклиб	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		акситиниб	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		алектиниб	• капсулы
		афатиниб	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		бозутиниб	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		вандетаниб	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		вемурафениб	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		гефитиниб	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		дабрафениб	• капсулы
		дазатиниб	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		ибрутиниб	• капсулы
		иматиниб	• капсулы; • таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		кобиметиниб	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Код АТХ	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация (АТХ)	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
L01XE	ингибиторы протестиназы	кризотиниб	• капсулы
		лапатиниб	• таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		ленватиниб	• капсулы
		мидостаурин	• капсулы
		нилотиниб	• капсулы
		нинтеданиб	• капсулы мягкие
		осимертиниб	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		пазопаниб	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		палбоциклиб	• капсулы
		регорафениб	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		рибоциклиб	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		руксолитиниб	• таблетки
		сорафениб	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		сунитиниб	• капсулы
		траметиниб	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой
L01XX	прочие противоопухолевые препараты	аспарагиназа	• лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения
		афлиберцент	• концентрат для приготовления раствора для инфузий; • раствор для внутривенного введения
		бортезомиб	• лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения; • лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и подкожного введения; • лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения
		венетоклакс	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		висмодегиб	• капсулы
		гидроксикарбамид	• капсулы
		иксазомиб	• капсулы
		иринотекан	• концентрат для приготовления раствора для инфузий
		карфилзомиб	• лиофилизат для приготовления раствора для инфузий
		митотан	• таблетки
		олапариб	• таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Код АТХ	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация (АТХ)	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
L01XX	прочие противоопухолевые препараты	третиноин	• капсулы
		фактор некроза опухоли альфа-1 (тимозин рекомбинантный)	• лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения
		эрибулин	• раствор для внутривенного введения
L02	противоопухолевые гормональные препараты		
L02A	гормоны и родственные соединения		
L02AB	гестагены	медроксипрогестерон	• суспензия для внутримышечного введения; • таблетки
L02AE	аналоги гонадотропин-рилизинг гормона	бусерелин	• лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия
		гозерелин	• капсула для подкожного введения пролонгированного действия
		лейпрорелин	• лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения; • лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного и подкожного введения пролонгированного действия; • лиофилизат для приготовления суспензии для подкожного введения пролонгированного действия
		трипторелин	• лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения; • лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия; • лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением; • лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного и подкожного введения пролонгированного действия; • раствор для подкожного введения
L02B	антагонисты гормонов и родственные соединения		
L02BA	антиэстрогены	тамоксифен	• таблетки; • таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		фулвестрант	• раствор для внутримышечного введения

Код АТХ	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация (АТХ)	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
L02BB	антиандрогены	апалутамид	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		бикалутамид	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		флутамид	• таблетки; • таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		энзалутамид	• капсулы
L02BG	ингибиторы ароматазы	анастрозол	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой
L02BX	другие антагонисты гормонов и родственные соединения	абиратерон	• таблетки; • таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		дегареликс	• лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения
L03	иммуностимуляторы		
L03A	иммуностимуляторы		
L03AA	колониестимулирующие факторы	филграстим	• раствор для внутривенного и подкожного введения; • раствор для подкожного введения
		эмпэгфилграстим	• раствор для подкожного введения
L03AB	интерфероны	интерферон альфа	• гель для местного и наружного применения; • капли назальные; • лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и подкожного введения; • лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного, субконъюнктивального введения и закапывания в глаз; • лиофилизат для приготовления раствора для интраназального введения; • лиофилизат для приготовления раствора для инъекций; • лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения; • лиофилизат для приготовления суспензии для приёма внутрь; • мазь для наружного и местного применения; • раствор для внутримышечного, субконъюнктивального введения и закапывания в глаз; • раствор для инъекций; • раствор для внутривенного и подкожного введения; • раствор для подкожного введения; • суппозитории ректальные
		интерферон бета-1a	• лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения; • раствор для внутримышечного введения; • раствор для подкожного введения

Код АТХ	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация (АТХ)	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
L03AB	интерфероны	интерферон бета-1b	- лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения; - раствор для подкожного введения
		интерферон гамма	- лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и подкожного введения; - лиофилизат для приготовления раствора для интраназального введения
		пэгинтерферон альфа-2a	раствор для подкожного введения
		пэгинтерферон альфа-2b	лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения
		пэгинтерферон бета-1a	раствор для подкожного введения
		цепэгинтерферон альфа-2b	раствор для подкожного введения
L03AX	другие иммуностимуляторы	азоксимера бромид	- лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения; - суппозитории вагинальные и ректальные; - таблетки
		вакцина для лечения рака мочевого пузыря БЦЖ	лиофилизат для приготовления суспензии для внутривагинального введения
		глатирамера ацетат	раствор для подкожного введения
		глутамил-цистеинил-глицин динатрия	раствор для инъекций
		меглюмина акридонацетат	- раствор для внутривенного и внутримышечного введения; - таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой
		тилорон	- капсулы; - таблетки, покрытые оболочкой; - таблетки, покрытые плёночной оболочкой
L04	иммунодепрессанты		
L04A	иммунодепрессанты		
L04AA	селективные иммунодепрессанты	абатацепт	- лиофилизат для приготовления раствора для инфузий; - лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий; - раствор для подкожного введения

Код АТХ	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация (АТХ)	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
L04AA	селективные иммуно-депрессанты	алемтузумаб	• концентрат для приготовления раствора для инфузий
		апремиласт	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		барицитиниб	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		белимуаб	• лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий
		ведолизумаб	• лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий
		иммуно-глобулин антицитотоксический	• концентрат для приготовления раствора для инфузий; • лиофилизат для приготовления раствора для инфузий
		лефлуномид	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		микофенолата мофетил	• капсулы; • таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		микофеноловая кислота	• таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой; • таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой
		натализумаб	• концентрат для приготовления раствора для инфузий
		окрелизумаб	• концентрат для приготовления раствора для инфузий
		терифлуномид	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		тофациитиниб	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		упадациитиниб	• таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые плёночной оболочкой
		финголимод	• капсулы
		эверолимус	• таблетки; • таблетки диспергируемые
		экулизумаб	• концентрат для приготовления раствора для инфузий
L04AB	ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа)	адалимуаб	• раствор для подкожного введения
		голимумаб	• раствор для подкожного введения
		инфликсимаб	• лиофилизат для приготовления раствора для инфузий; • лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий
		цертализумаба пэгол	• раствор для подкожного введения
		этанерцепт	• лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения; • раствор для подкожного введения

Код АТХ	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация (АТХ)	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
L04AC	ингибиторы интерлейкина	базиликсимаб	• лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения
		гуселькумаб	• раствор для подкожного введения
		иксекизумаб	• раствор для подкожного введения
		канакинумаб	• лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения
		левилимаб	• раствор для подкожного введения
		нетакимаб	• раствор для подкожного введения
		олокизумаб	• раствор для подкожного введения
		сарилумаб	• раствор для подкожного введения
		секукинумаб	• лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения; • раствор для подкожного введения
		тоцилизумаб	• концентрат для приготовления раствора для инфузий; • раствор для подкожного введения
		устекинумаб	• раствор для подкожного введения
L04AD	ингибиторы кальциневрина	такролимус	• капсулы; • капсулы пролонгированного действия; • концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения; • мазь для наружного применения
		циклоспорин	• капсулы; • капсулы мягкие; • концентрат для приготовления раствора для инфузий; • раствор для приёма внутрь
L04AX	другие иммуно-депрессанты	азатиоприн	• таблетки
		диметил-фумарат	• капсулы кишечнорастворимые
		леналидомид	• капсулы
		пирфенидон	• капсулы

МЕЖДУНАРОДНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ БОЛЕЗНЕЙ МКБ-10

МКБ-10 — международная классификация болезней Десятого пересмотра. Представляет собой нормативный документ с общепринятой статистической классификацией медицинских диагнозов, которая используется в здравоохранении для унификации методических подходов и международной сопоставимости материалов. Разработана Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). Под словами «Десятого пересмотра» понимается 10-я версия (10-я редакция) документа с момента его создания (1893 г.). В настоящий момент МКБ 10-ого пересмотра является действующей, она принята в 1990 году в Женеве Всемирной Ассамблеей Здравоохранения, переведена на 43 языка и используется в 117 странах.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ (C00–C97)

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ГУБЫ, ПОЛОСТИ РТА И ГЛОТКИ (C00–C14)

C00 Злокачественное новообразование губы

Исключено: кожи губы (C43.0, C44.0)

- C00.0** Наружной поверхности верхней губы
- C00.1** Наружной поверхности нижней губы
- C00.2** Наружной поверхности губы неуточненной
- C00.3** Внутренней поверхности верхней губы
- C00.4** Внутренней поверхности нижней губы
- C00.5** Внутренней поверхности губы неуточненной
- C00.6** Спайки губы
- C00.8** Поражение, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций губы
- C00.9** Губы неуточненной части

C01 Злокачественное новообразование основания языка

C02 Злокачественное новообразование других и неуточненных частей языка

- C02.0** Спинки языка

Исключено: верхней поверхности основания языка (C01)

- C02.1** Боковой поверхности языка
- C02.2** Нижней поверхности языка
- C02.3** Передних 2/3 языка неуточненной части
- C02.4** Язычной миндалины

Исключено: миндалины БДУ (C09.9)

- C02.8** Поражение языка, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
- C02.9** Языка неуточненной части

C03 Злокачественное новообразование десны

Включено: слизистой оболочки альвеолярной поверхности (зребя) gingiva

Исключено: злокачественные одонтогенные новообразования (C41.0-C41.1)

C03.0 Десны верхней челюсти

C03.1 Десны нижней челюсти

C03.9 Десны неуточненной

C04 Злокачественное новообразование дна полости рта

C04.0 Передней части дна полости рта

C04.1 Боковой части дна полости рта

C04.8 Поражение дна полости рта, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

C04.9 Дна полости рта неуточненное

C05 Злокачественное новообразование нёба

C05.0 Твёрдого нёба

C05.1 Мягкого нёба

Исключено: носоглоточной поверхности мягкого нёба (C11.3)

C05.2 Язычка

C05.8 Поражение нёба, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

C05.9 Нёба неуточненное

C06 Злокачественное новообразование других и неуточненных отделов рта

C06.0 Слизистой оболочки щеки

C06.1 Преддверия рта

C06.2 Ретромолярной области

C06.8 Поражение рта, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

C06.9 Рта неуточненное

C07 Злокачественное новообразование околоушной слюнной железы**C08 Злокачественное новообразование других и неуточненных больших слюнных желез**

Исключено: злокачественные новообразования малых слюнных желез БДУ (C06.9), злокачественные новообразования уточнённых малых слюнных желез, которые классифицируются в соответствии с их анатомической локализацией околоушной слюнной железы (C07)

C08.0 Поднижнечелюстной железы

C08.1 Подъязычной железы

C08.8 Поражение больших слюнных желез, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

C08.9 Большой слюнной железы неуточненной

C09 Злокачественное новообразование миндалины

*Исключено: глоточной миндалины (C11.1)
язычной миндалины (C02.4)*

C09.0 Миндаликовой ямочки

C09.1 Дужки нёбной миндалины (передней) (задней)

C09.8 Поражение миндалины, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

C09.9 Миндалины неуточненной

C10 Злокачественное новообразование ротоглотки

Исключено: миндалины (C09.-)

C10.0 Ямки надгортанника

C10.1 Передней поверхности надгортанника

Исключено: надгортанника (участка над подъязычной костью) БДУ (C32.1)

C10.2 Боковой стенки ротоглотки

C10.3 Задней стенки ротоглотки

C10.4 Жаберных щелей

C10.8 Поражение ротоглотки, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

C10.9 Ротоглотки неуточненное

C11 Злокачественное новообразование носоглотки

C11.0 Верхней стенки носоглотки

C11.1 Задней стенки носоглотки

C11.2 Боковой стенки носоглотки

C11.3 Передней стенки носоглотки

C11.8 Поражение носоглотки, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

C11.9 Носоглотки неуточненное

C12 Злокачественное новообразование грушевидного синуса**C13 Злокачественное новообразование нижней части глотки**

Исключено: грушевидного синуса (C12)

C13.0 Запестневидной области

C13.1 Черпалонадгортанной складки нижней части глотки

Исключено: черпалонадгортанной складки гортанной части (C32.1)

C13.2 Задней стенки нижней части глотки

C13.8 Поражение нижней части глотки, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

C13.9 Нижней части глотки неуточненное

C14 Злокачественное новообразование других и неточно обозначенных локализаций губы, полости рта и глотки

Исключено: *полости рта БДУ (C06.9)*

- C14.0** Глотки неуточненное
- C14.2** Глоточного кольца Вальдейера
- C14.8** Поражение губы, полости рта и глотки, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ (C15–C26)**C15 Злокачественное новообразование пищевода**

Примечание: *предлагаются две альтернативные субклассификации:*
.0-.2 по анатомическому описанию
.3-.5 по третям органа

- 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** Пищевода неуточненное

C16 Злокачественное новообразование желудка

- C16.0** Кардии
- C16.1** Дна желудка
- C16.2** Тела желудка
- C16.3** Преддверия привратника
- C16.4** Привратника
- C16.5** Малой кривизны желудка неуточненной части
- C16.6** Большой кривизны желудка неуточненной части
- C16.8** Поражение желудка, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
- C16.9** Желудка неуточненной локализации

C17 Злокачественное новообразование тонкого кишечника

- C17.0** Двенадцатиперстной кишки
- C17.1** Тощей кишки
- C17.2** Подвздошной кишки

Исключено: *илеоцекального клапана (C18.0)*

- C17.3** Дивертикула Меккеля

- C17.8** Поражение тонкого кишечника, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
- C17.9** Тонкого кишечника неуточненной локализации
- C18 Злокачественное новообразование ободочной кишки**
- C18.0** Слепой кишки
- C18.1** Червеобразного отростка [аппендикса]
- C18.2** Восходящей ободочной кишки
- C18.3** Печёночного изгиба
- C18.4** Поперечной ободочной кишки
- C18.5** Селезёночного изгиба
- C18.6** Нисходящей ободочной кишки
- C18.7** Сигмовидной кишки
- Исключено: ректосигмоидного соединения (C19)*
- C18.8** Поражение ободочной кишки, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
- C18.9** Ободочной кишки неуточненной локализации
- C19 Злокачественное новообразование ректосигмоидного соединения**
- C20 Злокачественное новообразование прямой кишки**
- C21 Злокачественное новообразование заднего прохода [ануса] и анального канала**
- C21.0** Заднего прохода неуточненной локализации
- Исключено: анального отдела:*
- кожи (C43.5, C44.5)
 - края (C43.5, C44.5)
 - кожи перианальной области (C43.5, C44.5)
- C21.1** Анального канала
- C21.2** Клоакогенной зоны
- C21.8** Поражение прямой кишки, заднего прохода [ануса] и анального канала, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
- C22 Злокачественное новообразование печени и внутрипеченочных желчных протоков**
- Исключено: вторичное злокачественное новообразование печени (C78.7) желчных путей БДУ (C24.9)*
- C22.0** Печеночноклеточный рак
- C22.1** Рак внутрипеченочного желчного протока
- C22.2** Гепатобластома
- C22.3** Ангиосаркома печени
- C22.4** Другие саркомы печени
- C22.7** Другие уточнённые раки печени
- C22.9** Злокачественное новообразование печени неуточненное

C23 Злокачественное новообразование желчного пузыря**C24 Злокачественное новообразование других и неуточненных частей желчевыводящих путей**

Исключено: внутриспеченочного желчного протока (C22.1)

C24.0 Внепеченочного желчного протока

C24.1 Ампулы фатерова сосочка

C24.8 Поражение желчных путей, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

C24.9 Желчных путей неуточненное

C25 Злокачественное новообразование поджелудочной железы

C25.0 Головки поджелудочной железы

C25.1 Тела поджелудочной железы

C25.2 Хвоста поджелудочной железы

C25.3 Протока поджелудочной железы

C25.4 Островковых клеток поджелудочной железы

C25.7 Других частей поджелудочной железы

C25.8 Поражение поджелудочной железы, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

C25.9 Поджелудочной железы неуточненное

C26 Злокачественное новообразование других и неточно обозначенных органов пищеварения

Исключено: брюшины и забрюшинного пространства (C48.-)

C26.0 Кишечного тракта неуточненной части

C26.1 Селезёнки

*Исключено: болезнь Ходжкина (C81.-)
неходжкинская лимфома (C82–C85)*

C26.8 Поражение органов пищеварения, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

Исключено: кардиально-пищеводного соединения (C16.0)

C26.9 Неточно обозначенные локализации в пределах пищеварительной системы

**ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ
ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ И ГРУДНОЙ КЛЕТКИ (C30–C39)**

Включено: среднего уха

Исключено: мезотелиома (C45.-)

**C30 Злокачественное новообразование полости носа
и среднего уха**

C30.0 Полости носа

Исключено: заднего края носовой перегородки и хоан (C11.3)
кожи носа (C43.3, C44.3)
костей носа (C41.0)
носа БДУ (C76.0)
обонятельной луковицы (C72.2)

C30.1 Среднего уха

Исключено: кожи (наружного) уха (C43.2, C44.2)
костей уха (прохода) (C41.0)
слухового прохода (наружного) (C43.2, C44.2)
хряща уха (C49.0)

C31 Злокачественное новообразование придаточных пазух**C31.0** Верхнечелюстной пазухи**C31.1** Решётчатой пазухи**C31.2** Лобной пазухи**C31.3** Клиновидной пазухи**C31.8** Поражение придаточных пазух, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций**C31.9** Придаточной пазухи неуточненное**C32** Злокачественное новообразование гортани**C32.0** Собственно голосового аппарата**C32.1** Над собственно голосовым аппаратом

Исключено: передней поверхности надгортанника (C10.1)
черпалонадгортанной складки:
– БДУ (C13.1)
– краевой зоны (C13.1)
– нижнеглоточной части (C13.1)

C32.2 Под собственно голосовым аппаратом**C32.3** Хрящей гортани**C32.8** Поражение гортани, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций**C32.9** Гортани неуточненное**C33** Злокачественное новообразование трахеи**C34** Злокачественное новообразование бронхов и лёгкого**C34.0** Главных бронхов**C34.1** Верхней доли бронхов или лёгкого**C34.2** Средней доли бронхов или лёгкого**C34.3** Нижней доли бронхов или лёгкого**C34.8** Поражение бронхов или лёгкого, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций**C34.9** Бронхов или лёгкого неуточненной локализации

C37 Злокачественное новообразование вилочковой железы [тимуса]**C38 Злокачественное новообразование сердца, средостения и плевры**

Исключено: мезотелиома (C45.-)

C38.0 Сердца

Исключено: крупных сосудов (C49.3)

C38.1 Переднего средостения**C38.2 Заднего средостения****C38.3 Средостения неуточненной части****C38.4 Плевры****C38.8 Поражение сердца, средостения и плевры, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций****C39 Злокачественное новообразование других и неточно обозначенных локализаций органов дыхания и внутригрудных органов**

Исключено: грудной клетки БДУ (C76.1)
интраторакальное БДУ (C76.1)

C39.0 Верхних дыхательных путей неуточненной части**C39.8 Поражение органов дыхания и внутригрудных органов, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций****C39.9 Неточно обозначенных локализаций в пределах органов дыхания****ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ КОСТЕЙ И СУСТАВНЫХ ХРЯЩЕЙ (C40–C41)**

Исключено: костного мозга БДУ (C96.7)
синовиальной оболочки (C49.-)

C40 Злокачественное новообразование костей и суставных хрящей конечностей**C40.0 Лопатки и длинных костей верхней конечности****C40.1 Коротких костей верхней конечности****C40.2 Длинных костей нижней конечности****C40.3 Коротких костей нижней конечности****C40.8 Поражение костей и суставных хрящей конечностей, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций****C40.9 Костей и суставных хрящей конечности неуточненной локализации****C41 Злокачественное новообразование костей и суставных хрящей других и неуточненных локализаций**

Исключено: костей конечностей (C40.-)
хрящей:
– гортани (C32.3)
– конечностей (C40.-)
– носа (C30.0)
– уха (C49.0)

C41.0 Костей черепа и лица

Исключено: карцинома любого типа, кроме внутрикостной или одонтогенной:
– верхней челюсти (C03.0)
– верхнечелюстной пазухи (C31.0)
челюсти (нижней) костной части (C41.1)

C41.1 Нижней челюсти

Исключено: верхней челюсти костной части (C41.0)
карцинома любого типа, кроме внутрикостной или одонтогенной:
– челюсти БДУ (C03.9)
– нижней (C03.1)

C41.2 Позвоночного столба

Исключено: крестца и копчика (C41.4)

C41.3 Рёбер, грудины и ключицы**C41.4** Костей таза, крестца и копчика**C41.8** Поражение костей и суставных хрящей, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций**C41.9** Костей и суставных хрящей неуточненное**МЕЛАНОМА И ДРУГИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ
НОВООБРАЗОВАНИЯ КОЖИ (C43–C44)****C43** Злокачественная меланома кожи

Включено: морфологические коды M872–M879 с кодом характера новообразования/3

Исключено: злокачественная меланома кожи половых органов (C51–C52, C60.-, C63.-)

C43.0 Злокачественная меланома губы

Исключено: красной каймы губы (C00.0–C00.2)

C43.1 Злокачественная меланома века, включая спайку век**C43.2** Злокачественная меланома уха и наружного слухового прохода**C43.3** Злокачественная меланома других и неуточненных частей лица**C43.4** Злокачественная меланома волосистой части головы и шеи**C43.5** Злокачественная меланома туловища

Исключено: заднего прохода [ануса] БДУ (C21.0)

C43.6 Злокачественная меланома верхней конечности, включая область плечевого сустава**C43.7** Злокачественная меланома нижней конечности, включая область тазобедренного сустава**C43.8** Злокачественная меланома кожи, выходящая за пределы одной и более вышеуказанных локализаций**C43.9** Злокачественная меланома кожи неуточненная

C44 Другие злокачественные новообразования кожи

Включено: злокачественные новообразования:

– потовых желез

– сальных желез

Исключено: злокачественная меланома кожи (C43.-)
кожи половых органов (C51–C52, C60.-, C63.-)
саркома Капоши (C46.-)

C44.0 Кожи губы

Исключено: злокачественные новообразования губы (C00.-)

C44.1 Кожи века, включая спайку век

Исключено: соединительной ткани века (C49.0)

C44.2 Кожи уха и наружного слухового прохода

Исключено: соединительной ткани уха (C49.0)

C44.3 Кожи других и неуточненных частей лица**C44.4 Кожи волосистой части головы и шеи****C44.5 Кожи туловища**

Исключено: заднего прохода [ануса] БДУ (C21.0)

C44.6 Кожи верхней конечности, включая область плечевого пояса**C44.7 Кожи нижней конечности, включая тазобедренную область****C44.8 Поражения кожи, выходящие за пределы одной и более вышеуказанных локализаций****C44.9 Злокачественные новообразования кожи неуточненной области****ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ
МЕЗОТЕЛИАЛЬНОЙ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ (C45–C49)****C45 Мезотелиома**

Включено: морфологический код M905 с кодом характера
новообразования/3

C45.0 Мезотелиома плевры

Исключено: другие злокачественные новообразования плевры (C38.4)

C45.1 Мезотелиома брюшины

Исключено: другие злокачественные новообразования брюшины (C48.-)

C45.2 Мезотелиома перикарда

Исключено: другие злокачественные новообразования перикарда (C38.0)

C45.7 Мезотелиома других локализаций**C45.9 Мезотелиома неуточненная****C46 Саркома Капоши**

Включено: морфологический код M9140 с кодом характера
новообразования/3

C46.0 Саркома Капоши кожи**C46.1 Саркома Капоши мягких тканей**

- C46.2** Саркома Капоши нёба
- C46.3** Саркома Капоши лимфатических узлов
- C46.7** Саркома Капоши других локализаций
- C46.8** Саркома Капоши множественных органов
- C46.9** Саркома Капоши неуточненной локализации

C47 Злокачественное новообразование периферических нервов и вегетативной нервной системы

Включено: симпатических и парасимпатических нервов и ганглиев

- C47.0** Периферических нервов головы, лица и шеи

Исключено: периферических нервов глазницы (C69.6)

- C47.1** Периферических нервов верхней конечности, включая область плечевого пояса
- C47.2** Периферических нервов нижней конечности, включая тазобедренную область
- C47.3** Периферических нервов грудной клетки
- C47.4** Периферических нервов живота
- C47.5** Периферических нервов таза
- C47.6** Периферических нервов туловища неуточненное
- C47.8** Поражение периферических нервов и вегетативной нервной системы, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
- C47.9** Периферических нервов и вегетативной нервной системы неуточненной локализации

C48 Злокачественное новообразование забрюшинного пространства и брюшины

*Исключено: мезотелиома (C45.-)
саркома Капоши (C46.1)*

- C48.0** Забрюшинного пространства
- C48.1** Уточнённых частей брюшины
- C48.2** Брюшины неуточненной части
- C48.8** Поражение забрюшинного пространства и брюшины, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

C49 Злокачественное новообразование других типов соединительной и мягких тканей

Включено: жировой ткани
кровеносного сосуда
лимфатического сосуда
мышцы
связки, кроме маточной
синовиальной оболочки
суставной сумки
сухожилия (сухожильного влагалища)
фасции
хряща

Исключено: брюшины (C48.-)
забрюшинного пространства (C48.0)
мезотелиома (C45.-)
периферических нервов и вегетативной нервной системы (C47.-)
саркома Капоши (C46.-)
соединительной ткани молочной железы (C50.-)
хряща:
– гортани (C32.3)
– носа (C30.0)
– суставного (C40–C41)

C49.0 Соединительной и мягких тканей головы, лица и шеи

Исключено: соединительной ткани глазницы (C69.6)

C49.1 Соединительной и мягких тканей верхней конечности, включая область плечевого пояса

C49.2 Соединительной и мягких тканей нижней конечности, включая тазобедренную область

C49.3 Соединительной и мягких тканей грудной клетки

Исключено: вилочковой железы [тимуса] (C37)
молочной железы (C50.-)
сердца (C38.0)
средостения (C38.1–C38.3)

C49.4 Соединительной и мягких тканей живота

C49.5 Соединительной и мягких тканей таза

C49.6 Соединительной и мягких тканей туловища неуточненной локализации

C49.8 Поражение соединительной и мягких тканей, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

C49.9 Соединительной и мягких тканей неуточненной локализации

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (C50)

C50 Злокачественное новообразование молочной железы

Включено: соединительной ткани молочной железы

Исключено: кожи молочной железы (C43.5, C44.5)

- C50.0** Соска и ареолы
- C50.1** Центральной части молочной железы
- C50.2** Верхневнутреннего квадранта молочной железы
- C50.3** Нижневнутреннего квадранта молочной железы
- C50.4** Верхненаружного квадранта молочной железы
- C50.5** Нижненаружного квадранта молочной железы
- C50.6** Подмышечной задней части молочной железы
- C50.8** Поражение молочной железы, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
- C50.9** Молочной железы неуточненной части

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ (C51–C58)

Включено: кожи женских половых органов

C51 Злокачественное новообразование вульвы

- C51.0** Большой срамной губы
- C51.1** Малой срамной губы
- C51.2** Клитора
- C51.8** Поражение вульвы, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
- C51.9** Вульвы неуточненной части

C52 Злокачественное новообразование влагалища

C53 Злокачественное новообразование шейки матки

- C53.0** Внутренней части
- C53.1** Наружной части
- C53.8** Поражение шейки матки, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
- C53.9** Шейки матки неуточненной части

C54 Злокачественное новообразование тела матки

- C54.0** Перешейка матки
- C54.1** Эндометрия
- C54.2** Миометрия
- C54.3** Дна матки
- C54.8** Поражение тела матки, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
- C54.9** Тела матки неуточненной локализации

C55 Злокачественное новообразование матки неуточненной локализации

C56 Злокачественное новообразование яичника

C57 Злокачественное новообразование других и неуточненных женских половых органов**C57.0** Фаллопиевой трубы**C57.1** Широкой связки**C57.2** Круглой связки**C57.3** Параметрия**C57.4** Придатков матки неуточненных**C57.7** Других уточнённых женских половых органов**C57.8** Поражение женских половых органов, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций**C57.9** Женских половых органов неуточненной локализации**C58 Злокачественное новообразование плаценты***Исключено: пузырьный занос:**– БДУ (O01.9)**– злокачественный (D39.2)**– инвазивный (D39.2)**хорионаденома (деструктирующая) (D39.2)***ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ МУЖСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ (C60–C63)***Включено: кожи мужских половых органов***C60 Злокачественное новообразование полового члена****C60.0** Крайней плоти**C60.1** Головки полового члена**C60.2** Тела полового члена**C60.8** Поражение полового члена, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций**C60.9** Полового члена неуточненной локализации**C61 Злокачественное новообразование предстательной железы****C62 Злокачественное новообразование яичка****C62.0** Неопустившегося яичка**C62.1** Опущенного яичка**C62.9** Яичка неуточненное**C63 Злокачественное новообразование других и неуточненных мужских половых органов****C63.0** Придатка яичка**C63.1** Семенного канатика**C63.2** Мошонки**C63.7** Других уточнённых мужских половых органов

- C63.8** Поражение мужских половых органов, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
- C63.9** Мужских половых органов неуточненной локализации

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ (C64–C68)

C64 Злокачественное новообразование почки, кроме почечной лоханки

Исключено: почечной:
– лоханки (C65)
– чашки (C65)

C65 Злокачественное новообразование почечных лоханок

C66 Злокачественное новообразование мочеточника

Исключено: мочеточникового отверстия мочевого пузыря (C67.6)

C67 Злокачественное новообразование мочевого пузыря

- C67.0** Треугольника мочевого пузыря
- C67.1** Купола мочевого пузыря
- C67.2** Боковой стенки мочевого пузыря
- C67.3** Передней стенки мочевого пузыря
- C67.4** Задней стенки мочевого пузыря
- C67.5** Шейки мочевого пузыря
- C67.6** Мочеточникового отверстия
- C67.7** Первичного мочевого протока (урахуса)
- C67.8** Поражение мочевого пузыря, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
- C67.9** Мочевого пузыря неуточненной части

C68 Злокачественное новообразование других и неуточненных мочевых органов

Исключено: мочеполового тракта БДУ:
– у женщин (C57.9)
– у мужчин (C63.9)

C68.0 Уретры

Исключено: уретрального отверстия мочевого пузыря (C67.5)

- C68.1** Парауретральных желез
- C68.8** Поражение мочевых органов, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
- C68.9** Мочевых органов неуточненное

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ГЛАЗА, ГОЛОВНОГО МОЗГА И ДРУГИХ ОТДЕЛОВ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ (C69–C72)

C69 Злокачественное новообразование глаза и его придаточного аппарата

*Исключено: века (кожи) (C43.1, C44.1)
зрительного нерва (C72.3)
соединительной ткани века (C49.0)*

- C69.0** Конъюнктивы
- C69.1** Роговицы
- C69.2** Сетчатки
- C69.3** Сосудистой оболочки
- C69.4** Ресничного [цилиарного] тела
- C69.5** Слёзной железы и протока
- C69.6** Глазницы

Исключено: костей глазницы (C41.0)

- C69.8** Поражение глаза и его придаточного аппарата, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
- C69.9** Глаза неуточненной части

C70 Злокачественное новообразование мозговых оболочек

- C70.0** Оболочек головного мозга
- C70.1** Оболочек спинного мозга
- C70.9** Мозговых оболочек неуточненных

C71 Злокачественное новообразование головного мозга

*Исключено: ретробульбарной ткани (C69.6)
черепных нервов (C72.2–C72.5)*

- C71.0** Большого мозга, кроме долей и желудочков
- C71.1** Лобной доли
- C71.2** Височной доли
- C71.3** Теменной доли
- C71.4** Затылочной доли
- C71.5** Желудочка мозга

Исключено: четвёртого желудочка (C71.7)

- C71.6** Мозжечка
- C71.7** Ствола мозга
- C71.8** Поражение, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций головного мозга
- C71.9** Головного мозга неуточненной локализации

C72 Злокачественное новообразование спинного мозга, черепных нервов и других отделов центральной нервной системы

*Исключено: мозговых оболочек (C70.-)
периферических нервов и вегетативной нервной системы (C47.-)*

- C72.0** Спинного мозга
- C72.1** Конского хвоста
- C72.2** Обонятельного нерва
- C72.3** Зрительного нерва
- C72.4** Слухового нерва
- C72.5** Других и неуточненных черепных нервов
- C72.8** Поражение головного мозга и других отделов центральной нервной системы, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
- C72.9** Центральной нервной системы неуточненного отдела

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ДРУГИХ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ (C73–C75)**C73 Злокачественное новообразование щитовидной железы****C74 Злокачественное новообразование надпочечника**

- C74.0** Коры надпочечника
- C74.1** Мозгового слоя надпочечника
- C74.9** Надпочечника неуточненной части

C75 Злокачественное новообразование других эндокринных желез и родственных структур

*Исключено: вилочковой железы [тимуса] (C37)
надпочечника (C74.-)
островковых клеток поджелудочной железы (C25.4)
щитовидной железы (C73)
яичка (C62.-)
яичника (C56)*

- C75.0** Паращитовидной [околощитовидной] железы
- C75.1** Гипофиза
- C75.2** Краниофарингеального протока
- C75.3** Шишковидной железы
- C75.4** Каротидного гломуса
- C75.5** Аортального гломуса и других параганглиев
- C75.8** Поражение более, чем одной эндокринной железы, неуточненное

Примечание: если локализации множественных поражений известны, они должны кодироваться раздельно.

- C75.9** Эндокринной железы неуточненной

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ НЕТОЧНО ОБОЗНАЧЕННЫХ, ВТОРИЧНЫХ И НЕУТОЧНЕННЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ (C76–C80)

C76 Злокачественное новообразование других и неточно обозначенных локализаций

Исключено: злокачественное новообразование:

- лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей (C81–C96)
- мочеполового тракта БДУ:
- у женщин (C57.9)
- у мужчин (C63.9)
- неуточненной локализации (C80)

C76.0 Головы, лица и шеи

C76.1 Грудной клетки

C76.2 Живота

C76.3 Таза

C76.4 Верхней конечности

C76.5 Нижней конечности

C76.7 Других неуточненных локализаций

C76.8 Поражение других и неточно обозначенных локализаций, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

C77 Вторичное и неуточненное злокачественное новообразование лимфатических узлов

Исключено: злокачественные новообразования лимфатических узлов, уточнённые как первичные (C81–C88, C96.-)

C77.0 Лимфатических узлов головы, лица и шеи

C77.1 Внутригрудных лимфатических узлов

C77.2 Внутривисцеральных лимфатических узлов

C77.3 Лимфатических узлов подмышечной впадины и верхней конечности

C77.4 Лимфатических узлов паховой области и нижней конечности

C77.5 Внутритазовых лимфатических узлов

C77.8 Лимфатических узлов множественных локализаций

C77.9 Лимфатических узлов неуточненной локализации

C78 Вторичное злокачественное новообразование органов дыхания и пищеварения

C78.0 Вторичное злокачественное новообразование лёгкого

C78.1 Вторичное злокачественное новообразование средостения

C78.2 Вторичное злокачественное новообразование плевры

C78.3 Вторичное злокачественное новообразование других и неуточненных органов дыхания

C78.4 Вторичное злокачественное новообразование тонкого кишечника

C78.5 Вторичное злокачественное новообразование толстого кишечника и прямой кишки

- C78.6** Вторичное злокачественное новообразование забрюшинного пространства и брюшины
- C78.7** Вторичное злокачественное новообразование печени
- C78.8** Вторичное злокачественное новообразование других и неуточненных органов пищеварения
- C79** Вторичное злокачественное новообразование других локализаций
 - C79.0** Вторичное злокачественное новообразование почки и почечных лоханок
 - C79.1** Вторичное злокачественное новообразование мочевого пузыря, других и неуточненных мочевых органов
 - C79.2** Вторичное злокачественное новообразование кожи
 - C79.3** Вторичное злокачественное новообразование головного мозга и мозговых оболочек
 - C79.4** Вторичное злокачественное новообразование других и неуточненных отделов нервной системы
 - C79.5** Вторичное злокачественное новообразование костей и костного мозга
 - C79.6** Вторичное злокачественное новообразование яичника
 - C79.7** Вторичное злокачественное новообразование надпочечника
 - C79.8** Вторичное злокачественное новообразование других уточнённых локализаций
- C80** Злокачественное новообразование без уточнения локализации

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ЛИМФОИДНОЙ, КРОВЕТВОРНОЙ И РОДСТВЕННЫХ ИМ ТКАНЕЙ (C81–C96)

Включено: морфологические коды M959–M994 с кодом характера новообразования/3

Исключено: вторичные и неуточненные новообразования лимфатических узлов (C77.-)

C81 Болезнь Ходжкина [лимфогранулематоз]

Включено: морфологические коды M965–M966 с кодом характера новообразования/3

- C81.0** Лимфоидное преобладание
- C81.1** Нодулярный склероз
- C81.2** Смешанно-клеточный вариант
- C81.3** Лимфоидное истощение
- C81.7** Другие формы болезни Ходжкина
- C81.9** Болезнь Ходжкина неуточненная

C82 Фолликулярная [нодулярная] неходжкинская лимфома

Включено: фолликулярная неходжкинская лимфома с диффузными областями или без них морфологический код M969 с кодом характера новообразования/3

- C82.0** Мелкоклеточная с расщеплёнными ядрами, фолликулярная
- C82.1** Смешанная, мелкоклеточная с расщеплёнными ядрами и крупноклеточная, фолликулярная
- C82.2** Крупноклеточная, фолликулярная
- C82.7** Другие типы фолликулярной неходжкинской лимфомы
- C82.9** Фолликулярная неходжкинская лимфома неуточненная

C83 Диффузная неходжкинская лимфома

Включено: морфологические коды M9593, M9595, M967–M968 с кодом характера новообразования/3

- C83.0** Мелкоклеточная (диффузная)
- C83.1** Мелкоклеточная с расщеплёнными ядрами (диффузная)
- C83.2** Смешанная мелко- и крупноклеточная (диффузная)
- C83.3** Крупноклеточная (диффузная)
- C83.4** Иммунобластная (диффузная)
- C83.5** Лимфобластная (диффузная)
- C83.6** Недифференцированная (диффузная)
- C83.7** Опухоль Беркитта
- C83.8** Другие типы диффузных неходжкинских лимфом
- C83.9** Диффузная неходжкинская лимфома неуточненная

C84 Периферические и кожные Т-клеточные лимфомы

Включено: морфологический код M970 с кодом характера новообразования/3

- C84.0** Грибовидный микоз
- C84.1** Болезнь Сезари
- C84.2** Лимфома Т-зоны
- C84.3** Лимфоэпителиоидная лимфома
- C84.4** Периферическая Т-клеточная лимфома
- C84.5** Другие и неуточненные Т-клеточные лимфомы

Примечание: если Т-клеточное происхождение или вовлечение упоминается в связи со специфической лимфомой, следует кодировать более специфическое описание

C85 Другие и неуточненные типы неходжкинской лимфомы

Включено: морфологические коды M9590–M9592, M9594, M971 с кодом характера новообразования/3

- C85.0** Лимфосаркома
- C85.1** В-клеточная лимфома неуточненная

Примечание: если В-клеточное образование или поражение упоминается в связи с уточнённой лимфомой, следует кодировать более точное описание.

C85.7 Другие уточнённые типы неходжкинской лимфомы

C85.9 Неходжкинская лимфома неуточненного типа

C88 Злокачественные иммунопролиферативные болезни

Включено: морфологический код M976 с кодом характера новообразования/3

C88.0 Макроглобулинемия Вальденстрема

C88.1 Болезнь альфа-тяжёлых цепей

C88.2 Болезнь гамма-тяжёлых цепей

C88.3 Иммунопролиферативная болезнь тонкого кишечника

C88.7 Другие злокачественные иммунопролиферативные болезни

C88.9 Злокачественные иммунопролиферативные болезни неуточненные

C90 Множественная миелома и злокачественные плазмоклеточные новообразования

Включено: морфологические коды M973, M9830 с кодом характера новообразования/3

C90.0 Множественная миелома

Исключено: солитарная миелома (C90.2)

C90.1 Плазмоклеточный лейкоз

C90.2 Плазмоцитома экстрамедуллярная

C91 Лимфоидный лейкоз [лимфолейкоз]

Включено: морфологические коды M982, M9940–M9941 с кодом характера новообразования/3

C91.0 Острый лимфобластный лейкоз

Исключено: обострение хронического лимфоцитарного лейкоза (C91.1)

C91.1 Хронический лимфоцитарный лейкоз

C91.2 Подострый лимфоцитарный лейкоз

C91.3 Пролимфоцитарный лейкоз

C91.4 Волосатоклеточный лейкоз

C91.5 Т-клеточный лейкоз взрослых

C91.7 Другой уточнённый лимфоидный лейкоз

C91.9 Лимфоидный лейкоз неуточненный

C92 Миелоидный лейкоз [миелолейкоз]

Включено: лейкоз:

–гранулоцитарный

–миелогенный

морфологические коды M986–M988, M9930 с кодом характера новообразования/3

C92.0 Острый миелоидный лейкоз

Исключено: обострение хронического миелоидного лейкоза (C92.1)

C92.1 Хронический миелоидный лейкоз

C92.2 Подострый миелоидный лейкоз

C92.3 Миелоидная саркома

- C92.4** Острый промиелоцитарный лейкоз
- C92.5** Острый миеломоноцитарный лейкоз
- C92.7** Другой миелоидный лейкоз
- C92.9** Миелоидный лейкоз неуточненный

C93 Моноцитарный лейкоз

*Включено: моноцитотидный лейкоз
морфологический код M989 с кодом характера новообразования/3*

- C93.0** Острый моноцитарный лейкоз

Исключено: обострение хронического моноцитарного лейкоза (C93.1)

- C93.1** Хронический моноцитарный лейкоз
- C93.2** Подострый моноцитарный лейкоз
- C93.7** Другой моноцитарный лейкоз
- C93.9** Моноцитарный лейкоз неуточненный

C94 Другой лейкоз уточнённого клеточного типа

Включено: морфологические коды M984, M9850, M9900, M9910, M9931–M9932 с кодом характера новообразования/3

*Исключено: лейкоемический ретикулоэндотелиоз (C91.4)
плазмоклеточный лейкоз (C90.1)*

- C94.0** Острая эритремия и эритролейкоз
- C94.1** Хроническая эритремия
- C94.2** Острый мегакариобластный лейкоз
- C94.3** Тучноклеточный лейкоз
- C94.4** Острый панмиелоз
- C94.5** Острый миелофиброз
- C94.7** Другой уточнённый лейкоз

C95 Лейкоз неуточненного клеточного типа

Включено: морфологический код M980 с кодом характера новообразования/3

- C95.0** Острый лейкоз неуточненного клеточного типа

Исключено: обострение неуточненного хронического лейкоза (C95.1)

- C95.1** Хронический лейкоз неуточненного клеточного типа
- C95.2** Подострый лейкоз неуточненного клеточного типа
- C95.7** Другой лейкоз неуточненного клеточного типа
- C95.9** Лейкоз неуточненный

C96 Другие и неуточненные злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей

Включено: морфологические коды M972, M974 с кодом характера новообразования/3

- C96.0** Болезнь Леттерера–Сиве
- C96.1** Злокачественный гистиоцитоз

C96.2 Злокачественная тучноклеточная опухоль

Исключено: мастоцитоз (кожный) (Q82.2)
тучноклеточный лейкоз (C94.3)

C96.3 Истинная гистиоцитарная лимфома**C96.7** Другие уточнённые злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей**C96.9** Злокачественное новообразование лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей неуточненное**ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ САМОСТОЯТЕЛЬНЫХ (ПЕРВИЧНЫХ) МНОЖЕСТВЕННЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ (C97)****C97** Злокачественное новообразование самостоятельных (первичных) множественных локализаций

Примечание: при использовании этой категории следует руководствоваться правилами кодирования смертности и рекомендациями, изложенными в т. 2.

Злокачественные опухоли:

Практические рекомендации RUSSCO.

Часть 1. Лекарственное лечение злокачественных опухолей

Главный редактор Моисеенко В. М.

Научный редактор Гладков О. А.

Редакторы Стенина М. Б., Деньгина Н. В.

Технический редактор-координатор Плыкина А. А.

Формат 148 × 210 мм

Усл. печ. л. 38,60. Уч.-изд. л. 50,25.

Тираж 5000 экз.

Российское общество клинической онкологии (RUSSCO)

127051, г. Москва, Трубная улица, д. 25, корп. 1, этаж 2

+7 (499) 686-02-37, plykina@russco.org

www.malignanttumors.org

© RUSSCO, 2021

Уважаемые читатели!

Чтобы получать журнал «Злокачественные опухоли» (Malignant Tumours) по почте, оформите подписку в ближайшем почтовом отделении.

Для удобства вы можете вырезать бланк заказа, представленный на этой странице, или распечатать его прямо с сайта www.malignanttumours.org.

Подписной индекс в каталоге «Газеты. Журналы» АО Агентство «Роспечать» — **71159**.

Стоимость одного журнала по подписке может различаться в зависимости от региона и условий доставки. Более подробную информацию можно получить в вашем почтовом отделении.

Среди членов Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) журнал распространяется бесплатно.



Федеральное государственное унитарное предприятие "ПОЧТА РОССИИ"

Ф СП - 1

Бланк заказа периодических изданий

АБОНЕМЕНТ

На газету
журнал

7	1	1	5	9

(индекс издания)

**«Злокачественные
опухоли»**
(наименование издания)

Количество комплектов

На 20__ год по месяцам											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Куда

(почтовый индекс)

(адрес)

Кому

Линия отреза

П В	место	литер

ДОСТАВОЧНАЯ

КАРТОЧКА

7	1	1	5	9

(индекс издания)

На газету
журнал

«Злокачественные опухоли»
(наименование издания)

стоимость	подписки	руб.	коп.	Количество комплектов	
	каталожная	руб.	коп.		
	переадресовки	руб.	коп.		

На 20__ год по месяцам											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

					Город
					село
					область
					Район
					улица
дом	корпус	квартира	Фамилия И.О.		



malignanttumors.org