

Том 12 №3s2 • 2022

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. 2022

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

Злокачественные опухоли

Международный ежеквартальный научно-практический рецензируемый
журнал по онкологии

Официальный печатный орган RUSSCO

Том 12, #3, 2022, 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-Sprei»,
кандидат медицинских наук, Ульяновск

Редактор спецвыпуска

Карабина Елена Владимировна,

заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии
ГУЗ «Тульский областной онкологический диспансер», г. Тула

Технический редактор-координатор спецвыпуска

Плыкина Анна Андреевна,

менеджер журнала «Злокачественные опухоли»,
Москва

Спецвыпуск выходит 1 раз в год

malignanttumors.org

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

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Том 12 №3s2 • 2022

Спецвыпуск №2

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

**Российского общества
клинической онкологии**

Часть 1

◆ **Лекарственное лечение
злокачественных опухолей**

Москва • 2022

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», 2022 .— 736 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 в одиннадцатый раз выпускают Практические рекомендации RUSSCO. Руководство создано большим коллективом авторов, которые стремились понятным для врачей языком изложить оптимальный объем и последовательность лечебно-диагностических мероприятий. Формат и дизайн книги позволили структурировать материал, ключевые вопросы диагностики и лечения ЗНО изложены в виде таблиц и схем.

Как известно, в каждом 12-м случае неисполнение клинических рекомендаций при оказании медицинской помощи приводит к неблагоприятным последствиям для жизни и здоровья больного. Еще 20 лет назад профессиональное сообщество онкологов говорило о необходимости внедрения в рутинную врачебную практику единых стандартов. Тогда они существовали уже во многих развитых странах. Сегодня Россия совершила грандиозный рывок, приняв на законодательном уровне необходимость их неукоснительного исполнения. С 1 января 2022 года каждая медицинская организация обязана соблюдать клинические рекомендации, разработанные Министерством здравоохранения РФ. При этом, однако, надо помнить, что в случае Ваших сомнений в целесообразности лечения конкретного пациента по утвержденным стандартам лечения, решением консилиума может быть предложен другой вариант, в том числе препаратами по неутвержденным показаниям (off label).

Практические рекомендации RUSSCO полностью соответствуют клиническим рекомендациям Минздрава РФ. Их создание — результат многолетней работы команды ведущих онкологов России совместно с лучшими онкологическими центрами мира, результат участия в клинических исследованиях и научных разработках. В основу новых рекомендаций легла информация, максимально доступная на III квартал 2022 года. Рекомендации помогут практикующему специалисту любого региона России предотвратить ошибки в назначении медикаментозной терапии, проведении диагностических и лечебных манипуляций и, как следствие, снизить риски развития осложнений лечения. Рекомендации RUSSCO будут полезны как начинающим специалистам, так и опытным врачам.

Ради сохранения жизней наших пациентов от нас требуется еще большая сплоченность и профессионализм. Ваши конструктивные предложения и критические замечания помогут нам в будущем эффективнее внедрять персонализированный подход в лечении ЗНО.

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

СОДЕРЖАНИЕ

Коллектив авторов	8
Сокращения	19
Общие принципы противоопухолевой терапии	27
Немелкоклеточный рак легкого	41
Мелкоклеточный рак легкого	60
Мезотелиома плевры	67
Нейроэндокринные неоплазии легких и тимуса	81
Опухоли головы и шеи	94
Опухоли ЦНС	113
Опухоли головного мозга	141
Инвазивный рак молочной железы	155
Рак яичников	198
Неэпителиальные опухоли	212
Пограничные опухоли яичников	229
Рак шейки матки	240
Рак тела матки	260
Злокачественные трофобластические опухоли	276
Меланома кожи	287
Остеосаркомы, саркомы Юинга	307
Саркомы мягких тканей	330
Опухоли невыявленной первичной локализации	353
Рак пищевода	366
Рак желудка	382
Рак ободочной и прямой кишки	401
Рак анального канала	455
Опухоли гепатобилиарной системы	467
Рак поджелудочной железы	530
Рак коры надпочечника	545
Гастроинтестинальные стромальные опухоли	553
Нейроэндокринные опухоли ЖКТ	562

Почечноклеточный рак	579
Рак мочевого пузыря	589
Рак предстательной железы	607
Герминогенные опухоли у мужчин	627
Опухоли вилочковой железы	659
Немеланомные опухоли	672
 ЖНВЛП	 697
МКБ-10	708

КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ

Общие принципы противоопухолевой терапии

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

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.**, ООО «ЭВИМЕД», ГБУЗ «ЧОКЦОияМ», Челябинск
- **Карасева В.В.**, Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», Москва
- **Сакаева Д.Д.**, Клинический госпиталь «Мать и дитя», Уфа
- **Фадеева Н.В.**, ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск
- **Федянин М.Ю.**, ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ», ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

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
- **Демидова И.А.**, Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва
- **Деньгина Н.В.**, Областной клинический онкологический диспансер, Ульяновск
- **Моисеенко Ф.В.**, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург
- **Проценко С.А.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург
- **Реутова Е.В.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
- **Сакаева Д.Д.**, Клинический госпиталь «Мать и дитя», Уфа
- **Смолин А.В.**, Главный военный клинический госпиталь им. академика Н.Н. Бурденко, Москва
- **Строяковский Д.Л.**, Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва
- **Тер-Ованесов М.Д.**, ГБУЗ «ГКБ № 40», Москва
- **Черных М.В.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 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., Областной клинический онкологический диспансер, Ульяновск • Кузьминов А.Е., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Сакаева Д.Д., Клинический госпиталь «Мать и дитя», Уфа • Семенова А.И., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург
Мезотелиома плевры	Председатель: Волков Н.М., ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург Экспертная группа: • 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 • Пикин О.В., МНИОИ имени П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва
Нейроэндокринные опухоли легкого и тимуса	Председатель: Моисеенко Ф.В., ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург 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 • Любимова Н.В., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Орел Н.Ф., 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., ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет имени И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург
Опухоли головы и шеи	Председатель: Болотина Л.В., 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 • Новик А.В., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург • Романов И.С., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Первичные опухоли ЦНС	Председатель: Улитин А.Ю., ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург Экспертная группа: • Желудкова О.Г., ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, Москва • Иванов П.И., ООО «Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем имени Сергея Березина», Санкт-Петербург • Кобяков Г.Л., ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва • Мацко М.В., Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический), Санкт-Петербург • Насхлеташвили Д.Р., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Проценко С.А., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург • Рыжова М.В., ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко» 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., ГАММА-НОЖ, центр стереотаксической радиохимирии при ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава РФ, Москва • Бекяшев А.Х., профессор, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Голанов А.В., ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. академика 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. академика Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва • Пронин А.И., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Смолин А.В., ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. академика 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: • Артамонова Е.В., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Жукова Л.Г., ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ», Москва • Кислов Н.В., ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая онкологическая больница», Ярославль • Королева И.А., Медицинский университет «Реавиз», Самара • Парохонная А.А., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» 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.**, Научно-образовательный центр «Евразийская онкологическая программа «ЕАФО», Москва. Экспертный совет «Health Direct», Москва. ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, Нижний Новгород.
- **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: **Гуторов С.Л.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Экспертная группа:

- **Давыдова И.Ю.**, ГБУЗ «Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова ДЗМ», Москва
- **Новикова Е.Г.**, МНИОИ им. П.А. Герцена - филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва
- **Румянцев А.А.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» 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
- **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

Пограничные
опухоли яичников

Председатель: **Давыдова И.Ю.**, ГБУЗ «Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова ДЗМ», Москва

Экспертная группа:

- **Валиев Р.К.**, ГБУЗ «Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова ДЗМ», Москва
- **Карселадзе А.И.**, «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва
- **Ашрафян Л.А.**, 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
- **Урманчеева А.Ф.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Рак шейки матки	Председатель: Хохлова С.В., ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва Экспертная группа: • Кравец О.А., ОАО «Медицина», Москва • Морхов К.Ю., ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва • Нечушкина В.М., АНО «Научно-образовательный центр «Евразийская онкологическая программа» ЕАФО», Москва • Саевец В.В., ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск • 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 • Усманова Л.Ш., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
Рак тела матки, саркомы матки	Председатель: Нечушкина В.М., АНО «Научно-образовательный центр «Евразийская онкологическая программа» ЕАФО», Москва Экспертная группа: • Коломиец Л.А., ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», 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., 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 • Ульрих Е.А., ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» 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: Ульрих Е.А., ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург Экспертная группа: • Тюляндина А.С., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Проценко С.А., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург • Урманчиева А.Ф., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

- Меланома кожи
- Председатель: **Строяковский Д.Л.**, ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62» ДЗМ, Москва
- Экспертная группа:
- **Абдулова Н.Х.**, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург
 - **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
 - **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: **Валиев А.К.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
- Экспертная группа:
- **Курильчик А.А.**, МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва
 - **Мачак Г.Н.**, ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва
 - **Мусаев Э.Р.**, ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62» ДЗМ, Москва
 - **Рогожин Д.В.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
 - **Сушенцов Е.А.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
 - **Тарарыкова А.А.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
 - **Тепляков В.В.**, ФГБУ «Российский научный центр рентгенрадиологии» Минздрава России, Москва
 - **Федорова А.В.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
 - **Федосеенко Д.И.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Саркомы мягких
тканей

Председатель: **Егоренков В.В.**, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург

Экспертная группа:

- **Бохян А.Ю.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
- **Нестерова А.И.**, ФGAOУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань
- **Тарарыкова 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
- **Шарабура Т.М.**, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург
- **Шелехова К.В.**, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург
- **Феденко А.А.**, МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

Опухоли
невыявленной
первичной
локализации

Председатель: **Новик А.В.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Москва

Экспертная группа:

- **Гладков О.А.**, ООО «ЭВИМЕД», ГБУЗ «ЧОКЦОиЯМ», Челябинск
- **Имянитов Е.Н.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург
- **Копп В.М.**, 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

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
- **Гамаюнов С.В.**, ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород
- **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 г. Москвы «ГКБ № 40», 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: • Болотина Л.В., МНИОИ им. П.А. Герцена-филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва • Гамаюнов С.В., ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород • Калинин А.Е., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Козлов Н.А., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 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 • Стилиди И.С., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Тер-Ованесов М.Д., ГБУЗ «ГКБ № 40», Москва • Трякин А.А., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Хомяков В.М., МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва • Пирогов С.С., МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва • Черных М.В., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
Рак ободочной и прямой кишки	Председатель: Федянин М.Ю., ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ», ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва Экспертная группа: • Гладков О.А., ООО «ЭВИМЕД», ГБУЗ «ЧОКЦОИЯМ», Челябинск • Гордеев С.С., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Карачун А.М., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург • Козлов Н.А., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Мамедли З.З., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Рыков И.В., ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница РАН», Санкт-Петербург • Трякин А.А., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Цуканов А.С., ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, Москва • Черных М.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 • Мамедли З.З., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Рыбаков Е.Г., ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, Москва • Федянин М.Ю., ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ», ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Черных М.В., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Опухоли
гепатобилиарной
системы

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
- **Балахнин П.В.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург
- **Виршке 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.В.**, Клиническая больница № 2, группа компаний МЕДСИ, Москва
- **Медведева Б.М.**, 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
- **Мороз Е.А.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
- **Петкау В.В.**, ГАУЗ СО «Свердловский областной онкодиспансер», Екатеринбург
- **Покатаев И.А.**, ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1» ДЗ Москвы, Москва

Рак поджелудочной
железы

Председатель: **Покатаев И.А.**, ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1» ДЗ Москвы, Москва

Экспертная группа:

- **Гладков О.А.**, ООО «ЭВИМЕД», ГБУЗ «ЧОКЦОияМ», Челябинск
- **Загайнов В.Е.**, ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА, Нижний Новгород
- **Кудашкин Н.Е.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
- **Кучин Д.М.**, ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, Нижний Новгород
- **Лядов В.К.**, ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 ДЗМ», Москва
- **Подлужный Д.В.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
- **Трякин А.А.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
- **Федянин М.Ю.**, ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ», 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
- **Бохян В.Ю.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
- **Коломийцева А.А.**, МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва
- **Мельниченко Г.А.**, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва
- **Феденко А.А.**, МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

Гастроинтестинальные 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 • Мещеряков А.А., ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины ФМБА России», Москва • Носов Д.А., ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента России, Москва • Стилиди И.С., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Филоненко Д.А., ГБУЗ «Московский клинический научный центр имени А.С. Логанова 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., ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова», 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
Почечноклеточный рак	Председатель: Волкова М.И., ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1» ДЗМ, Москва Экспертная группа: • Алексеев Б.Я., МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва • Гладков О.А., ООО «ЭВИМЕД», ГБУЗ «ЧОКЦОияМ», Челябинск • Матвеев В.Б., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Носов Д.А., ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента России, Москва
Рак мочевого пузыря	Председатель: Гладков О.А., ООО «ЭВИМЕД», ГБУЗ «ЧОКЦОияМ», Челябинск Экспертная группа: • Зуков Р.А., КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», Красноярск • Матвеев В.Б., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Митин Т., Сан-Диего, США • Носов Д.А., ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента России, Москва • Попов А.М., ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента России, Москва

Рак предстательной железы

- Председатель: **Носов Д.А.**, ФГБУ «ЦКБ Управления делами Президента РФ», Москва
 Экспертная группа:
- **Волкова М.И.**, ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1» ДЗМ, Москва
 - **Гладков О.А.**, ООО «ЭВИМЕД», ГБУЗ «ЧОКЦОияМ», Челябинск
 - **Карабина Е.В.**, ГУЗ «Тулский 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: **Румянцев А.А.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России, Москва
 Экспертная группа:
- **Гладков О.А.**, ООО «ЭВИМЕД», ГБУЗ «ЧОКЦОияМ», 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
 - **Трякин А.А.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России, Москва
 - **Тюлядин С.А.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России, Москва
 - **Федянин М.Ю.**, ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ», 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:
- **Аллахвердиев А.К.**, ГБУЗ Московский клинический научный центр им. А.С.Логанова ДЗМ, Москва
 - **Владимирова Л.Ю.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону
 - **Деньгина Н.В.**, ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Ульяновск
 - **Козлов Н.А.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России, Москва
 - **Пикин О.В.**, МНИОИ им. П.А.Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

Немеланомные опухоли

- Председатель: **Утяшев И.А.**, Институт онкологии Хадасса, Группа компаний Медскан, Москва
 Экспертная группа:
- **Крамчанинов М.М.**, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург
 - **Орлова К.В.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России, Москва
 - **Мудунов А.М.**, Клинический госпиталь Лапино «Мать и дитя», Москва
 - **Трофимова О.П.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России, Москва
 - **Петенко Н.Н.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России, Москва
 - **Зиновьев Г.В.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург
 - **Назарова В.В.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России, Москва

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АБ — антибактериальные (средства)
АГ — артериальная гипертония
АД — артериальное давление
АКТГ — адренокортикотропный гормон
5-АЛА — 5-аминолевулиновая кислота
АЛТ — аланинаминотрансфераза
АСВП — акустические стволовые вызванные потенциалы
АСТ — аспартатаминотрансфераза
АТФ — аденозинтрифосфат
АТХ — анатомо-терапевтическо-химическая (классификация)
АФП — альфа-фетопrotein
АЧН — абсолютное число нейтрофилов
АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время
БДУ — без дополнительного уточнения
Бк — беккерель (единица измерения активности радиоактивного источника в Международной системе единиц (СИ))
β-ХГЧ — бета-хорионический гонадотропин человека
БСЛУ — биопсия сторожевого лимфатического узла
БТ — брахитерапия
в/а — внутриартериально
ВАШ — визуальная аналоговая шкала
в/в — внутривенно
в/м — внутримышечно
ВБП — выживаемость/время без прогрессирования
ВГН — верхняя граница нормы
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
ВПЧ — вирус папилломы человека
г — грамм
5-ГИУК — 5-гидроксииндолуксусная кислота
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
ДИ — доверительный интервал
дл — децилитр
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота

- Ед. — единицы
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ЗЛАЭ — забрюшинная лимфаденэктомия
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИВЛ — искусственная вентиляция лёгких
ИГ — инфантильная гемангиома
ИГХ — иммуногистохимическое (исследование)
ИЛ — интерлейкин
ИМ — инфаркт миокарда
ИМТ — индекс массы тела
ИОЛТ — интраоперационная лучевая терапия
ИПК — ингибиторы протеинкиназ
ИФН — интерферон
ИЦХ — иммуноцитохимическое (исследование)
КИ — клинические исследования
Ки — Кюри (внесистемная единица измерения активности)
КСО — краниоспинальное облучение
КТ — компьютерная томография
КЩС — кислотно-щелочное состояние
ЛАГ — лёгочная артериальная гипертензия
ЛАЭ — лимфаденэктомия
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)
НАХТ — неоадъювантная химиотерапия
НГН — нижняя граница нормы
НОШ — нумерологическая оценочная шкала
НПВ — нижняя полая вена

- НПВС — нестероидные противовоспалительные средства
НПО — невыявленный первичный очаг
НСЕ — нейронспецифическая енолаза
ОВ — общая выживаемость
ОВГМ — облучение всего головного мозга
ОЖСС — общая железосвязывающая способность сыворотки
ОМА — остеомодифицирующие агенты
ОР — отношение рисков
п/к — подкожно
Пг — пикограмм
ПДКТ — плоскодетекторная компьютерная томография
ПСА — простатспецифический антиген
ПЦР — полимеразная цепная реакция
ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография
ПЭТ-КТ — совмещённая позитронно-эмиссионная и компьютерная томография
РНК — рибонуклеиновая кислота
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
СТР — стереотаксическая радиотерапия
сут. — сутки
ТЗ — трийодтиронин
Т4 — тироксин
ТАРЭ — трансартериальная радиоэмболизация
ТАХЭ — трансартериальная химиоэмболизация
ТГВ — тромбоз глубоких вен
ТНФ — опухоленекротический фактор
ТРУЗИ — трансректальное ультразвуковое исследование
ТТГ — тиреотропный гормон
ТТС — трансдермальная терапевтическая система
ТУР — трансуретральная резекция
ТЭЛА — тромбоэмболия 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
- 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
- ЭРХПГ — эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография
- ЭхоКГ — эхокардиография
- ЭЭГ — электроэнцефалография
- AJCC — Американский объединённый комитет по раку (American Joint Committee on Cancer)
- ALBI-score — коэффициент «альбумин-билирубин» (albumin-bilirubin score)
- 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)
- BCLC — Барселонская система стадирования рака печени (Barcelona Clinic Liver Cancer)
- BRAF — ген, кодирующий белок B-Raf (B-Raf proto-oncogene serine/threonineprotein kinase)
- BRCA — гены рака молочной железы (breast cancer gene)
- CA125 — онкомаркер рака яичников (cancer antigen 125)
- CA19-9 — онкомаркер рака желудочно-кишечного тракта (поджелудочной железы) (cancer antigen 19.9)
- CD117, KIT, c-kit — рецепторная тирозинкиназа, продукт гена KIT
- CPS — шкала оценки функции печени (Child-Pugh Score)
- 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)
- CTV — клинический объем облучения (clinical target volume)
- CYP — общее название ферментов семейства P450 (cytochrome P450)
- DEB — микросферы, элиминирующие цитостатик (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)
- EMA — Европейское агентство лекарственных средств (The European Medicines Agency)
- 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 (5-hydroxytryptamine receptors)
- FLT-3 — FMS-подобная тирозинкиназа 3 (FMS-like tyrosine kinase 3)
- G — степень злокачественности (Grade)
- GLS — общая продольная деформация (миокарда) (global longitudinal strain)
- GTV — общий объем опухоли (gross tumor volume)
- Hb — гемоглобин
- HBV — вирус гепатита В (hepatitis B virus)
- HBcAg — ядерный антиген гепатита В (hepatitis B core Antigen)
- HBsAg — антиген е вируса гепатита В (hepatitis Be Antigen)
- HBsAg — австралийский антиген (hepatitis B surface antigen)
- HCV — вирус гепатита С (hepatitis C virus)
- HE4 — человеческий эпидидимальный секреторный белок 4 (human epididymus protein 4)
- HER2 — 2-й рецептор эпидермального фактора роста человека (human epidermal growth factor receptor 2)
- HNF — ядерный фактор гепатоцитов (hepatocyte nuclear factor)
- HBV — вирус гепатита В (hepatitis B virus)
- HCV — вирус гепатита С (hepatitis C virus)
- IASP — Международная ассоциация по изучению боли (International Association for the Study of Pain)
- IDH — изоцитратдегидрогеназа (isocitrate dehydrogenase)
- Ig — иммуноглобулин (immunoglobulin)
- IGCCCG — 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)
- LFABP — печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты (liver fatty acid binding protein)
- LI-RADS — система данных, изображений и отчета по исследованию печени (Liver Imaging Reporting And Data System)

- 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 O (6) — метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы (O (6) — methylguanine-DNA methyltransferase gene)
- MCPyV — полиомавирус клеток Меркеля (Merkel cell polyomavirus)
- MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 — гены, дисфункция которых ассоциируется с микросателлитной нестабильностью; в норме осуществляют репарацию неспаренных нуклеотидов ДНК
- mRECIST — модифицированные критерии ответа солидных опухолей на лечение (Modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)
- 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)
- раCO₂ — парциальное давление углекислого газа в артериальной крови
- PALBI-score — коэффициент «тромбоциты-альбумин-билирубин» (Platelet-Albumin-Bilirubin Score)
- раO₂ — 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)

- PTV — планируемый объём облучения (planning target volume)
- R — резекция (resection)
- RAF — серин-треониновая киназа
- RANK — рецепторный активатор ядерного фактора каппа-B (receptor activator of nuclear factor kappa-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
- TGFB — трансформирующий фактор роста β (transforming growth factor β),
TMB — опухолевая мутационная нагрузка (tumor mutational burden)
- 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)
- VMAT — объемно модулированная лучевая терапия (volumetric modulated arc therapy)
- WT1 — ген-супрессор опухоли Вилмса (Wilms' tumor suppressor gene 1)

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-27-40

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, 2022 (том 12). 27–40.

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., Фадеева Н.В., Федянин М.Ю.

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 до радикальной ЛТ с целью уменьшения объема опухоли и достижения патоморфологического ответа.

Лечебная/индукционная: лекарственная терапия при метастатическом или местно-распространенном опухолевом процессе, направлена на увеличение продолжительности жизни пациента, в 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 терапии (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 внутритузурно.

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 метакронных, в том числе, индуцированных злокачественных новообразований, изменения морфологической формы (трансформации) и/или молекулярного профиля опухоли, особенно в следующих ситуациях:

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

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

2.2. Характеристики пациента, учитываемые при планировании лекарственной терапии

1. Мнение пациента и его выбор.
2. Возраст.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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 излечение или значимое продление жизни минимален, задачей терапии становится контроль симптомов заболевания при минимизации токсичности и риска тяжелых осложнений.

2.3.2. Относительные противопоказания

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

Для многих препаратов существуют специфические относительные противопоказания. Для цисплатина: состояние по шкале ECOG > 1 балла; клиренс креатинина < 50–60 мл/мин.; сенсоневральная тугоухость > 1 ст. и периферическая нейропатия > 1 ст.; сердечная недостаточность III–IV класса по NYHA. Для антиангиогенных препаратов — кровотечение, наличие свища, перфорации полых органов ЖКТ в анамнезе, артериальные тромбоэмболические события в анамнезе, неконтролируемая артериальная гипертензия.

Острые инфузионные реакции 1–2 степени тяжести, купирующиеся введением антигистаминных препаратов и системных 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: Тюляндина А. С., Коломиец Л. А., Морхов К. Ю., 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).

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; карбоплатина на цисплатин — при раке яичников, раке молочной железы, раке легкого; оксалиплатина на цисплатин — при раке желудка, капецитабин на инфузионный фторурацил — при большинстве опухолей. Равноэффективными и взаимозаменяемыми также являются ингибиторы ароматазы, цетуксимаб и панитумумаб при колоректальном раке, пембролизумаб и ниволумаб при меланоме и т. д.

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 и его пролонгированные формы. 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 $\geq 10 \times 10^9/\text{л}$ 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;
- 6) режим с уплотненным введением химиопрепаратов (доз-денсный режим): рассматривается при быстро пролиферирующих опухолях; характеризуется меньшим интервалом (2 недели вместо 3-недельного интервала) между введениями цитостатических препаратов и требует профилактического использования Г-КСФ.

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):

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

Формула Дюбуа и Дюбуа (модификация):

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

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 м² возможен расчет дозы на площадь 2 м² на первом курсе терапии. При хорошей переносимости лечения на последующих курсах рекомендуется одномоментная или последовательная (в течение двух-трех курсов терапии) эскалация доз препаратов с расчетом на актуальные вес и рост.

Для некоторых химиотерапевтических препаратов установлены предельно допустимые разовые дозы (например, для винкристина — 2 мг, для блеомицина — 30 мг, для карбоплатина — 1000 мг в комбинациях и 1200 мг — в монотерапии). Для препаратов, обладающих дозolimитирующей кумулятивной токсичностью, установлены предельно допустимые кумулятивные дозы: например, с учетом кумулятивной кардиотоксичности антрациклинов, кумулятивная доза для доксорубина составляет 550 мг/м², для эпирубина — 1000 мг/м²; для блеомицина с учетом потенциальной возможности развития фиброза легких кумулятивная доза составляет 360 мг. В отдельных ситуациях, когда отсутствуют другие более эффективные опции лечения и при условии тщательного мониторинга кардиотоксичности на фоне профилактической кардиотропной терапии возможно превышение кумулятивных доз антрациклинов.

Допустимо округление реально вводимой дозы противоопухолевого лекарственного препарата в диапазоне до 10% от расчетной. Перерасчет разовой дозы на последующих курсах производится по актуальным 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 обстоятельства и т. п.). Начало очередного цикла может быть отложено по медицинским показаниям в следующих ситуациях:

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

Для большинства режимов ХТ стандартными требованиями к показателям гемограммы, позволяющим начать очередной курс ХТ, являются $ACH \geq 1,5 \times 10^9 / л$ и количество тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9 / л$. Для отдельных комбинаций и клинических ситуаций (лечение онкогематологических заболеваний, еженедельное введение паклитаксела, гемцитабина, комбинация гемцитабина с наб-паклитакселом, режим BEP или EP 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. Для ряда препаратов (например, фторурацила) необходимо защищать от разрушения светом инфузионные системы и линии.

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 или iRECIST при использовании иммунотерапевтических препаратов), 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 не измеряемыми;
- 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);
 - консультация специалистов — по показаниям, определяемым лечащим врачом. Например, консультация эндокринолога или кардиолога — при необходимости назначения или коррекции проводимой терапии в случае ее недостаточной эффективности.
 - по показаниям (выраженная общая слабость, удлинение интервала QT) — определение уровня магния у пациентов, получающих цетуксимаб или панитумумаб.

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. При проведении паллиативной химиотерапии назначение схемы каждой из линий и изменения доз препаратов определяются врачом-онкологом (специалистом по лекарственной терапии) без привлечения консилиума.

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 неоадъювантной 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, 16–18 недель индукционной ХТ первой линии колоректального рака). 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 при ряде опухолей рекомендуется провести еще 2–3 цикла ХТ с последующим наблюдением или поддерживающей терапией. Таргетная терапия, ГТ и иммунотерапия обычно при паллиативном лечении проводятся до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности.

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-41-59

Цитирование: Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Бредер В.В., Горбунова В.А., Демидова И.А., Деньгина Н.В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 41–59.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Коллектив авторов: Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Бредер В.В., Горбунова В.А., Демидова И.А., Деньгина Н.В., Моисеенко Ф.В., Проценко С.А., Реутова Е.В., Сакаева Д.Д., Смолин А.В., Строяковский Д.Л., Тер-Ованесов М.Д., Черных М.В.

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, T2a, b T3	N1 N0	M0 M0
IIIA	T1a-c, T 2a, b T3 T4	N2 N1 N0–1	M0 M0 M0
IIIB	T1a-c, T 2a, b T3, T4	N3 N2	M0 M0

Стадия	T	N	M
IIIC	T3, T4	N3	M0
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 неплоскоклеточного (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 (в том числе, методом ИГХ), транслокации ROS1 и мутации BRAF V600E] и «возможный объем тестирования» [транслокации RET, мутации c-MET, амплификация c-MET, мутации 20 экзона HER2, амплификации HER2, мутации KRAS и транслокации NTRK, вставки (инсерции) в 20 экзоне гена EGFR] 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 высокопроизводительное секвенирование (NGS) как метод молекулярного профилирования рака легкого для тестирования биомаркеров с учетом текущей доступности лекарственных препаратов «направленного действия». С целью оптимизации использования NGS кандидатами для данного вида исследования следует считать пациентов с распространенным неплоскоклеточным 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 исследования 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); по возможности — 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, вставки (инсерции) в 20 экзоне гена EGFR);
- для EGFR-позитивных больных при прогрессировании на фоне таргетной терапии тирозинкиназными ингибиторами первого и второго поколений показано выполнение повторных биопсий с определением мутации вторичной резистентности T 790M с помощью молекулярно-генетического исследования.

Всем больным с установленным диагнозом «рак легкого» рекомендуется отказ от курения.

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%.

3.1.1. Принципы лечения пациентов с 0–IIIA стадиями НМРЛ

Пациенты с 0–IIIA стадиями НМРЛ считаются операбельными, с IIIB (T3N2) — потенциально операбельными (при возможности R0-резекции) с учетом функциональных показателей. При полноценном предоперационном обследовании доля пациентов, у которых интраоперационно процесс признается нерезектабельным, 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 распространенностью заболевания cT1–2N0 в случае невозможности проведения хирургического лечения рекомендуется дистанционная стереотаксическая гиподифракционная ЛТ по радикальной программе (высокодозированное облучение).

Возможные режимы фракционирования:

- 7,5 Гр 8 фракций: ультрацентральные опухоли¹;
- 12 Гр 5 фракций: центральные опухоли;
- 20 Гр 3 Фракции: периферические опухоли.

Больным со IIa стадией и факторами высокого риска (опухоли > 4 см, вовлечение висцеральной плевры, сосудистая инвазия, низкая степень дифференцировки, хирурги-

¹ При облучении ультрацентральных опухолей (планируемый целевой объем примыкает к или накладывается на проксимальную часть бронхиального дерева, пищевод или трахею), возможно, целесообразно использовать схему со стандартным фракционированием.

ческое 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.

После ХЛТ по радикальной программе при отсутствии прогрессирования заболевания возможно назначение поддерживающей иммунотерапии.

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.

Пациентам после радикального хирургического лечения с локорегиональным рецидивом в случае неоперабельности или функциональной непереносимости хирургического вмешательства в отдельных случаях может быть проведена ХЛТ по радикальной программе.

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 рассмотреть опцию ХЛТ;

В других случаях рекомендуется проведение ХЛТ по радикальной программе.

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

При исходно нерезектабельной 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. Начало терапии рекомендуется в ближайшее время после окончания ХЛТ.

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

В исследовании CM 816 у больных НМРЛ IB-IIIА стадией (TNM 7-я версия) без активирующих мутаций EGFR или транслокаций ALK в неоадьювантном режиме использовался ниволумаб в дозе 360 мг в комбинации с ХТ платиновым дуплетом, 3 цикла с интервалом 3 недели. Для неплоскоклеточного НМРЛ применялась ХТ «пеметрексед+цисплатин» или «паклитаксел+карбоплатин», для плоскоклеточного НМРЛ — «гемцитабин+цисплатин» или «паклитаксел+карбоплатин». Полученны данные о статистически значимом увеличении 2-летней безрецидивной выживаемости при проведении неоадьювантной комбинированной иммуно-химиотерапии.

Адьювантная ХТ рекомендуется 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 адьювантной и неоадьювантной лекарственной терапии НМРЛ представлены в табл. 2 и 3.

Таблица 2. Рекомендуемые режимы адьювантной и неоадьювантной 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 или 60 мг/м ² внутрь в 1-й и 8-й дни, каждые 3 нед., 4 цикла
цисплатин 100 мг/м ² в/в в 1-й день+этопозид 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 на фоне премедикации фолиевой кислотой и вит. В12 (для неплоскоклеточного НМРЛ)
карбоплатин AUC5–6 в/в в 1-й день+паклитаксел 175–200 мг/м ² в 1-й день, каждые 3 нед., 4 цикла
карбоплатин AUC5 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 AUC5 в/в в 1-й день+винорелбин 25 мг/м ² в/в или 60 мг/м ² внутрь в 1-й и 8-й дни, каждые 3 нед., 4 цикла

карбоплатин AUC5 в/в в 1-й день+пеметрексед 500 мг/м ² в/в в 1-й день, каждые 3 нед., 4 цикла на фоне премедикации фолиевой кислотой и вит. В12 (для неплоскоклеточного НМРЛ)
осимертиниб 80 мг внутрь ежедневно до 3 лет или развития непереносимой токсичности, после адъювантной ХТ или без нее (при наличии активирующих мутаций в гене EGFR)
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. до 1 года или развития непереносимой токсичности, после адъювантной ХТ (при гиперэкспрессии PD-L1 $\geq 50\%$ опухолевых клеток)
ниволумаб ¹ 360 мг в/в кап. в 1-й день в комбинации с одним из режимов ПХТ: 1) карбоплатин AUC5–6 в/в в 1-й день+паклитаксел 175–200 мг/м ² в 1 день (для любого гистологического подтипа) или 2) 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 (для плоскоклеточного НМРЛ) или 3) 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., 3 цикла (для неплоскоклеточного НМРЛ)

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

Неоадъювантная ХТ рекомендована пациентам с IIIA стадией с N2 в количестве 2–4 циклов как этап комбинированного лечения.

Адъювантная ХТ рекомендована в количестве 4 циклов не позднее 8 недель после операции.

Пациентам с Ib–IIIA стадиями при выявлении активирующих мутаций гена EGFR (19 и 21 экзоны) рекомендуется адъювантная таргетная терапия ингибитором тирозинкиназы EGFR третьего 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 гиперэкспрессии PD-L1 $\geq 50\%$ 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 ($\pm 10\%$) 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 балла рекомендуется последовательное применение ХТ и ЛТ. Важнейшими целями современ-

ной 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).

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. Рекомендуется проведение 3–4 циклов ХТ перед ЛТ, либо 2–4 циклов одновременно с ХТ.

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

паклитаксел 175–200 мг/м ² в/в капельно+карбоплатин AUC5 в/в капельно в 1-й день, каждые 3 нед., 3–4 курса
пеметрексед 500 мг/м ² в/в капельно+цисплатин 75 мг/м ² в/в капельно или карбоплатин AUC5 в/в капельно в 1-й день, 3 нед., 3 курса одновременно с ЛТ (при неплоскоклеточном НМРЛ)
этопозид 50 мг/м ² в/в в 1–5-й и 29–33-й дни+цисплатин 50 мг/м ² в 1-й, 8-й, 29-й, 36-й дни одновременно с ЛТ
паклитаксел 45–50 мг/м ² в/в еженедельно+карбоплатин AUC2 в/в капельно еженедельно одновременно с ЛТ

После завершения ХЛТ пациентам, не имеющим признаков прогрессирования заболевания (контрольное КТ целесообразно проводить непосредственно после окончания ХЛТ), рекомендуется поддерживающая иммунотерапия дурвалумабом с целью увеличения 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 органов грудной клетки с в/в контрастированием или без него и УЗИ брюшной полости; необходимо дополнительно рассмотреть возможность УЗИ шейно-надключичных лимфоузлов. КТ/МРТ головного мозга следует выполнять при наличии жалоб и клинических показа-

ний, 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 возможностью существования воспалительных изменений 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 первой линии НМРЛ IV стадии.

цисплатин 75–80 мг/м ² в/в в 1-й день+винорелбин 25–30 мг/м ² в/в или 60–80 мг/м ² внутрь в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед.
карбоплатин AUC5–6 в/в в 1-й день каждые 3 нед. +паклитаксел 175–200 мг/м ² в/в в 1-й день±бевацизумаб 15 мг/кг в/в каждые 3 нед. до прогрессирования (при аденокарциноме)
цисплатин 80 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.
карбоплатин AUC5 в 1-й день+гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед.
цисплатин 75 мг/м ² в/в (или карбоплатин AUC5 в/в) в 1-й день каждые 3 нед. +пеметрексед 500 мг/м ² в/в в 1-й день 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
цисплатин 75–80 мг/м ² в/в в 1-й день+этопозид 120 мг/м ² в/в в 1–3-й дни каждые 3 нед.
карбоплатин AUC5 в/в в 1-й день+этопозид 100 мг/м ² в/в в 1–3-й дни каждые 3 нед.

винорелбин 25–30 мг/м ² в/в или 60–80 мг/м ² внутрь в 1-й, 8-й, 15-й дни 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 непилоскоклеточном НМРЛ)
пембролизумаб 200 мг в/в 30-минутная инфузия каждые 3 нед. для пациентов с экспрессией PD-L1 $\geq 50\%$ 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 $\geq 50\%$ 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 AUC5) 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 непилоскоклеточном НМРЛ без активирующих мутаций)
пембролизумаб 200 мг+паклитаксел 200 мг/м ² в 1-й день+карбоплатин AUC6 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. длительно, до 2 лет (для пациентов с экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$ опухолевых клеток при НМРЛ без активирующих мутаций в случае непереносимости ХТ)
пембролизумаб 400 мг в/в 30-минутная инфузия каждые 6 нед. длительно, до 2 лет (для пациентов с экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$ опухолевых клеток при НМРЛ без активирующих мутаций в случае непереносимости ХТ)
атеволизумаб 1200 мг в/в+паклитаксел 200 мг/м ² в/в (для пациентов монголоидной расы — 175 мг/м ²) +карбоплатин AUC6 в/в+бевацизумаб 15 мг/кг в/в в 1-й день каждые 3 нед. 4 цикла, в дальнейшем — поддерживающая терапия атеволизумабом и бевацизумабом до прогрессирования или непереносимой токсичности (только при непилоскоклеточном НМРЛ). В случае клинической необходимости перед началом терапии атеволизумабом пациенты с EGFR или ALK геномной опухолевой мутацией должны получить таргетную терапию
атеволизумаб назначается в дозах: • 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 (позитивное окрашивание мембраны $\geq 50\%$ опухолевых клеток или $\geq 10\%$ иммунокомпетентных 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 нед. +ипилимумаб 1 мг/кг 1 раз в 6 нед. +2 цикла ХТ 1 раз в 3 нед. (при плоскоклеточном НМРЛ — паклитаксел 200 мг/м ² +карбоплатин AUC6 в/в капельно 1 раз в 3 нед.; при непилоскоклеточном НМРЛ — пеметрексед 500 мг/м ² +цисплатин 75 мг/м ² (карбоплатин AUC5 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 до прогрессирования или непереносимой токсичности (при наличии активирующих мутаций EGFR)
эрлотиниб по 150 мг внутрь ежедневно длительно до прогрессирования или непереносимой токсичности (при наличии активирующих мутаций EGFR)

рамуцирумаб 10 мг/кг в/в каждые 2 нед. + эрлотиниб 150 мг внутрь ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности (при наличии активирующих мутаций EGFR в 18, 19 и 21 экзонах)
бевацизумаб 15 мг/кг в/в кап каждые 3 нед. + эрлотиниб 150 мг внутрь ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности (при наличии активирующих мутаций EGFR в 18, 19 и 21 экзонах)
афатиниб 40 мг внутрь ежедневно длительно до прогрессирования или непереносимой токсичности (при наличии активирующих мутаций EGFR)
осимертиниб 80 мг внутрь ежедневно длительно до прогрессирования или непереносимой токсичности (при наличии активирующих мутаций EGFR)
кризотиниб по 250 мг 2 раза/сут. внутрь ежедневно длительно до прогрессирования или непереносимой токсичности в первой линии терапии (при транслокации ALK, ROS1 и мутации c-MET)
церитиниб 450 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности в первой линии терапии, после прогрессирования на фоне терапии кризотинибом или при ее непереносимости (при транслокации ALK)
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)
бригатииниб ² 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 1 линии терапии, при прогрессировании заболевания на фоне терапии алектинибом или церитинибом в первой линии либо после применения кризотиниба и как минимум еще одного ингибитора тирозинкиназы ALK)
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)
капматиниб ² по 400 мг 2 раза в сутки ежедневно длительно (при мутации гена c-MET)

¹ Комбинация пеметрекседа с цисплатином у больных неплоскоклеточным НМРЛ в рандомизированном исследовании показала преимущество по сравнению с комбинацией гемцитабина 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 6. Оценку эффективности лечения рекомендуется проводить после каждых 2 циклов ХТ в сроки около 2 нед. от первого дня четного цикла.

Неплатиновые режимы (комбинированные или в виде монокимиотерапии) 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

патологии 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%, пембролизумабом 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, R-графия, МРТ, ПЭТ/КТ, сцинтиграфия скелета) проявлений опухолевого процесса для контроля эффективности 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 с помощью анти-PD-1 антитела 22C3, рекомендуются МКА пембролизумаб (200 мг в/в 30 мин. каждые 3 нед.; 400 мг в/в 30 мин. каждые 6 нед.) 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 иммунотерапия+ХТ с использованием одного из двух режимов:

- 1) пембролизумаб 200 мг в/в+пеметрексед 500 мг/м² в/в+цисплатин 75 мг/м² в/в (карбоплатин AUC5 в/в) 1 раз в 3 нед. 4 цикла, в дальнейшем — поддерживающая терапия пембролизумабом и пеметрекседом в прежних дозах 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 AUC6 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 (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 AUC6 в/в в 1-й день каждые 3 нед. 4 цикла, в дальнейшем — поддерживающая терапия пембролизумабом в прежней дозе 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 в/в 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 AUC6 в/в капельно 1 раз в 3 нед., всего 2 цикла; для неплоскоклеточного НМРЛ — пеметрексед 500 мг/м²+цисплатин 75 мг/м² (или карбоплатин AUC5–6) в/в капельно 1 раз в 3 нед., всего 2 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 поли- или монокимиотерапии 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 $\geq 1\%$ 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.

Ниволумаб рекомендуется больным плоскоклеточным и неплоскоклеточным НМРЛ при любом уровне экспрессии PD-L1 (в том числе и при неизвестном статусе PD-L1) в виде 60-минутной или 30-минутной инфузии 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 $\geq 1\%$ 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.

Иммунотерапия во второй и последующих линиях лечения метастатического НМРЛ может продолжаться до клинически значимого (симптомного) прогрессирования процесса при неприемлемой 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 в прежней дозе 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 аденокарциномой 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 75 мг/м² в/в капельно каждые 3 нед. до прогрессирования заболевания или 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 (табл. 4).

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 (при неплоскоклеточном НМРЛ) или афатиниб могут быть рекомендованы пациентам без активирующих мутаций в гене EGFR, если имеются противопоказания для иммуно- и ХТ (табл. 4).

Замена одного иммуноонкологического препарата на другой не рекомендуется.

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

Молекулярно-направленная терапия рекомендуется 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 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 (табл. 4).

Осимертиниб по сравнению с ингибиторами тирозинкиназы первого поколения улучшает общую выживаемость. Комбинация ингибиторов VEGF (бевацизумаб 15 мг/кг каждые 3 нед. или рамуцирумаб 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 и некоторых вариантах мутаций в 20 экзонах. В этих случаях требуется консультация генетика с целью определения потенциальной чувствительности к таргетной терапии. 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 поколений 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 химиоиммунотерапия по схеме: атезолизумаб 1200 мг в/в+паклитаксел 200 мг/м² в/в (для пациентов монголоидной расы — 175 мг/м²) +карбоплатин AUC6 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.

Монотерапия ингибиторами контрольных точек иммунитета этим пациентам может быть рекомендована при исчерпании стандартных вариантов лечения в третьей-четвертой линиях терапии.

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

- алектиниб 600 мг внутрь 2 раза/сут.
- лорлатиниб 100 мг внутрь 1 раз/сут.
- церитиниб 450 мг/сут внутрь.
- кризотиниб 250 мг внутрь 2 раза/сут.
- бригатиниб¹ 90 мг 1 раз в сутки внутрь в течение первых 7 дней, затем — 180 мг 1 раз в сутки внутрь.

При метастатическом поражении головного мозга наибольшую внутримозговую эффективность проявляют бригатиниб, алектиниб и лорлатиниб; бригатиниб¹ 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 бригатиниба¹ 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 бригатинибом¹. При непрямом сравнительном анализе бригатиниб¹ демонстрирует наиболее высокий уровень выживаемости без прогрессирования, однако прямых сравнительных исследований эффективности церитиниба, алектиниба и бригатиниба¹ не проводилось. При невозможности своевременного назначения ингибиторов ALK второго поколения показана платиносодержащая ХТ с метотрекседом и, при отсутствии противопоказаний, — бевацизумабом или химио-иммунотерапия по схеме: атезолизумаб 1200 мг в/в+паклитаксел 200 мг/м² в/в (для пациентов монголоидной расы — 175 мг/м²) +карбоплатин АУС6 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 алектинибом или церитинибом или бригатинибом¹ 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+пак-

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

литаксел 200 мг/м² в/в (для пациентов монголоидной расы — 175 мг/м²) +карбоплатин АUC6 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 рекомендована таргетная терапия кризотинибом. При прогрессировании на фоне таргетной терапии кризотинибом может быть рекомендована платиносодержащая ХТ или таргетная терапия ROS1-ингибиторами последующих поколений (церитиниб¹, лорлатиниб¹).

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 с-MET рекомендована таргетная терапия кризотинибом. При прогрессировании на фоне таргетной терапии кризотинибом может быть рекомендована платиносодержащая ХТ.

Препарат капматиниб¹ показан в качестве монотерапии для лечения взрослых пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ с мутацией в гене с-MET, приводящей к выпадению 14 экзона.

Среди пациентов с НМРЛ с мутацией с-MET общий ответ наблюдался у 41% пациентов, получавших ранее одну или две линии терапии, и у 68% пациентов, ранее не получавших лечение. Медиана времени без прогрессирования составила 5,4 и 12,4 месяцев соответственно.

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

При выявлении реарранжировки гена NTRK может быть рекомендован ларотректиниб 100 мг дважды в день до прогрессирования или неприемлемой токсичности.

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 для 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, лорлатиниб, церитиниб, бригатииниб¹ обладают преимуществом в отношении интракраниального контроля и выживаемости без прогрессирования по сравнению с ингибиторами тирозинкиназ первого поколения при классических мутациях в первой линии терапии. С учетом более низкой эффективности ингибиторов тирозинкиназ первого поколения в отношении интракраниального контроля при их применении в первой линии терапии ЛТ (при возможности — стереотаксическое облучение) должна быть рассмотрена уже в дебюте заболевания. Применение ингибиторов тирозинкиназ второго-третьего поколений позволяет отложить применение ЛТ до интракраниального прогрессирования.

Кумулятивная частота прогрессирования в ЦНС через 12 мес. при применении осимертиниба в 3 раза ниже по сравнению с ингибиторами тирозинкиназы EGFR первого поколения (8 % против 24 %). Афатиниб демонстрирует сравнимую с ингибиторами тирозинкиназ первого поколения эффективность у пациентов с метастазами в головном мозге.

Однако афатиниб подобно осимертинибу у пациентов без исходных метастазов в ЦНС снижает риск возникновения метастазов *de novo*. Кумулятивная частота прогрессирования в ЦНС через 12 мес. при применении алектиниба в 4 раза ниже по сравнению с ингибитором тирозинкиназы ALK первого поколения кризотинибом (9,4 % против 41,4 %). Кумулятивная частота прогрессирования в ЦНС через 12 мес. при применении лорлатиниба составляет 7 % против 72 % при применении кризотиниба у пациентов с наличием метастазов в ЦНС исходно, и 1 % против 18 % у пациентов без исходных метастазов в ЦНС.

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.

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

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-60-66

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, 2022 (том 12). 60–66.

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
Оккультная	T _x	N0	M0
0	T _{is}	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

Стадия	T	N	M
IIIC	T3, T4	N3	M0
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 (в случае подтверждения данного факта — рекомендовать отказ от курения);
- общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов;
- биохимический анализ крови с определением показателей функции печени (АЛТ, АСТ, общий билирубин), электролитов (калий, натрий), общего кальция, 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 (при возможности) — в случае предположения локализованного МРЛ;
- в случае предположения локализованного процесса — эндоскопическая биопсия лимфатических узлов средостения;
- торакоцентез с цитологическим исследованием экссудата — при гидротораксе;
- оценку ФВД — по показаниям;
- радиоизотопное исследование скелета+R-графию зон накопления РФП — при возможности;
- одностороннюю биопсию костного мозга в случае нейтропении или тромбоцитопении — по решению врача.

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 лимфатических узлов средостения дальнейшее хирургическое стадирование не требуется.

- T1–2N0 (при морфологическом подтверждении N0) — хирургическое лечение либо, при наличии противопоказаний или отказе к оперативному вмешательству, проведение лучевой терапии (SBRT) с последующими 4 циклами химиотерапии (EP/EC). Рекомендуемые дозы лучевой терапии: 54–60 Гр за 3 фракции при периферических опухолях, 60 Гр за 5 фракций при центральных опухолях и 60 Гр за 8 фракций при ультрацентральных опухолях.
 - 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.

Режимы
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 AUC5–6 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/м² в/в в 1-й день + этопозид 120 мг/м² 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. Объемы 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. Профилактическое облучение головного мозга не показано в случае выполнения МРТ головного мозга каждые 3 месяца. При отсутствии возможности регулярного выполнения МРТ, в подобной клинической ситуации, допустима профилактическая лучевая терапия на головной мозг.

3.2.1.2. Общее состояние по шкале ECOG 3–4 (по другим причинам, не обусловленным опухолевым процессом) — 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 по показаниям±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). При планировании ЛТ стоит отдать предпочтение методу стереотаксической ЛТ при олигометастатическом поражении головного мозга. При множественных очагах или вовлечении мозговых оболочек показано облучение всего объема головного мозга в паллиативном режиме 30–36 Гр за 10–12 фракций.

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

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

Режимы
карбоплатин АUC5 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. или атезолизумаба 1680 мг в 1-й день каждые 4 нед. в поддерживающем режиме (предпочтительно)
карбоплатин АUC5–6 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 (предпочтительно)
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 (предпочтительно)
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 АUC5–6 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 АUC5 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 обследование, 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 — симптоматическое лечение; возможно паллиативное облучение симптоматических очагов.

Таблица 4. Рекомендуемые режимы лекарственной терапии второй и более линии (в случае прогрессирования заболевания).

Режим
топотекан 1,5 мг/м ² в/в с 1-го по 5-й дни каждые 4 нед.
циклофосамид 600 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. (разовая доза не должна превышать 2 мг.)
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 1 линии химиотерапии)
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 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 недели (после химиотерапии 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 недель (после 2-х и более линии терапии)
темозоломид 200 мг/м ² Д1–5 внутрь каждые 28 дней (в т. ч. возможно при метастатическом поражении головного мозга)

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

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 с внутривенным контрастированием, МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием 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 ме-

сяца 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: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-67-80

Цитирование: Волков Н.М., Барболина Т.Д., Борисова Т.Н., Владимирова Л.Ю., Деньгина Н.В., Левченко Е.В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению мезотелиомы плевры, брюшины и других локализаций. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 67–80.

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

Коллектив авторов: Волков Н.М., Барболина Т.Д., Борисова Т.Н., Владимирова Л.Ю., Деньгина Н.В., Левченко Е.В., Пикин О.В.

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

Мезотелиома — злокачественная агрессивно растущая опухоль, которая возникает при трансформации мезотелиальных клеток, выстилающих естественные полости организма, и характеризуется поражением плевры (около 80–90% случаев), брюшины (15–20% случаев), перикарда и оболочек яичка (около 1–2% случаев). Заболеваемость мезотелиомой плевры (МП) значительно варьирует от 8 случаев на 100 000 населения в Англии до 3,1 случаев — в Австралии и 1 случая — в США, Испании, Польше. Частота МП увеличивается в последние годы в России, странах Западной Европы, Китае, Индии. Пик заболеваемости ожидается к 2025 г. Роста заболеваемости мезотелиомой брюшины (МБ) нет. МП чаще встречается у мужчин в соотношении 6:1, тогда как МБ чаще встречается у женщин в соотношении 2:1. В России 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. По мнению некоторых авторов роль контакта с асбестом прослеживается не более чем в 50% случаев МБ. Кроме асбеста в развитии МП также имеют значение другие химические канцерогены (силикаты, бериллий, жидкий парафин), ионизирующее излучение (описаны случаи развития мезотелиомы через 20–30 лет после ЛТ лимфогранулематоза). Имеет значение генетическая предрасположенность (мутации BRCA1-ассоциированного белка BAP-1), 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 МП используется классификация, предложенная Международной группой по изучению мезотелиомы (IMIG), (AJCC, 8 издание, 2017 г.). Стадирование по TNM применимо только к МП (табл. 1 и 2). Несмотря на то, что выпот в плевральной полости при МП встречается у 40–70 % больных, при стадировании наличие его 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 резектабельна, 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 ± поражение 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 ^{1,2}	
Nx	Региональные лимфатические узлы не могут быть оценены
N0	Нет метастазов в региональных лимфатических узлах
N1	Метастазы в бронхопульмональных лимфатических узлах (узле) и/или лимфатических узлах (узле) корня легкого на стороне поражения, медиастинальных лимфатических узлах, 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 МБ 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	N любая	M0
IV	T любая	N любая	M1

Для определения распространенности поражения брюшины при МБ и определения возможности хирургического лечения используют шкалу расчета индекса канцероматоза (PCI — Peritoneal Cancer Index), предложенную Sugarbaker РН в 1999 г. Для расчета этого показателя брюшная полость условно делится на 9 областей, как показано на рис. 1, а также выделяются 4 отдела тонкой кишки (всего 13 отделов). Для каждой области оцениваются опухолевые поражения и присваивается индекс, который для удобства вносится в таблицу (табл. 3): 0-нет элементов опухоли, 1-образования до 5 мм, 2-образования до 25 мм, 3-образования более 25 мм или сливные. Индекс перитонеального канцероматоза представляет собой сумму значений, присвоенных каждому из отделов брюшной полости. Данная шкала носит условный характер и формально не может в настоящее время использоваться для стадирования МБ, но применяется для определения прогноза.

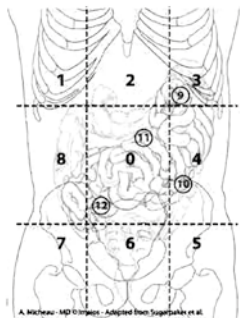


Рисунок 1. Схема условного деления брюшной полости на области для подсчета индекса перитонеального канцероматоза.

Таблица 3. Таблица расчета индекса перитонеального канцероматоза.

	Балл
Зоны брюшной полости	
0-центральный отдел	
1-правый купол диафрагмы	
2-эпигастральная область	
3-левый купол диафрагмы	
4-левый латеральный канал	
5-левая подвздошная область	
6-малый таз	
7-правая подвздошная область	
8-правый латеральный канал	
Отделы тонкой кишки	
9-проксимальная часть тощей кишки	
10-дистальная часть тощей кишки	
11-проксимальная часть подвздошной кишки	
12-дистальная часть тощей кишки	
Индекс перитонеального канцероматоза	

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. МБ 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 исследование 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 (Hb, общее число лейкоцитов, лейкоцитарная формула, тромбоциты);
- биохимический анализ крови (креатинин, мочеви́на, АЛТ, АСТ);
- 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 дифференцировать 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;
- 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;
- молекулярное или ИГХ исследование dMMR и MSI (выявляется в 1–2% случаев) при МБ;
- ИГХ исследование PD-L1 в опухоли (в случае, если планируется назначение иммунотерапии) с использованием антител клонов 28–8 или 22C3.

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 Hb и лейкоцитов (табл. 4). Экспрессия PD-L1-прогностический фактор для МП. Отсутствие экспрессии PD-L1 ассоциируется с увеличением выживаемости.

Таблица 4. 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	< 400,0 × 10 ⁹ /л	≥ 400,0 × 10 ⁹ /л
Гемоглобин	≥ 14,6 г/дл	< 11,2 г/дл
Потеря массы тела	Нет	Есть
ECOG	0	1–2
Гистологический вариант	Эпителиоидный	Неэпителиоидный
Пол	Женский	Мужской
Лейкоциты	< 8,3 × 10 ⁹ /л	≥ 8,3 × 10 ⁹ /л
Точность диагностики	Максимальная	Минимальная
PD-L1	Отрицательный < 1%	Положительный ≥ 1%

При МБ важное прогностическое значение имеют индекс перитонеального канцероматоза и полнота циторедукции, которая определяется размером остаточных очагов опухоли: 0 — нет очагов, 1 — до 2,5 мм, 2 — от 2,5 мм до 25 мм, 3 — более 25 мм.

4. ЛЕЧЕНИЕ

4.1. I–IIIA стадии

4.1.1. Хирургическое лечение

Хирургический метод лечения предпочтителен для ранних стадий. Объем операции при МП:

- экстроплевральная пневмонэктомия;
- плеврэктомию или декортикация;
- плевродез как метод лечения рецидивирующего плеврита.

Операции должны проводиться 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 декорткация в сравнении с экстраплевральной декорткацией сопровождается лучшими показателями послеоперационной летальности (0–4% против 5–7% соответственно). Метаанализ, в который включены 2903 оперированных пациентов с МП, подтвердил лучшие непосредственные результаты плевральной декорткации в сравнении с экстраплевральной декорткацией; отсутствие статистически значимых различий в 2-х летней выживаемости авторы объяснили гетерогенностью групп. Следует иметь ввиду, что не всем пациентам с МП возможно выполнение плевральной декорткации из-за наличия массивной инвазии опухоли в паренхиму легкого или буллезной эмфиземы, при которых удаление висцеральной плевры сопряжено с массивным воздухоистечением.

Есть данные об эффективности адъювантных интраоперационных методов лечения, включая гипертермическую интраоперационную ХТ (ГИОХ), экспозицию в течение 15 мин. подогретого до 40–41°C раствора бетадина (повидон-йод) и фотодинамическую терапию (ФДТ), нацеленных на микрометастазы и направленных на улучшение местного контроля. Решение о таких дополнительных методах воздействия принимается на междисциплинарном консилиуме.

Париетальная плеврэктомия или плевродез показаны для купирования рецидивирующего плеврита. Плеврэктомия не увеличивает выживаемость по сравнению с экстраплевральной декорткацией, 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 МБ существует три основных типа химиотерапевтического внутрибрюшинного воздействия — это HIPEC, EPIC и NIPEC, которые направлены на усиление адъювантного лечения и увеличение безрецидивной и общей выживаемости.

HIPEC (Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy) — интраперитонеальная гипертермическая ХТ, которая проводится интраоперационно.

EPIC (Early postoperative intraperitoneal) — ранняя послеоперационная внутрибрюшинная ХТ, которая может проводиться сразу, в 1–5-е сутки после циторедуктивной операции.

NIPEC (Normothermic intraperitoneal chemotherapy) — нормотермическая внутрибрюшинная ХТ, которая проводится через 4–6 недель после операции.

Для лечения МБ рекомендуется комбинированный подход: циторедуктивная операция + HIPEC. На сегодняшний день нет общепринятой стандартизированной методики HIPEC. В качестве химиотерапевтических препаратов для нее могут использоваться

в монорежиме цисплатин или карбоплатин, митомицин, доксорубицин, паклитаксел, оксалиплатин, фторурацил, иринотекан, доцетаксел. Доза и концентрация препарата рассчитываются в мг/м² и л/м². Температура нагревания также различается — от 31 до 44 °С. Длительность перфузии составляет от 30 мин до 2 ч. Это дает большой диапазон данных по медиане продолжительности жизни после использования HIPEC (от 30 до 92 мес.) и показателям 5-летней ОВ (от 41 до 67%).

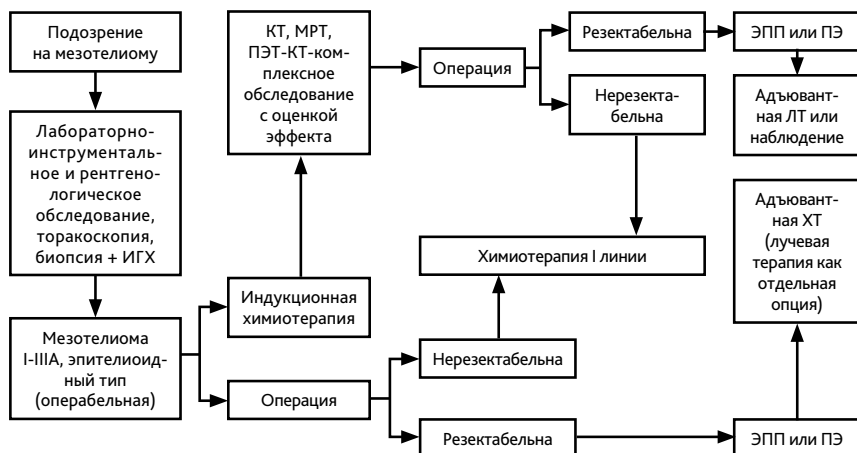
При невозможности выполнения HIPEC проводится отсроченная HIPEC.

Лишь в одном нерандомизированном исследовании с участием 29 пациентов была использована наиболее «агрессивная» терапия в виде циторедуктивной операции + HIPEC, затем — EPIC, а затем — длительное HIPEC паклитакселом или пеметрекседом с в/в введением цисплатина. Такое лечение помогло увеличить 5-летнюю ОВ по сравнению с только HIPEC или HIPEC и EPIC до 75% ($p = 0,0374$), но подобная тактика сопряжена с большим риском развития осложнений и не может быть предложена в качестве стандарта для пациентов с МБ.

При мезотелиоме оболочек яичка оптимальным объемом операции считается 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.

4.1.2. Комбинированное лечение

Хирургическое лечение может рассматриваться при эпителиоидной МП как компонент тримодальной терапии. Так как при МП операция R0 сомнительна, настоятельно рекомендуется проводить комбинированную терапию с ХТ в режимах, рекомендованных для I линии ХТ, и/или ЛТ. В неоадьювантном режиме не применяются комбинации с включением бевацизумаба и иммунотерапия. Показания к трехкомпонентному лечению определяются индивидуально, исходя из общего состояния пациента, распространенности процесса, ожидаемой эффективности ХТ, технических и кадровых возможностей стационара. С учетом данных рандомизированного исследования MARS (2011 г.) оптимальным объемом хирургического этапа при комбинированном лечении считается декорткация плевры. Алгоритм диагностики и лечения ранних стадий МП представлен на рис. 2.



ЭПП — экстраплевральная пневмонэктомия, ПЭ — плеврэктомия.

Рисунок 2. Алгоритм диагностики и лечения локализованной мезотелиомы плевры.

Адювантная химиотерапия показана:

- после экстраплевральной пневмонэктомии и плеврэктомии при МП;
- после циторедуктивной перитонэктомии при МБ;
- после циторедуктивной перитонэктомии и HIPEC или NIPES при МБ при наличии одного из неблагоприятных прогностических факторов (индекс полноты циторедукции > 1, саркоматоидный или бифазный гистотип, поражение лимфатических узлов, Ki67 > 9%, индекс перитонеального карциноматоза > 17).

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

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, таргетная терапия и иммунотерапия.

Выделяют два основных режима ХТ I линии — это платиносодержащие режимы в комбинации с пеметрекседом или гемцитабином; таргетная антиангиогенная терапия представлена пеметрексед-содержащим режимом в сочетании с бевацизумабом; в качестве двойной иммунной блокады контрольных точек используются ниволумаб и ипилимуаб.

По данным исследования CheckMate 743 комбинация ипилимуаба и ниволумаба у ранее не получавших лечение пациентов с неоперабельной МП показала преимущество

по сравнению с ХТ пеметрекседом и препаратами платины по показателю ОВ (медиана ОВ 18,1 мес. против 14,1 мес.). При этом различий в медиане безрецидивного периода и в частоте объективных ответов отмечено не было. В течение первых 7 месяцев иммунотерапия уступала по ВБП, однако, после 3 лет наблюдения в группе иммунотерапии у 14% больных не наблюдалось прогрессирование против 1% в группе ХТ.

При эпителиоидном типе опухоли медиана продолжительности жизни при иммунотерапии составила 18,7 мес. против 16,5 мес. в группе ХТ. Не получено статистически значимой разницы между двумя лечебными подходами при PD-L1-негативном варианте (медиана продолжительности жизни при иммунотерапии составила 17,3 мес. против 16,5 мес. при ХТ). Эти пациенты не получили явного преимущества от комбинированной иммунотерапии, и, таким образом, ХТ пеметрекседом с препаратами платины, возможно, с добавлением бевацизумаба, пока остается разумным вариантом I линии лечения у них.

Стандартов II и последующих линий лечения нет. В качестве режима II линии должны быть в первую очередь использованы комбинации из вариантов I линии, которые ранее не применялись.

Основные и альтернативные режимы лекарственного лечения представлены в табл. 5.

Таблица 5. Режимы лекарственного лечения, рекомендуемые при мезотелиоме.

Схема лечения	Режим
I линия	
PP	пеметрексед 500 мг/м ² в/в в 1-й день + цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день, каждый 21 день
PC	пеметрексед 500 мг/м ² в/в в 1-й день + карбоплатин AUC5 (6) в/в в 1-й день, каждый 21 день
PP + бевацизумаб	пеметрексед 500 мг/м ² в/в в 1-й день + цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день + бевацизумаб 15 мг/кг в/в в 1-й день, каждый 21 день
PC + бевацизумаб	пеметрексед 500 мг/м ² в/в в 1-й день + карбоплатин AUC5 (6) в/в в 1-й день + бевацизумаб 15 мг/кг в/в в 1-й день, каждый 21 день
GP	гемцитабин 1000–1250 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни + цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день, каждый 21 день
GC	гемцитабин 1000–1250 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни + карбоплатин AUC5 (6) в/в в 1-й день, каждый 21 день
ниволумаб + ипилимумаб	ниволумаб 3 мг/кг или 240 мг в/в 1 раз в 14 дней или 360 мг в/в каждые 3 недели + ипилимумаб 1 мг/кг в/в 1 раз в 6 недель не более 2 лет
II и последующие линии (или I линия при противопоказаниях к препаратам платины и комбинированной ХТ)	
гемцитабин	750–1200 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни, каждые 28 дней
винорелбин	20 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни, каждые 28 дней
винорелбин	25–30 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни, каждый 21 день
пеметрексед	500 мг/м ² в/в в 1-й день, каждый 21 день

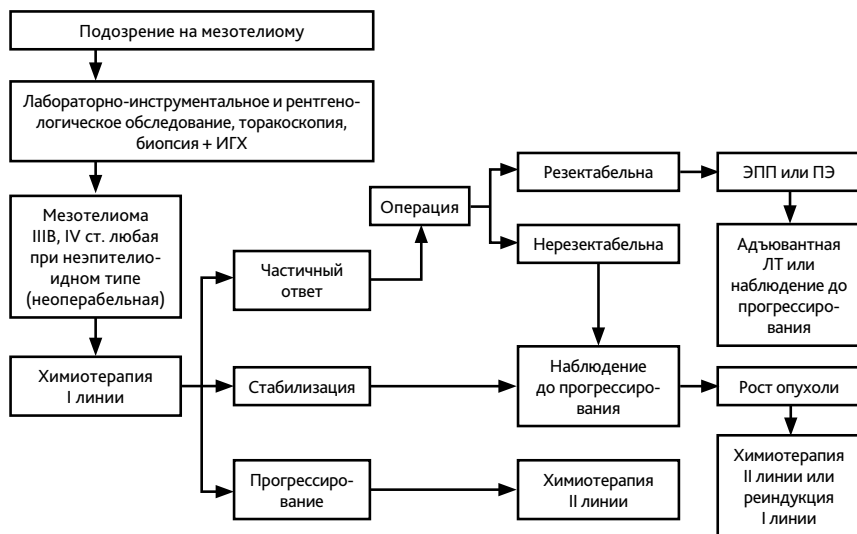
Схема лечения	Режим
АР	доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + цисплатин 60 мг/м ² в/в в 1-й день, каждый 21 день
пембролизумаб	200 мг в/в 1 раз в 3 недели или 400 мг в/в 1 раз в 6 недель
ниволумаб	3 мг/кг или 240 мг в/в каждые 14 дней не более 2 лет
ниволумаб + ипилимумаб	ниволумаб 3 мг/кг в/в 1 раз в 14 дней или 360 мг в/в каждые 3 недели + ипилимумаб 1 мг/кг в/в 1 раз в 6 недель не более 2 лет

Добавление бевацизумаба 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 составила 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 МБ 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 ипилимумаба, независимо от уровня экспрессии PD-L1.

Рекомендуется проведение 6 курсов ХТ с последующим динамическим наблюдением (или поддерживающей терапией бевацизумабом, если он применялся в комбинации) или 2 года лечения в случае иммунотерапии. Смена режима терапии 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 I линии лечения. При раннем прогрессировании на фоне лечения или в ближайшие 6 мес. после завершения ХТ рекомендуется переход на II линию. Алгоритм диагностики и лечения диссеминированной МП представлен на рис. 3.



ЭПП — экстраплевральная пневмонэктомия, ПЭ — плеврэктомия

Рисунок 3. Алгоритм диагностики и лечения диссеминированной мезотелиомы плевры.

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

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.

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 инфуляция порошка талька при торакоскопии. Препараты, рекомендуемые для проведения плевродеза, представлены в табл. 6.

Таблица 6. Препараты, рекомендуемые для проведения плевродеза или внутривнутриплевральной ХТ.

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 внутривнутриплеврально рекомендуется осуществлять не чаще 1 раза в неделю, не более 3 введений в общей сложности.

Осложнения внутривнутриплеврального введения лекарственных средств:

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

Показанием к лапароцентезу является значительное скопление асцитической жидкости в брюшной полости с формированием так называемого напряженного асцита. 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, пальпируемому опухолевому образованию. 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 декортикации

легкого, границы хирургических клипс после экстраплевральной пневмонэктомии 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. 7.

Таблица 7. 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		

ЭПП — экстраплевральная пневмонэктомия, ПЭ — плеврэктомия.

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

5. 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: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-81-93

Цитирование: Моисеенко Ф.В., Артамонова Е.В., Делекторская В.В., Любимова Н.В., Маркович А.А., Орел Н.Ф. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению нейроэндокринных неоплазий лёгких и тимуса. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 81–93.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ ЛЁГКИХ И ТИМУСА

Коллектив авторов: Моисеенко Ф.В., Артамонова Е.В., Делекторская В.В., Любимова Н.В., Маркович А.А., Орел Н.Ф., Горбунова В.А.

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

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

1.1. Степень злокачественности

Алгоритм выбора лечения нейроэндокринных неоплазий (НЭН) лёгких и тимуса зависит от типа и распространенности опухоли и ориентирован на рекомендации ENETS и критерии классификации ВОЗ опухолей лёгкого и тимуса, 5-е издание которой вышло в 2021 г., а также классификации ВОЗ эндокринных и нейроэндокринных опухолей, 5-е издание которой вышло в 2022 г. и основано на предложениях ВОЗ по созданию универсальной классификации для НЭН различной локализации. На основании данных классификаций все НЭН четко разделяют на два больших семейства: высокодифференцированные НЭН/нейроэндокринные опухоли — НЭО и низкодифференцированные НЭН, нейроэндокринные карциномы/рак — НЭР. В группу высокодифференцированных НЭН лёгких и тимуса входят типичный и атипичный карциноиды (НЭО G1 — G2); в группу низкодифференцированных НЭН G3 входит НЭР, представленный двумя подтипами: крупноклеточный и мелкоклеточный НЭР. Роль индекса Ki67 в системе гистологической градации НЭН лёгких и тимуса окончательно не определена, однако, в классификацию ВОЗ включены его условные значения (наряду с митозами и некрозами) в качестве дополнительных параметров для анализа диагностических биопсий (табл. 1). В классификации отмечена необходимость определения индекса Ki-67 при исследовании метастазов, так как показатели пролиферативной активности имеют предиктивное значение в выборе лечения и могут превышать пороговые уровни. Следует подчеркнуть, что НЭО большинства локализаций имеют три степени злокачественности (G1, G2 и G3). НЭО G3 являются

высокодифференцированными новообразованиями с повышенной пролиферативной активностью и нередко развиваются в результате опухолевой прогрессии, чаще всего, в метастазах НЭО. Наличие категории НЭО G3/карциноид с повышенным числом митозов и индексом пролиферации Ki-67 для неоплазий бронхолегочной локализации описано во многих работах и упоминается в классификации WHO эндокринных и нейроэндокринных неоплазий 2022 г. Мелкоклеточный и крупноклеточный НЭР всегда являются новообразованиями высокой степени злокачественности и не требуют дополнительного цифрового уточнения G (табл. 1).

Таблица 1. Классификация нейроэндокринных неоплазий лёгкого и тимуса (WHO 2021/2022; Rindi G, 2022)^{1,2}.

Гистологический тип	Некрозы	Количество митозов в 10 полях зрения (2 мм ²) ²	Индекс Ki-67, % (условно)	Степень злокачественности
Высокодифференцированные НЭН				
Типичный карциноид/НЭО G1	Нет	0–1	До 5	Низкая/G1
Атипичный карциноид/НЭО G2	Нет/фокальные	2–10	До 30	Промежуточная/G2
Атипичный карциноид с повышенным митотическим счетом и индексом Ki67/НЭО G3	Нет/фокальные	> 10	> 30	Высокая/G3
Низкодифференцированные НЭН				
Крупноклеточный нейроэндокринный рак	Да/обширные	> 10 (в среднем — 70)	30–100	Высокая/G3
Мелкоклеточный рак	Да/обширные	> 10 (в среднем — 80)	30–100	Высокая/G3

¹ 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).

² WHO Classification of Tumours Editorial Board. Endocrine and Neuroendocrine tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 8).

³ Площадь опухоли 2 мм² примерно соответствует 10 полям зрения при большом увеличении микроскопа (×40); для определения данного показателя оцениваются не менее 50 полей в областях наибольшей митотической плотности.

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, INSM1, Ki67; PNH3, рецепторов соматостатина 2A и 5 типов — по показаниям, цитокератина AE1/3 и 18, CD56, TTF-1, p53, Rb1-в сложных случаях;
- определение биохимических маркеров: кровь — крайне желательно: хромогранин А, серотонин, HCE (при G2–G3); АКТГ, кортизол, гистамин — по показаниям; моча — 5-ГИУК; NTproBNP в крови — при наличии карциноидного синдрома ежегодно; исследование биохимических маркеров НЭО должно назначаться в зависимости от клинической картины и наличия соответствующей симптоматики, а также результатов морфологического анализа и лучевых методов диагностики. При выявлении повышенных

концентраций определенного биохимического маркера целесообразно его дальнейшее использование в мониторинге течения заболевания и оценке эффективности проводимого лечения;

- 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-TOC, DOTA-NOC, DOTA-TATE (DOTA конъюгаты рецепторов соматостатина) — по показаниям (для G1, G2);
- скintiграфия с пентетреодитом и/или $^{99\text{mTc}}$ -Текротидом 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. Лечение локализованных и местнораспространенных опухолей

При локализованных НЭО G1 и G2 приоритетным является хирургическое лечение, так как оно обеспечивает излечение значительной части пациентов. Для опухолей G1 прогноз после радикального хирургического удаления благоприятный — рецидив наблюдается лишь у 3 % пациентов, а 5- и 10-летняя выживаемость составляет 87–100 % и 82–87 % соответственно, поэтому дополнение R0 хирургического лечения другими методами локального (ЛТ) или системного лечения не требуется. Прогноз и необходимость дополнительного лечения в этой ситуации определяется наличием остаточной опухоли (R1–R2) после хирургического этапа лечения.

Для G2 НЭО прогноз после радикального лечения несколько хуже: 5- и 10-летняя выживаемость составляет 30–95 % и 35–56 % соответственно, а локальный рецидив или отдаленное метастазирование (чаще всего в кости и печень) происходит у 3–25 % пациентов. Для опухолей промежуточной злокачественности, несмотря на отсутствие данных проспективных исследований, дополнительное лечение может рассматриваться при наличии факторов негативного прогноза: N2, высокий митотический индекс, наличие полей некрозов.

В некоторых случаях для впервые выявленных локализованных форм высокодифференцированных НЭО (функционально неоперабельные пациенты и др.) может быть рекомендовано динамическое наблюдение, однако данное решение должно приниматься только в высокоспециализированном центре на мультидисциплинарном консилиуме.

Коррекция карциноидного и других синдромов (при НЭО лёгких и тимуса, в отличие от других локализаций с большей вероятностью может встречаться АКТГ-эктопированный синдром) при локализованных формах НЭО может быть достигнута без дополнительных воздействий после оперативного лечения.

При неоперабельных НЭО G1 и G2 хирургический метод лечения может использоваться для уменьшения опухолевой массы (циторедуктивные операции), что особенно актуально при гормонопродуцирующих опухолях и может использоваться последовательно либо совместно с лекарственной терапией. Другими циторедуктивными методами являются химиоэмболизация, эмболизация, стереотаксическая ЛТ и РЧА метастазов в печени, которые также должны рассматриваться.

При нерезектабельных опухолях или у функционально неоперабельных пациентов возможно проведение ЛТ по радикальной программе или конкурентной ХЛТ, эффективность которой в данной клинической ситуации существенно ниже, чем при агрессивных НЭО (мелкоклеточной или крупноклеточной-нейроэндокринной).

В редких ситуациях, при нерезектабельности или функциональной неоперабельности возможно применение предоперационной ХТ для достижения резектабельности или контроля заболевания. Необходимо помнить, что ожидаемая эффективность связана с чувствительностью опухоли к цитотоксической терапии, которая минимальна для G1 опухолей и повышается с ростом Ki-67 и может быть оправдана при уровне экспрессии $\geq 20\%$.

3.2 Лекарственное лечение нерезектабельного заболевания

НЭО лёгкого является редким видом ЗНО, что затрудняет проведение рандомизированных исследований для этой группы пациентов. В связи с этим существенная часть рекомендаций по лечению основана на данных, полученных в исследованиях НЭО ЖКТ.

Наиболее частые зоны метастазирования — печень и кости. При метастазах в печени на фоне системного лечения целесообразно выполнение циторедуктивных вмешательств или других «liver-directed» методов локального лечения (эмболизации, абляции). При метастазах в костях дополнительно используется ЛТ и введение ОМА.

3.2.1. Биотерапия

3.2.1.1. Биотерапия (аналоги соматостатина) при НЭО G1/G2

У бессимптомных пациентов с нерезектабельным G1-G2 НЭО и позитивной экспрессией рецепторов соматостатина рекомендована терапия аналогами соматостатина в качестве самостоятельной антипролиферативной терапии (для НЭО G1 и G2, при которых Ki-67 не превышает 10%). Аналоги соматостатина используются также для контроля симптомов карциноидного и других синдромов (часто встречается АКТГ-эктопированный синдром), при необходимости — в сочетании с другими противоопухолевыми препаратами: октреотид-депо — 30 мг в/м 1 раз в 28 дней (доза 20 мг в/м 1 раз в 28 дней используется только для контроля синдромов), ланреотид — 120 мг п/к 1 раз в 28 дней. До назначения пролонгированных форм следует использовать октреотид короткого действия в дозе 100 мкг п/к 3 раза в сутки в течение 2 недель. Затем при удовлетворительной переносимости рекомендуется вводить пролонгированный октреотид-депо длительного действия в дозе 30 мг в/м 1 раз в 28 дней. Данное лечение проводится до прогрессирования заболевания в соответствии с критериями RECIST v. 1.1 или непереносимой токсичности.

Клиническую оценку симптомов и биохимических маркеров проводят каждые 3 месяца. Облегчение симптомов у большинства больных наступает через 24–46 часов после начала применения аналогов соматостатина, а полная коррекция карциноидного и других синдромов — после 4–8 недель применения пролонгированных форм. У небольшой части пациентов при рефрактерном карциноидном синдроме дозу аналогов соматостатина необходимо увеличить либо сократить интервалы между введениями.

При необходимости (прогрессирование для НЭО G1 и G2 с Ki-67 10% либо рефрактерный карциноидный синдром) возможно увеличение дозы октреотида-депо до 40–60 мг в 28 дней (максимальная доза не определена) или уменьшение интервалов между введениями аналогов соматостатина до 1 раза в 14–21 дней (табл. 2). Доза пролонгированного октреотида-депо 10 мг не применяется самостоятельно, а используется для эскалации дозового режима. Для ланреотида возможно уменьшение интервала между введениями до 2–3 недель (чаще используется) или эскалация дозы до 180 мг в 28 дней (при наличии дозировки 60 мг или 90 мг). Кроме того, при недостаточном контроле карциноидного синдрома на фоне применения пролонгированных форм аналогов соматостатина, возможно дополнительное использование коротких форм октреотида (до 300 мкг в сутки, максимальная доза не определена, можно не указывать) по потребности.

Для коррекции синдромов при НЭО лёгких и тимуса используется также совместное применение аналогов соматостатина и интерферона-альфа (ИФН-α). После завершения курса комбинированного лекарственного лечения (чаще завершение запланированного числа циклов ХТ) терапия аналогами соматостатина продолжается в качестве поддерживающей терапии в течение длительного срока.

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-депо на ланреотид и наоборот).

Кроме того, больным с рефрактерным карциноидным синдромом, у которых не достигнут адекватный контроль на терапии аналогом соматостатина, для лечения диареи рекомендовано использовать телотристан в дозе 250 мг внутрь 3 раза в сутки совместно с аналогами соматостатина.

Таблица 2. 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-депо пролонгированный (депо, лонг)	30 мг в/м 1 раз в 28 дней
ланреотид пролонгированного действия	120 мг п/к 1 раз в 28 дней

3.2.1.2. Другие варианты терапии

В случае прогрессирования на фоне терапии аналогами соматостатина или отсутствия рецепторов соматостатина по данным ПЭТ-КТ или ИГХ исследования возможно проведение других вариантов системной терапии: таргетной, цитотоксической или терапии радиомодифицированными аналогами соматостатина.

3.2.1.3. Таргетная терапия при НЭО G1/G2

Эверолимус является единственным таргетным препаратом, зарегистрированным для лечения высокодифференцированных неоперабельных или метастатических НЭО лёгких. Препарат может использоваться в качестве антипролиферативной терапии в I линии у больных с отсутствием экспрессии рецепторов соматостатина в опухоли (по данным ИГХ исследования либо радионуклидных методов диагностики) и невозможности применения ИФН-α или во II–III линиях лечения после прогрессирования на фоне терапии аналогами соматостатина или ИФН-α, несмотря на отсутствие проспективных данных. Во II–III линиях лечения эверолимус применяется в комбинации с аналогами соматостатина (в некоторых случаях проводится повышение дозы аналога соматостатина или замена препарата, использовавшегося в предыдущей линии, на другой).

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 3. Рекомендуемый режим использования эверолимуса при НЭО лёгких и тимуса.

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

3.2.1.4. Иммуноterapia при НЭО G1/G2

ИФН-α является терапией II линии при высокодифференцированных НЭО. ИФН-α рекомендуется также использовать как дополнение к терапии аналогами соматостатина при недостаточном контроле симптомов функционирующих опухолей.

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 неделю, длительно (табл. 5). При непереносимости стандартного режима введения может быть рекомендован пегилированный ИФН-α (50–180 мкг/нед. п/к).

При прогрессировании опухолевого процесса на стандартных дозах ИФН-α рекомендован переход на другую линию лечения.

Таблица 4. 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

3.2.1.5. Иммуноterapia при НЭР

Рекомендована только при МРЛ (см. разд. «Лекарственное лечение МРЛ»).

3.2.2. Химиотерапия

Применение ХТ при НЭО лёгких и тимуса G1 в I линии терапии не рекомендуется за исключением случаев быстрого прогрессирования у диссеминированных больных. При наличии синдромов и рецепторов соматостатина ХТ назначается в комбинации с аналогами соматостатина.

ХТ при НЭО лёгких и тимуса G1 назначается в последующих линиях терапии при прогрессировании на предшествующем лечении, включая биотерапию, ИФН-α, таргетную терапию и их комбинации. Предпочтение отдается режимам, не включающим препараты платины.

При НЭО G2 применение ХТ (± аналоги соматостатина) в I линии рекомендуется при значительной массе опухоли и наличии карциноидного синдрома (табл. 7). В первых линиях лечения предпочтение отдается также режимам, не включающим препараты платины.

В клинической практике выбор режима ХТ зависит от Ki-67: чем выше Ki-67 (и соответственно выше ожидаемый злокачественный потенциал опухоли), тем лучше ответ на режимы, содержащие препараты платины. Поэтому в случае рефрактерности к проводимому лекарственному лечению и/или появления новых очагов метастазирования, рекомендовано выполнять ребиопсии доступных опухолевых очагов с последующим повторным ИГХ исследованием и определением степени злокачественности. Имеются достаточные клинические данные о гетерогенности НЭО и возможности повышения индекса Ki-67 при рецидивном течении либо появлении новых очагов метастазирования. В классификации 2022 г. отмечена необходимость определения Ki-67 при исследовании метастазов, так как показатели пролиферативной активности имеют предиктивное значение при выборе лечения и могут превышать пороговые уровни.

Следует подчеркнуть тот факт, что высокодифференцированные нейроэндокринные гастроэнтеропанкреатические опухоли имеют три степени злокачественности (G1, G2 и G3), что пока не отражено в классификации нейроэндокринных неоплазий лёгких. В WHO классификации эндокринных и нейроэндокринных опухолей 2022 г. выделена только категория НЭО/атипичный карциноид с повышенным митотическим индексом и индексом пролиферации Ki-67 (более 30%) для метастатического процесса. Однако необходимо учитывать наличие этой группы опухолей при назначении ХТ, так как обычно в данной категории опухолей оказываются высокодифференцированные НЭО, по биологическому поведению и прогнозу отличающиеся от мелкоклеточных и крупноклеточных карцином и плохо отвечающие на ХТ с использованием цисплатина или карбоплатина. Для атипичных карциноидов с повышенным митотическим индексом и Ki-67 лучше использовать схемы, включающие оксалиплатин или бесплатиновые комбинации.

При НЭР основным способом лечения является ХТ, предпочтительными режимами I линии являются комбинации EP или EC (табл. 5).

Таблица 5. Рекомендуемые режимы химиотерапии при НЭО G2 лёгких и тимуса.

I линия	
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 AUC5 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 6 циклов
TemCap	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
II линия	
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
TI	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/м² в/в в 1-й день • кальция фолинат 400 мг/м² в/в в 1-й день • 5-фторурацил 400 мг/м² в/в в 1-й день • 5-фторурацил 2400 мг/м² в/в 46 часов каждые 2 недели
FOLFIRI	• иринотекан 180 мг/м² в/в в 1-й день • кальция фолинат 400 мг/м² в/в в 1-й день • 5-фторурацил 400 мг/м² в/в в 1-й день • 5-фторурацил 2400 мг/м² 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 AUC5–6 в/в в 1-й день, каждые 3 недели
доцетаксел + карбоплатин	доцетаксел 60–75 мг/м ² в/в в 1-й день + карбоплатин AUC5–6 в/в в 1-й день, каждые 3 недели
бевацизумаб + ХТ	бевацизумаб ¹ 5–7,5 мг/кг в/в в комбинации с ХТ, каждые 2–3 недели

¹ Для бевацизумаба не зарегистрировано показание к применению при НЭО. В клинических исследованиях применялся в комбинациях с капецитабином и темозоломидом.

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 мелко-клеточный рак лёгкого).

4. НАБЛЮДЕНИЕ

Задачей наблюдения является раннее выявление прогрессирования заболевания с целью своевременного начала лекарственной терапии или выполнения хирургического лечения при операбельных опухолях. Алгоритм наблюдения за больными представлен в табл. 6.

4.1. Алгоритм наблюдения за больными после операции

- 1-й год — 1 раз в 3 мес.;
- 2-й год — 1 раз 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. На этапе наблюдения используются биохимические маркеры, гиперсекреция кото-

рых была выявлена на этапе диагностики или с учетом биологической активности и развивающихся клинических признаков (даже если базальные уровни маркера не были повышены). Клинически значимым изменением уровня маркера для оценки эффекта лечения и течения заболевания является его повышение или снижение более чем на 30–50% в зависимости от используемого маркера. Значимое изменение уровней маркеров (биохимический ответ) должен оцениваться в комплексе с данными клинического и инструментального обследования в ходе динамического наблюдения пациента.

- ЭКГ;
- ЭхоКГ — 1 раз в 6 мес.; при наличии карциноидного синдрома;
- сцинтиграфия 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-TOC, DOTA-NOC, DOTA-TATE (DOTA конъюгаты рецепторов соматостатина) — по показаниям (для G1, G2);
- сцинтиграфия с пентетреодитом и/или $^{99\text{mTc}}$ -Тектротидом по показаниям (для G1, G2).

Таблица 6. Рекомендации по наблюдению больных НЭО с учетом локализации, типа и статуса опухоли (адаптировано по «ENETS Consensus Recommendations for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Follow-up and Documentation» 2017).

Локализация	Тип опухоли	Статус опухоли	Сроки наблюдения ¹ (мес.)	Биохимические маркеры ¹	Бронхоскопия (сроки наблюдения)	КТ/МРТ /УЗИ (мес.)	СРС (мес.)	ФДГ-ПЭТ (мес.)	Комментарии
Легкие	Типичный карциноид	Резецированная	6–12	ХгА, 5-ГИУК, серотонин	5–10 лет	6–12	12–36	-	Эндобронхиальное УЗИ при подозрении на рецидив
		Резидуальная/метастазы	3–6			3–6	12–36	12–24	Эндобронхиальное УЗИ при подозрении на прогрессирование
	Атипичный карциноид	Резецированная	3–6	ХгА, НСЕ, 5-ГИУК, серотонин, гистамин, АКГГ, кортизол, АДГ	1–3 года	6	12–24	12–24	Эндобронхиальное УЗИ при подозрении на рецидив
		Резидуальная/метастазы	3			3–6	12–24	12–24	Эндобронхиальное УЗИ при подозрении на прогрессирование
	Крупноклеточный нейроэндокринный рак	Резецированная/нерезецированная	2–3	ХгА, НСЕ, 5-ГИУК, серотонин	При наличии симптомов	2–3	12–24	12–24	Эндобронхиальное УЗИ при подозрении на прогрессирование или рецидив

Локализация	Тип опухоли	Статус опухоли	Сроки наблюдения ¹ (мес.)	Биохимические маркеры ¹	Бронхоскопия (сроки наблюдения)	КТ/МРТ /УЗИ (мес.)	СРС (мес.)	ФДГ-ПЭТ (мес.)	Комментарии
Тимус	Типичный карциноид	Резецированная/резидуальная/метастазы	6–12	ХгА, НСЕ, АКТГ	-	6–12	12–36	12–36	-
	Атипичный карциноид		3–6			3–6	12–24	6–24	-
	Крупноклеточный нейроэндокринный рак	Резецированная/нерезецированная	2–3			3–6	12–24	6–24	-

КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, УЗИ — ультразвуковое исследование, СРС — сцинтиграфия рецепторов к соматостатину, ФДГ-ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография с использованием фтордезоксиглюкозы, ХгА — хромогранин А, 5-ГИУК — 5-гидроксиндолюксусная кислота, НСЕ — нейронспецифическая енолаза, АКТГ — адренокортикотропный гормон, АДГ — антидиуретический гормон.

¹ Определение маркеров проводится в соответствии с локализацией, морфологическими характеристиками, статусом опухоли и данными инструментальных методов обследования, а также с учетом выявленной на диагностическом этапе гиперсекреции маркеров и подтвержденных гиперфункциональных синдромов.

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-94-112

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, 2022 (том 12). 94–112.

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 папилломавирусной 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 дифференцированной 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:

Обязательное обследование:

- 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; оценка нутритивного статуса необходима для определения потенциальной переносимости противоопухолевого лечения);
- 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, т. к. больные с плоскоклеточным раком органов головы и шеи имеют высокие риски первично-множественных синхронных опухолей головы и шеи, а также первично-множественных плоскоклеточных раков других локализаций, например, рака пищевода и рака легкого (ЭГДС, ФЛС);
- 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);
- Р-графия/КТ органов грудной клетки.

Исследования по показаниям

- ФДГ-ПЭТ/КТ для распространенного плоскоклеточного рака;
- биопсия опухоли и тонкоигольная аспирационная биопсия измененных лимфатических узлов;
- гистологическое исследование (90% опухолей представляют собой плоскоклеточный рак);
- цитологическое исследование материала аспирационной биопсии;
- определение p16 методом ИГХ или ВПЧ методом ПЦР или ISH при раке полости рта, ротоглотки и гортаноглотки;
- определение количества копий ДНК вируса Эпштейн–Барра в плазме при раке носоглотки;
- определение уровня экспрессии PD-L1 в образце опухолевой ткани;
- 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 транслокаций NTRK (gene fusion) для определения потенциальных резервных линий терапии;
- 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 для определения последующих (резервных) линий терапии;
- при высокодифференцированном и медулярном 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 распростра-

ненность 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 T любая N2–3, 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. Через три месяца после завершения радикального химиолучевого лечения рекомендовано выполнение ФДГ-ПЭТ/КТ. При наличии остаточной опухоли показано проведение хирургического вмешательства на первичном очаге и/или зонах регионарного метастазирования. При раке гортани с распространенностью опухоли T1–2N0 хирургическое органосохраняющее лечение может рассматриваться как альтернатива ЛТ. Неоадьювантная (индукционная) ХТ (с последующей ХЛТ или хирургическим лечением) может применяться при локальных и местно-распространенных опухолях, соответствующих T2–4aN любое, 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 плоскоклеточных карцином головы и шеи (режимы для рака носоглотки рассмотрены в разделе 3.5)¹.

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 AUC1,5–2,0 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 цито-

статиков: 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. Через три месяца после завершения радикального химиолучевого лечения рекомендовано выполнение ФДГ-ПЭТ/КТ. При наличии остаточной опухоли показано проведение хирургического вмешательства на первичном очаге и/или зонах регионарного метастазирования. 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. В 1 линии терапии могут использоваться режимы на основе иммунного препарата пембролизумаб. Согласно обновленной инструкции по применению комбинированный режим в сочетании с цитостатиками может назначаться только при наличии экспрессии PD-L1 (CPS $\geq$ 1). При прогрессировании (рецидиве или метастатическом процессе) во время или в течение 6 месяцев после предшествующей терапии на основе препаратов платины для больных в удовлетворительном общем состоянии

(ECOG 0–1), ранее не получавших схему с пембролизумабом, необходимо рассмотреть вопрос о назначении МКА, блокирующих рецептор PD1. Несмотря на то, что использование ниволумаба при ОГШ по регистрационным показаниям не имеет ограничений в зависимости от уровня экспрессии лиганда, заранее запланированный исследовательский анализ выявил достоверный выигрыш в общей выживаемости у больных с экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$. При PD-L1 $< 1\%$ преимущества в отношении общей выживаемости отмечено не было. Аналогичная зависимость была обнаружена в исследовании при терапии пембролизумабом. Согласно обновленной инструкции по применению пембролизумаб при прогрессировании на терапии платиновыми производными может назначаться при экспрессии PD-L1 TPS $\geq 50\%$. Предшествующая терапия цетуксимабом не снижает эффективность ниволумаба и пембролизумаба. Для назначения режимов с цетуксимабом определения дополнительных характеристик опухолевых клеток не требуется. 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 завершается, и 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 4 циклов ХТ завершается, и 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 (не более 6–8 введений) + цетуксимаб 400 мг/м ² (нагрузочная доза) в/в в 1 день, далее — 250 мг/м ² в/в еженедельно до прогрессирования или непереносимой токсичности
Pacli + Carbo + Cet	паклитаксел 100 мг/м ² в/в + карбоплатин AUC2,5 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) еженедельно. 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

Название режима	Схема проведения
Pacli + Carbo + Cet ¹	паклитаксел 80 мг/м ² в/в ежедневно + карбоплатин AUC2,0 в/в ежедневно + цетуксимаб 400 мг/м ² в/в (2-часовая инфузия) в 1-й день 1-го цикла, далее — 250 мг/м ² в/в ежедневно. После завершения ХТ в случае отсутствия прогрессирования рекомендовано продолжить поддерживающую терапию цетуксимабом 250 мг/м ² в/в ежедневно. 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 AUC5 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. Общее число циклов 6, при отсутствии токсичности и нарастающей положительной динамике может быть увеличено до 8
Pacli + Carbo ²	паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день + карбоплатин AUC5–6 в/в в 1-й день каждые 3 нед. Общее число циклов 6, при отсутствии токсичности и нарастающей положительной динамике может быть увеличено до 8
	паклитаксел 60–80 мг/м ² в/в ежедневно + карбоплатин AUC2 в/в ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности, но не более 18 недель
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. Общее число циклов 6, при отсутствии токсичности и нарастающей положительной динамике может быть увеличено до 8
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 ⁴	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 ⁵	пембролизумаб 200 мг + карбоплатин AUC5 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
цетуксимаб + пембролизумаб ⁶	пембролизумаб 200 мг в/в 1 раз в 3 недели + цетуксимаб 400 мг/м ² в/в (2-часовая инфузия) в 1-й день 1-го цикла, далее — 250 мг/м ² в/в ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности
Моноterapia для пациентов в общем состоянии по ECOG > 2 баллов	
	цисплатин 60–70 мг/м ² в/в 1 раз в 3 нед. Количество введений определяется индивидуально, но целесообразность длительности более 6–8 введений представляется сомнительной
	карбоплатин AUC5–6 в/в 1 раз в 3 нед. или карбоплатин AUC2 в/в ежедневно. Количество введений определяется индивидуально
	паклитаксел 175 мг/м ² в/в 1 раз в 3 нед. или паклитаксел 80 мг/м ² в/в ежедневно. Количество введений определяется индивидуально
	доцетаксел 70–75 мг/м ² в/в 1 раз в 3 нед. Количество введений определяется индивидуально
	капецитабин 2000 мг/м ² внутрь в 2 приема в 1–14-й дни, перерыв 1 неделя или 2000 мг/сут. внутрь ежедневно в метрономном режиме. Длительность терапии определяется индивидуально

Название режима	Схема проведения
	метотрексат 40 мг/м ² в/в еженедельно. Количество введений определяется индивидуально ⁷
	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 Во 2 и последующих линиях терапии при платино-резистентных опухолях. Может назначаться независимо от уровня экспрессии PD-L1.

⁴ В качестве 1 линии при наличии экспрессии PD-L1 CPS > 20. При прогрессировании на фоне или после ХТ, включающей препараты платины, при уровне TPS ≥ 50%. Рекомендуемая длительность применения соответствует дизайну регистрационных исследований.

⁵ В качестве 1 линии при экспрессии PD-L1 (CPS ≥ 1).

⁶ Режим не зарегистрирован в РФ, может назначаться по решению врачебной комиссии при наличии абсолютных противопоказаний к ХТ или исчерпании ее резервов.

⁷ Режим соответствует клиническим исследованиям, при плохой переносимости дозу следует редуцировать.

Для особых морфологических типов, встречающихся при опухолях околоушных пазух (мелкоклеточный, сино-назальный нейрэндокринный, сино-назальный недифференцированный, эстезионейробластома), могут использоваться комбинации цисплатин/карбоплатин+топозид или циклофосфамид+доксорубицин+винкристин.

Выбор конкретного режима терапии 1 линии плоскоклеточного рака должен осуществляться с учетом общего состояния больного, выраженности клинических симптомов заболевания (необходимости получения максимально быстрого и выраженного ответа), темпов прогрессирования, уровня экспрессии PD-L1, наличия сопутствующей патологии, исключающей использование определенных классов препаратов. Комбинация цитостатиков с биологическими препаратами увеличивает эффективность лечения.

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, трастузумаба эмтанзина, комбинации трастузумаба с пертузумабом. 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 в сочетании с аЛГРГ). У пациентов с наличием мутаций в генах NTRK и наличием отдаленных метастазов отмечен высокий объективный ответ (75–100%) на терапию ингибиторами тирозинкиназ (энтректиниб, ларотректиниб). При отсутствии мишеней для таргетной терапии и исчерпании эффективности цитостатиков может быть рассмотрен по решению врачебной комиссии вопрос о назначении ТКИ сорафениба или акситиниба.

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.

доксорубицин 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. Общее число циклов 6–8
доксорубицин 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. Общее число циклов 6–8
паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день + карбоплатин AUC5–6 в/в в 1-й день, каждые 3 нед. Общее число циклов 6–8
паклитаксел 60–80 мг/м ² в/в еженедельно + карбоплатин AUC2 в/в еженедельно до прогрессирования или неприемлемой токсичности, в среднем до 18 недель
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. Общее число циклов 6–8
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 Общее число циклов 6–8
пембролизумаб 200 мг в/в 1 раз в 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности, но не более 2 лет ³
ларотректиниб ⁴ 100 мг внутрь 2 раза в день до прогрессирования или непереносимой токсичности
энтрактиниб ^{4,5}

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.

⁴ При наличии перестройки NTRK генов.

⁵ Препарат не зарегистрирован в РФ.

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 AUC2 в/в еженедельно, до 7 введений или карбоплатин AUC2 после индукционной ХТ
Лучевая терапия	РОД 2,0 Гр, СОД 68–72 Гр — на видимый объем опухоли, 60–64 Гр — на зоны высокого риска, 54 Гр — на зоны низкого риска

После завершения ХЛТ может быть рассмотрен вопрос о назначении адъювантной химиотерапии капецитабином при местно-распространенном раке носоглотки III–IVA стадии (исключая T3–4N0 и T3N1), в том числе у больных, получивших индукционную терапию гемцитабином и цисплатином. По результатам исследования III фазы на азиатской популяции пациентов назначение в срок не позднее 12–16 недель после завершения ХЛТ адъювантной химиотерапии капецитабином 650 мг/м² два раза в день в течение 1 года привело к увеличению 3-летней бессобытийной выживаемости (локо-регионарный рецидив и/или отдаленные метастазы) — 85,3% vs 75,7%; HR 0,50, p=0,0023.

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 ¹	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.

Название режима	Схема проведения
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. Общее число циклов 3
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 AUC5–6 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 ²	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 Предпочтителен при раке носоглотки, ассоциированном с вирусом Эпштейн — Барра.

² 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.

3.6. Метастатическое поражение лимфоузлов шеи без выявленного первичного очага

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 определение количества копий ДНК 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.

3.7. Рак щитовидной железы

Основным методом лечения рака щитовидной железы является хирургический. В зависимости от стадии заболевания при дифференцированном раке дополнительно решается вопрос о проведении диагностики/лечения радиоактивным йодом. Радиойодтерапия (радиоактивным йодом-131) является основным методом лечения больных дифференциро-

ванным раком щитовидной железы с отдаленными метастазами, позволяя у 90% больных достичь 10-летней выживаемости без прогрессирования. Однако у 25–66% больных дифференцированным раком щитовидной железы с отдаленными метастазами имеется первичная или развившаяся в процессе лечения частичная или полная резистентность к терапии радиоактивным йодом ^{131}I , 10-летняя выживаемость в этой подгруппе составляет около 10%.

Под дифференцированным 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 дифференцированного рака щитовидной железы, которые совпадают с рекомендациями Американской и Европейской тиреоидологических ассоциаций:

- наличие ≥ 1 очага дифференцированного рака щитовидной железы, не подлежащего хирургическому удалению, визуализируемого на КТ/МРТ/ ^{18}F -ФДГ-ПЭТ, не накапливающего терапевтическую активность радиоактивного йода при условии адекватно выполненной радиойодтерапии и постлечебной сцинтиграфии всего тела, желательного 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 местно-распространенным опухолевым процессом, которым по каким-либо причинам невозможно выполнить тиреоидэктомия, при этом проведение радиойодабляции также противопоказано. Тактику лечения таких больных нужно выбирать по тем же принципам, что и у пациентов с радио-йодрефрактерным дифференцированным раком щитовидной железы.

Важно отметить, что часть пациентов с радио-йодрефрактерным дифференцированным 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 радио-йодрефрактерным дифференцированным 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 местно-распространенного или метастатического дифференцированного рака щитовидной железы при развитии радиойодрезистентности рекомендуется назначение лenvатиниба или сорафениба. С учетом показателей выживаемости без прогрессирования и частоты объективных ответов применение лenvатиниба в первой линии предпочтительно. Для лечения нерезектабельного местно-распространенного или метастатического медуллярного рака щитовидной железы показано назначение вандетаниба. Лечение рекомендуется начинать при симптомах прогрессирования, структурной опухолевой прогрессии, выявленной при обследовании, или выраженном карциноидном синдроме. Длительность лечения определяется достигнутым эффектом, терапию следует продолжать до прогрессирования или неприемлемой токсичности. После регистрации применения кабозантиниба при раке щитовидной железы в РФ рекомендовано его назначение во 2 линии терапии при медуллярном и дифференцированном раке (см. табл. 6). Рекомендуемые режимы паллиативной ХТ анапластического рака щитовидной железы представлены в табл. 7. 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 таргетной терапии рака щитовидной железы.

лenvатиниб	24 мг в сутки внутрь
сорафениб	800 мг в сутки внутрь
вандетаниб	300 мг в сутки внутрь
кабозантиниб ¹	60 мг в сутки внутрь

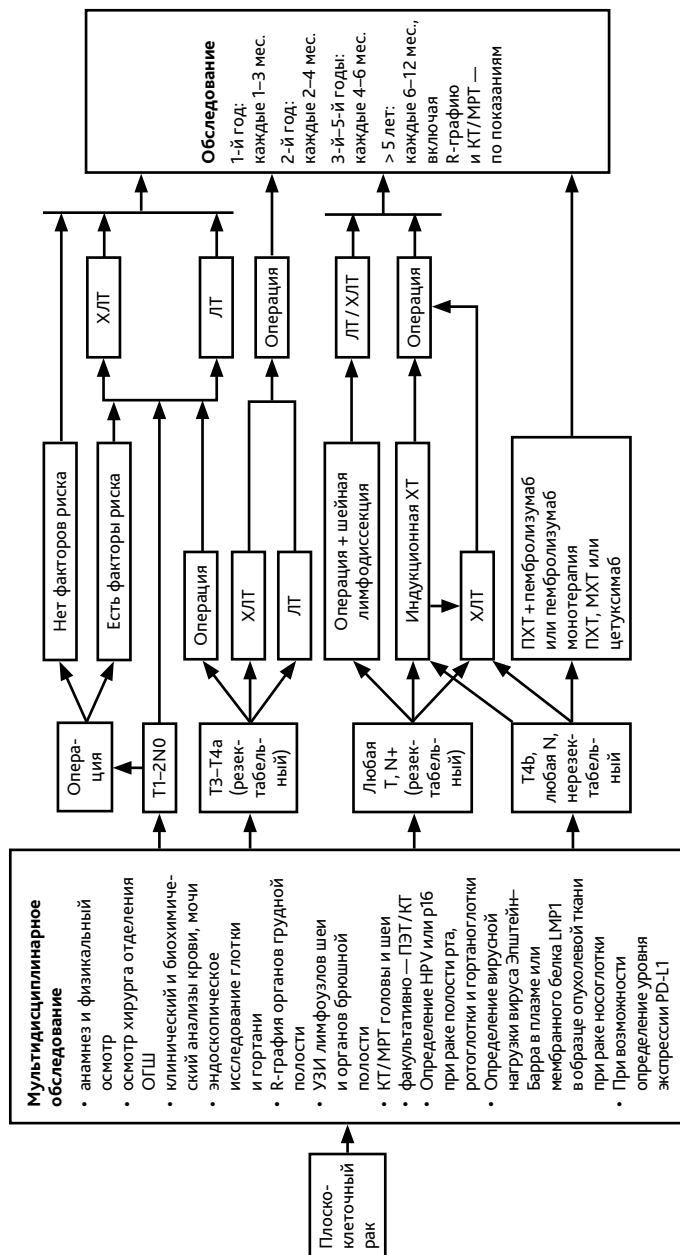
¹ При прогрессировании на фоне 1 линии терапии при медуллярном и дифференцированном раке после регистрации показания в РФ или в настоящее время по решению врачебной комиссии.

Таблица 7. 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 AUC5 в/в в 1-й день, каждые 3 нед.
	паклитаксел 60–80 мг/м ² в/в еженедельно + карбоплатин AUC2 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.

Название режима	Схема проведения
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.
доксорубин ¹	доксорубин 20–25 мг/м ² в/в еженедельно, до прогрессирования
	доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день, каждые 3 нед.

¹ Кумулятивная доза доксорубина не должна превышать 550 мг/м²



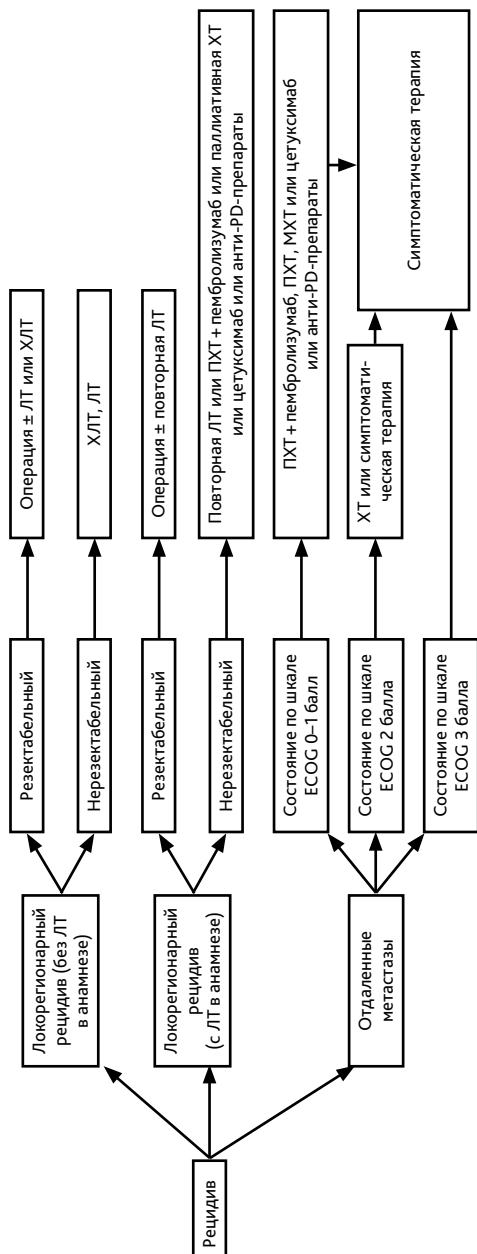


Рисунок 2. Рекомендуемый алгоритм лечения рецидива плоскоклеточного рака головы и шеи.

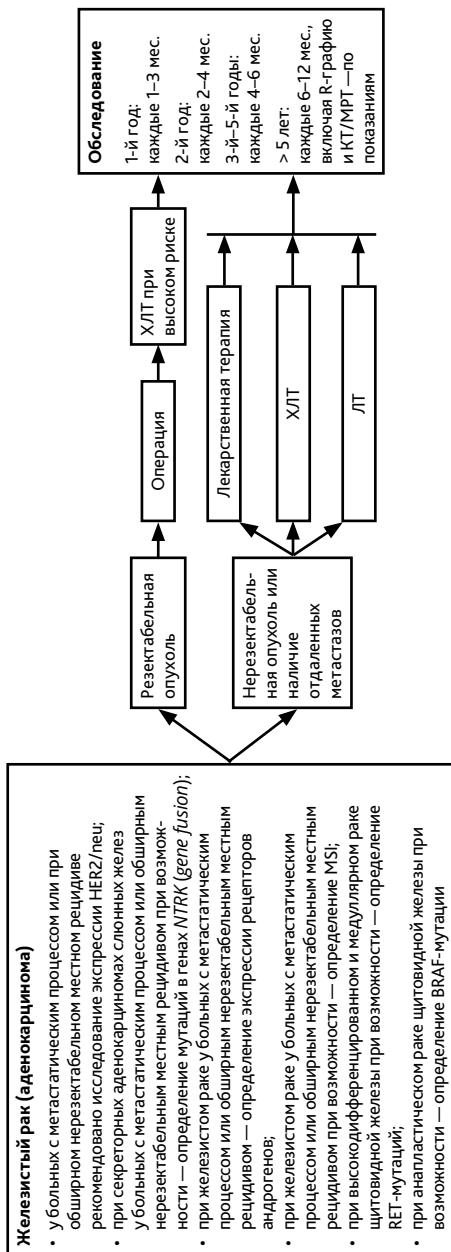


Рисунок 3. Рекомендуемый алгоритм лечения железистого рака головы и шеи.

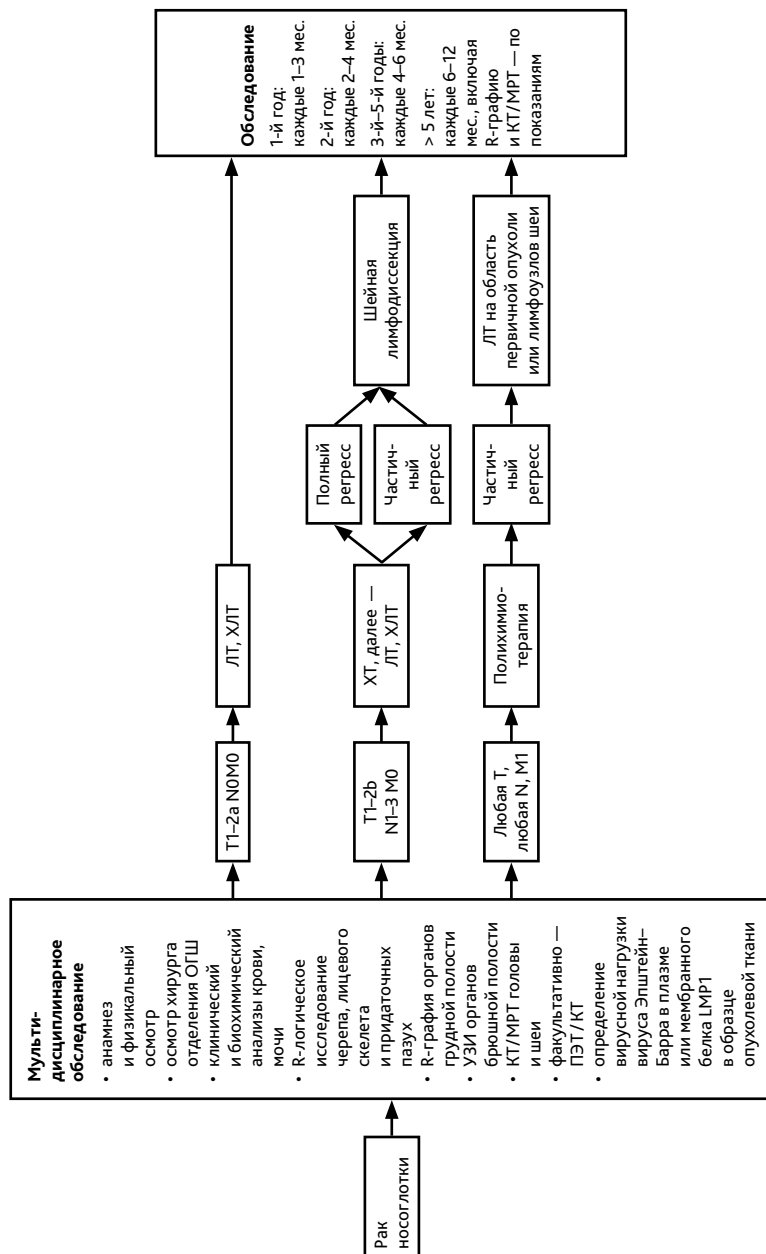


Рисунок 4. Рекомендуемый алгоритм лечения рака носоглотки.

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-113-140

Цитирование: Улитин А.Ю., Мацко М.В., Кобяков Г.Л., Проценко С.А., Желудкова О.Г., Рыжова М.В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению первичных опухолей центральной нервной системы. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 113–140.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ПЕРВИЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Коллектив авторов: Улитин А.Ю., Желудкова О.Г., Иванов П.И., Кобяков Г.Л., Мацко М.В., Насхлеташвили Д.Р., Проценко С.А., Рыжова М.В.

Ключевые слова: опухоли центральной нервной системы, глиобластома, астроцитомы, эпендимомы, первичная лимфома, герминома, медуллобластома, олигодендроглиома, пинеобластома, метилирование, химиотерапия, лучевая терапия, ген *MGMT*, ко-делеция 1p/19q, ген *IDH1*, ген *IDH2*

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Классификация TNM в нейроонкологии не используется.

2. ДИАГНОСТИКА

2.1. Обследование

Обследование пациента с первичной опухолью ЦНС включает в себя:

- сбор данных анамнеза;
- неврологический осмотр с оценкой общемозговых и/или очаговых неврологических симптомов, наличия судорожного синдрома, нарушения движений, чувствительности, речи, праксиса, симптомов поражения черепных нервов, психических нарушений, менингеальных симптомов;
- осмотр нейроофтальмолога (оценивается острота зрения, поля зрения, состояние дисков зрительных нервов, глазодвигательные нарушения);
- осмотр отоневролога;
- нейровизуализационные исследования:
 - МРТ в трех проекциях в стандартных режимах (T1, T2, T1 с контрастированием, FLAIR, DWI); при локализации опухоли в области речевых и двигательных зон выполняется функциональная МРТ (фМРТ) и МР-трактография. При подозрении

- на диссеминацию опухоли по оболочкам спинного мозга выполняется МРТ с контрастированием всего спинного мозга. При необходимости выполняется МР-ангиография, МР-перфузия, МР-спектроскопия;
- при невозможности выполнения МРТ (наличие кардиостимулятора или ферромагнитных имплантов, другие причины) проводится КТ с контрастированием (КТ-перфузия, КТ-ангиография);
 - при необходимости (дифференциальная диагностика с инфекционными, демиелинизирующими, сосудистыми и прочими заболеваниями) выполняется ПЭТ (ПЭТ-КТ) с метионином, тирозином, метил-допа;
 - при невозможности выполнить гистологическое исследование опухолевой ткани клинический диагноз может быть установлен на основании нейровизуализационных методов (МРТ, ПЭТ с аминокислотами);
 - пациентам с глиомами в течение первых 24–72 часов послеоперационного периода выполняется МРТ/КТ с контрастированием;
- инструментальные исследования;
 - ЭЭГ — при наличии судорожного синдрома;
 - рентгенография и/или КТ органов грудной клетки;
 - ЭКГ, ЭхоКГ — по показаниям: при наличии кардиоваскулярных заболеваний, в возрасте старше 60 лет, в случае предполагаемой операции в положении «сидя», при планировании лучевой и/или химиотерапии;
 - УЗИ вен нижних конечностей (для исключения тромбоза), УЗИ внутренних органов;
 - лабораторная диагностика: развернутый клинический и биохимический анализы крови, коагулограмма, D-димер, общий анализ мочи, опухолевые маркеры (РЭА, АФП и другие) по показаниям.

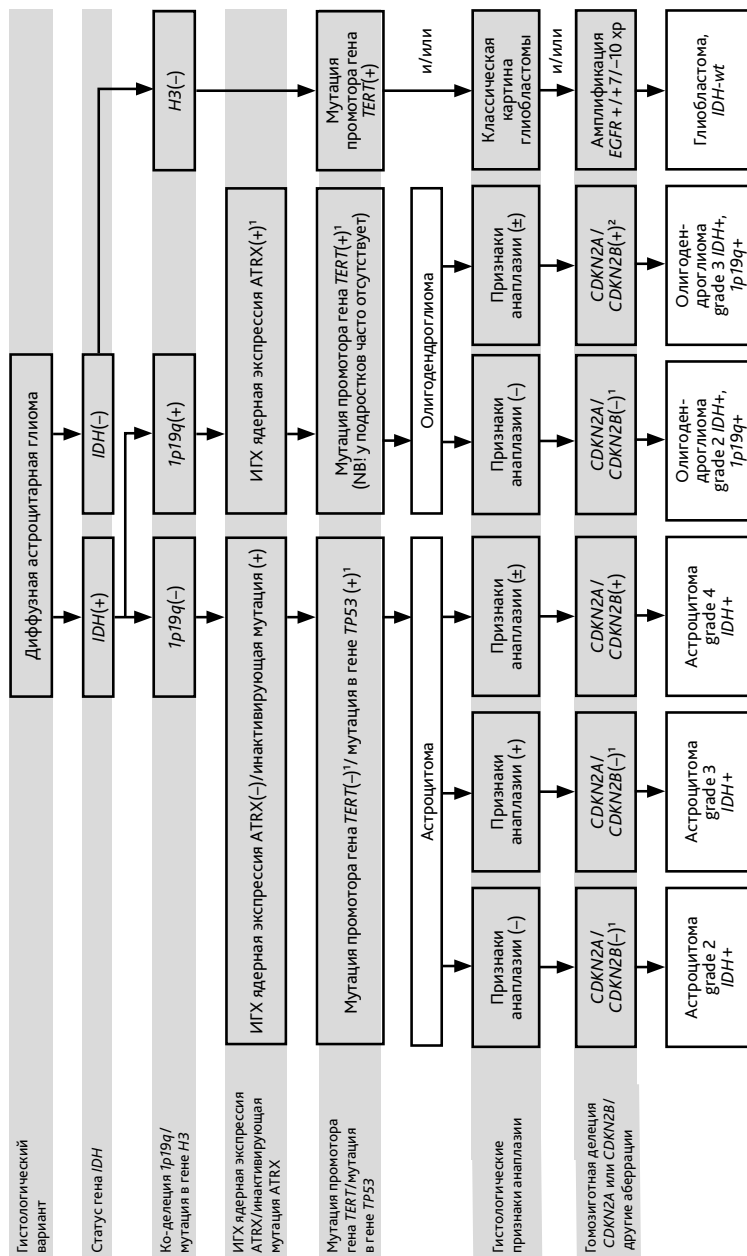
2.2. Морфологический и молекулярно-генетический диагноз

Формулировка морфологического диагноза должна включать в себя 5-значный код опухоли в соответствии с классификацией ВОЗ опухолей ЦНС (2021 г.), 4-значный код локализации опухоли (в соответствии с МКБ-10), а также степень злокачественности (grade). Ключевым фактором в определении тактики лечения и прогноза заболевания является гистологический диагноз и grade, которая имеет 4 степени: grade 1-нет критериев злокачественности; grade 2-один критерий злокачественности (атипия ядер), grade 3-два критерия злокачественности (атипия ядер, митозы), grade 4-три или четыре критерия злокачественности (атипия ядер, митозы, пролиферация эндотелия, некрозы). Критерии степеней злокачественности астроцитом с мутацией в генах *IDH* представлены в табл. 1.

Таблица 1. Критерии степени злокачественности астроцитом с мутацией в генах *IDH1/IDH2*.

Grade	Признаки
Grade 2	• диффузно-инфильтративная астроцитарная глиома с мутацией в генах <i>IDH1</i> или <i>IDH2</i>, хорошо дифференцирована и не имеет гистологических признаков анаплазии; • митотическая активность не выявляется или очень низкая; • микроваскулярная пролиферация (пролиферация эндотелия), некроз и гомозиготные делеции <i>CDKN2A</i> и/или <i>CDKN2B</i> отсутствуют
Grade 3	• диффузно-инфильтративная астроцитарная глиома с мутацией в генах <i>IDH1</i> или <i>IDH2</i>, проявляющая очаговую или диффузную анаплазию и значительную митотическую активность; • микроваскулярная пролиферация (пролиферация эндотелия), некроз и гомозиготные делеции <i>CDKN2A</i> и/или <i>CDKN2B</i> отсутствуют
Grade 4	• диффузно-инфильтративная астроцитарная глиома с мутацией в генах <i>IDH1</i> или <i>IDH2</i>, проявляющаяся микрососудистой пролиферацией (пролиферация эндотелия) или некрозом, или гомозиготной делецией <i>CDKN2A</i> и/или <i>CDKN2B</i>, или любой комбинацией этих признаков

Молекулярно-генетическое тестирование необходимо выполнить для постановки корректного патоморфологического диагноза в соответствии с классификацией ВОЗ опухолей ЦНС (2021 г.). Согласно классификации, рубрика «диффузные глиомы у взрослых» упрощена до трех основных типов: 1) астроцитомы с мутацией в генах *IDH* (grade 2–4); 2) олигодендроглиомы с мутацией в генах *IDH* и ко-делецией 1p/19q (grade 2–3); 3) глиобластомы без мутаций в генах *IDH*. Исключена такая нозология как «глиобластома с мутацией в генах *IDH*». Теперь эти новообразования обозначаются как «астроцитомы с мутацией в генах *IDH* grade 4». Присутствие в опухоли мутаций в генах *IDH* является ключевым диагностическим признаком для диффузных глиом grade 2, grade 3, grade 4 у взрослых и вторичных глиобластом, что помогает дифференцировать первичную глиобластому от глиом grade 2, grade 3, grade 4. Глиомы grade 1 не несут в опухоли мутаций в генах *IDH*. Мутации в генах *IDH* коррелируют с метилированием промотора гена *MGMT*, пациенты с этими новообразованиями имеют лучший прогноз и ответ на ЛТ и ХТ алкилирующими препаратами. Диагноз «олигодендроглиома» может быть установлен только в том случае, если опухоль имеет и мутацию в гене *IDH1* или *IDH2*, и ко-делецию 1p19q. Последняя подтверждает благоприятный прогноз и является предиктором хорошего ответа на терапию алкилирующими препаратами. Наличие гомозиготной делеции *CDKN2A* и/или *CDKN2B* изменяет степень злокачественности в диффузных астроцитомах на «grade 4» (табл. 1). Тестирование на мутацию в гене *TERT* не является обязательным, однако данная мутация является характерной для олигодендроглиом (у взрослых) и первичной глиобластомы. Ее наличие при отсутствии мутации в генах *IDH* связано с неблагоприятным прогнозом. Опухоли с мутациями в гене *BRAF* могут отвечать на лечение ингибиторами *BRAF*. Схематически диагностический алгоритм представлен на рис. 1, а основные молекулярно-генетические aberrации — в табл. 2.



¹ Характерно, но не требуется для диагноза.

² Анализ выполняется при сомнительных гистологических признаках анаплазии.

Рисунок 1. Алгоритм диагностики диффузных глиом («живая» версия в прикрепленном файле PDF).

Таблица 2. Диагностически значимые молекулярно-генетические aberrации (ВОЗ, 2021 г.).

Тип опухоли	Характерные повреждения генов/молекулярный профиль
Диффузные глиомы у взрослых	
Астроцитома с мутацией в генах <i>IDH</i>	<i>IDH1</i> , <i>IDH2</i>
Олигодендроглиома с мутацией в генах <i>IDH</i> и ко-делецией 1p/19q	<i>IDH1</i> , <i>IDH2</i> , 1p/19q
Глиобластома без мутаций в генах <i>IDH</i>	<i>IDH</i> -wt, хромосомы 7 и 10, <i>TERT</i> , <i>EGFR</i> , другие
Диффузные глиомы низкой степени злокачественности у детей	
Диффузная астроцитома с альтерацией в генах <i>MYB</i> или <i>MYBL1</i>	<i>MYB</i> , <i>MYBL1</i>
Ангиоцентрическая глиома	<i>MYB</i>
Полиморфная нейроэпителиальная опухоль низкой степени злокачественности у молодых	<i>BRAF</i> , <i>FGFR</i>
Диффузная глиома низкой степени злокачественности с альтерацией MAPK-пути	Гены MAPK-пути
Диффузные глиомы высокой степени злокачественности у детей	
Диффузная срединная глиома с альтерацией <i>H3 K27</i>	<i>H3 p. K28 (K27)</i> , <i>EGFR</i> , <i>EZH1P</i>
Диффузная полушарная глиома с мутацией <i>H3 G34</i>	<i>H3 p. G34 (G34)</i>
Диффузная детская глиома высокой степени злокачественности без мутаций в генах <i>H3</i> и <i>IDH</i>	<i>IDH</i> -wt, <i>H3</i> -wt, метилационное профилирование
Инфантильная полушарная глиома	<i>RTK</i> гены
Ограниченные астроцитарные глиомы	
Пилоцитарная астроцитома	<i>KIAA1549::BRAF</i> , <i>BRAF</i>
Астроцитома высокой степени злокачественности с пилоидными признаками	Метиляционное профилирование
Плеоморфная ксантоастроцитома	<i>BRAF</i> , <i>CDKN2A</i>
Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома	<i>TSC1</i> , <i>TSC2</i>
Хордоидная глиома	<i>PRKCA</i>
Астробластома с альтерацией в гене <i>MN1</i>	<i>MN1</i> , <i>BEND2</i>
Глионейрональные и нейрональные опухоли	
Ганглионококлеточные опухоли	<i>BRAF</i>
Дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль	<i>FGFR1</i>
Диффузная глионейрональная опухоль с олигодендроглиомоподобными признаками и кластерами ядер	Метиляционное профилирование
Папиллярная глионейрональная опухоль	<i>PRKCA</i>
Розеткообразующая глионейрональная опухоль	<i>FGFR1</i> , <i>PIK3CA</i> , <i>NF1</i>
Миксоидная глионейрональная опухоль	<i>PDGFRA</i>

Тип опухоли	Характерные повреждения генов/молекулярный профиль
Диффузная лептоменингеальная глионейрональная опухоль	<i>KIAA1549::BRAF</i> , 1p, метилационное профилирование
Многоузловая и вакуолизирующая нейрональная опухоль	Гены MAPK-пути
Диспластическая ганглиоцитома мозжечка (болезнь Лермитта-Дюкло)	<i>PTEN</i>
Экстравентрикулярная нейрцитома	<i>FGFR</i> гены (<i>FGFR1::TACC1</i>), <i>IDH-wt</i>
Эпендимарные опухоли	
Супратенториальная эпендимома	<i>ZFTA (C11orf95)</i> , <i>YAP1</i>
Эпендимома задней черепной ямки	<i>PFA</i> молекулярный профиль, <i>PFB</i> молекулярный профиль
Спинальная эпендимома	<i>NF2</i> , <i>MYCN</i>
Эмбриональные опухоли	
Медуллобластома с активацией сигнального каскада WNT	Активация генов сигнального каскада WNT
Медуллобластома с активацией сигнального каскада SHH	Активация генов сигнального каскада SHH
Медуллобластома без активации сигнальных каскадов WNT/SHH	Метиляционное профилирование
Атипичная тератоидная/рабдоидная опухоль	<i>SMARCB1</i> , <i>SMARCA4</i>
Эмбриональная опухоль с многослойными розетками	<i>C19MC</i> , <i>DICER1</i>
Нейробластома ЦНС с активацией гена <i>FOXR2</i>	<i>FOXR2</i>
Опухоль ЦНС с внутренней тандемной дупликацией гена <i>BCOR</i>	<i>BCOR</i>
Десмопластическая миксоидная опухоль пинеальной области с мутацией в гене <i>SMARCB1</i>	<i>SMARCB1</i>
Менингиома	<i>NF2</i> , <i>AKT1</i> , <i>TRAF7</i> , <i>SMO</i> , <i>PIK3CA</i> , и в подтипах <i>KLF4</i> , <i>SMARCE1</i> , <i>BAP1</i>
Солитарная фиброзная опухоль	<i>NAB2::STAT6</i>
Менингеальные меланоцитарные новообразования	<i>NRAS</i> , <i>GNAQ</i> , <i>GNA11</i> , <i>PLCB4</i> , <i>CYSLTR2</i>
Опухоли области турецкого седла	
Адамантиноматозная краниофарингиома	<i>CTNNB1</i>
Папиллярная краниофарингиома	<i>BRAF</i>

3. ЛЕЧЕНИЕ

3.1. Хирургическое лечение

Основным методом лечения является хирургическое в объеме резекции опухоли (частичной, субтотальной, тотальной) или биопсии (открытой или СТБ). Целью хирургического лечения является максимальная резекция опухоли с сохранением неврологических и когнитивных функций пациента. Особенности удаления интратримозговых опухолей головного мозга:

- использование метаболической навигации (5-АЛА);
- использование нейрофизиологического мониторинга (ЭКоГ, АСВП, ЗВП, моторное картирование) при локализации опухоли в двигательных зонах, в области черепных нервов и их ядер;
- применение метода хирургического лечения у пациента в сознании (при локализации опухоли в речевых зонах мозга);
- использование навигационных методик: интраоперационной электромагнитной навигации, МРТ-навигации, УЗ-навигации;
- применение интраоперационного микроскопа и эндоскопической ассистенции;
- с учетом высокой частоты морфологической гетерогенности глиом на гистологическое исследование направляется ткань опухоли из разных ее участков (оптимально — 3–5 фрагментов).

3.2. Лучевая терапия

Лучевое лечение используется как самостоятельный метод терапии либо после хирургического удаления/биопсии опухоли, либо при возникновении рецидива/продолженного роста опухоли. ЛТ может проводиться как на область опухоли (на остаточную опухоль или на ложе опухоли), так и на пути возможного метастазирования (например, КСО), а также в качестве буст-терапии (дополнительное облучение опухоли/ложа удаленной опухоли). КСО применяются у пациентов с опухолями, склонными к метастазированию по оболочкам головного и спинного мозга. При лечении злокачественных опухолей (grade 3–4) ЛТ следует начинать в сроки от 2 до 6 нед. после операции, в ряде случаев — в комбинации с ХТ. Оптимальными методиками облучения в настоящее время являются конформная ЛТ, IMRT и VMAT. Планирование дозового распределения должно осуществляться с учетом толерантности тканей головного мозга, критических и функционально-значимых структур. Направления пучков и арок следует задавать исходя из пространственной модели опухоли и окружающих ее тканей таким образом, чтобы минимизировать лучевое воздействие на них. Предлучевая топометрическая подготовка включает изготовление индивидуального фиксирующего устройства (термопластической маски) и выполнение тонкосрезовой КТ. Рекомендуется выполнять МРТ в режимах T1, T2, T1 с контрастным усилением и FLAIR. МРТ изображения должны иметь высокое разрешение и тканевую контрастность, оптимальная толщина среза не должна превышать 2 мм.

В ряде случаев при определении мишени целесообразно использовать дооперационные снимки. Возможно уменьшение отступов и дозы облучения для снижения лучевых реакций. Возможна эскалация дозы на участки гиперметаболизма или компонента опухоли, накапливающего контраст на T1-взвешенных постконтрастных МР-изображениях, а также в случае рецидивов и агрессивного поведения опухоли. При лечении рецидивов после проведенной ранее ЛТ облучение фокусируется только на области активной опухоли, без отступа на ее возможное распространение.

Режим гипофракционирования (РОД $\geq 2,5$ Гр, СОД ≥ 15 Гр) используется у пациентов с опухолями, имеющими четкие границы, либо с минимальной зоной возможной инфильтрации тканей (до 3–5 мм), а также у пациентов с образованиями более 3 см и/или с опухолями, располагающимися вблизи критических структур мозга. Гипофракционирование проводится и при лечении рецидивов глиальных и эмбриональных опухолей после проведенной ранее ЛТ.

Радиохирургическое лечение может использоваться у пациентов с небольшими опухолями grade 1–2 (до 3 см в максимальном измерении), имеющими четкие границы, и с небольшими рецидивами опухолей grade 3–4 после проведенной ранее ЛТ. После ЛТ возможны осложнения в виде отдаленных постлучевых реакций, в том числе, лучевой некроз.

Для дифференциальной диагностики постлучевых повреждений и продолженного роста опухоли выполняется МРТ с контрастированием, ПЭТ (ПЭТ-КТ) с метионином/тирозином/холином, МР-спектроскопия, КТ/МР-перфузия. В лечении постлучевых осложнений возможно применение ГКС и/или введение бевацизумаба (5–10 мг/кг в/в в 1-й день каждые 21 день).

3.3. Химиотерапия

Используется в сочетании с ЛТ и как самостоятельный метод лечения после хирургического и/или лучевого лечения в виде моно- или полихимиотерапии.

3.4. Сопутствующая терапия

3.4.1. Глюкокортикостероидная терапия. Основными препаратами являются дексаметазон (предпочтителен) и преднизолон. Они показаны при нарастающем неврологическом дефиците, признаках отека мозга, гипертензионном синдроме. ГКС могут вызывать декомпенсацию сахарного диабета, обострение язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки. Обычно начинают с минимальной дозы 4–8 мг/сут. в/м или внутрь в 1–3 приема с максимальной дозой в утренние часы и последним приемом не позднее 17.00. Дозу ГКС необходимо снижать постепенно, в течение 2 недель и более (по 1–2 мг в 4–5 дней), основываясь на клинических симптомах и степени выраженности побочных эффектов стероидной терапии. При подозрении на лимфому использование ГКС до получения гистологической верификации не рекомендуется за исключением ситуаций, когда отек и дислокация головного мозга угрожают жизни больного. Интенсивность терапии ГКС зависит от выраженности симптомов, ориентироваться следует на минимальную дозу. Одновременно необходимо использовать гастропротекторы (H2-гистаминные блока-

торы или блокаторы протонной помпы — омепразол 20 мг 2 раза в сутки). Салуретики (фуросемид), осмотические диуретики (маннитол) используются при выраженном отёке и дислокации мозга в комплексе с ГКС в условиях отделений интенсивной терапии под контролем электролитного состава крови. После регресса симптомов необходимо постепенное снижение дозы вплоть до полной отмены (при отсутствии возобновления симптомов).

3.4.2. Противосудорожная терапия. Анتيконвульсанты назначаются при наличии судорожного синдрома (в т. ч. в анамнезе) или признаков эпилептиформной активности по данным ЭЭГ. При планировании и проведении ХТ желательно использование антиконвульсантов, не индуцирующих ферменты печени (ламотриджин, левитирацетам); нежелательно использование карбамазепина, фенитоина, фенobarбитала, а также вальпроата натрия (из-за его возможной гематологической токсичности). Профилактическое применение антиконвульсантов в отсутствие эпилептиформных приступов в анамнезе не обязательно.

3.4.3. Антиэметическая терапия. При проведении ХТ и ЛТ могут развиваться тошнота и рвота. При их появлении выполняется КТ головного мозга для исключения окклюзионной гидроцефалии, при ее обнаружении решается вопрос о вентрикулоперитонеальном шунтировании а ХТ или ЛТ прекращают. С целью профилактики и лечения тошноты и рвоты рекомендуется применение ондансетрона 4 мг 2 раза в день ежедневно на фоне ЛТ. При проведении ХТ — 8 мг (или 16 мг) ондансетрона принимаются внутрь или вводятся в/в за 30 мин. до приема или в/в введения химиопрепарата, далее — по показаниям (через 6 часов ежедневно на фоне ХТ и два дня после ее завершения). При сохранении рвоты на фоне приема антиэметика рекомендовано в схему включить дексаметазон от 4 мг до 8 мг однократно.

3.5. Наблюдение

После завершения лечения рекомендуется регулярное выполнение МРТ головного мозга в стандартных проекциях с контрастированием в режимах T1, T2, FLAIR, DWI. При опухолях, склонных к лептоменингеальной диссеминации, необходимо выполнять МРТ всех отделов спинного мозга. К таким новообразованиям относятся диффузная глиома средней линии с альтерацией в гене *H3 K27*; диффузная полушарная глиома с мутацией в гене *H3 G34*; миксопапиллярная эпендимомы; спинальная эпендимомы с амплификацией гена *MYCN*; супратенториальная эпендимомы; глиобластома с примитивным нейрональным компонентом (особенно с амплификацией гена *MYCN*); эмбриональные опухоли; опухоли шишковидной железы (особенно с гиперэкспрессией гена *FOXR2*, амплификацией гена *MYCN* и альтерацией гена *RB1* — преимущественно у детей); пинеальная паренхиматозная опухоль промежуточной дифференцировки grade 3; папиллярная опухоль пинеальной области grade 3 (редко); пинеобластома; пилоцитарная астроцитомы (редко); пиломиоидная астроцитомы. Оценка МРТ-данных проводится в соответствии с критериями эффективности лечения RANO с обязательным наличием всех признаков для каждого критерия (табл. 3). Для определения функционального статуса нейроонкологических больных используется шкала Карновского (табл. 4).

Таблица 3. Критерии эффективности по шкале RANO.

Полный ответ	Частичный ответ	Прогрессирование
- Регресс всех контрастируемых очагов - Стабильные или уменьшающиеся неконтрастируемые в режиме T2 FLAIR очаги - Отсутствие терапии ГКС - Неврологическое улучшение или стабилизация	- Уменьшение более чем на 50% суммы перпендикулярных диаметров всех измеряемых очагов - Отсутствие прогрессии неизмеряемых очагов - Стабильные или уменьшающиеся неконтрастируемые в режиме T2 FLAIR очаги - Стабильные или уменьшающиеся дозы ГКС - Неврологическое улучшение или стабилизация	- Увеличение более чем на 25% суммы перпендикулярных диаметров всех определяемых очагов - Значимое увеличение неконтрастируемых в режиме T2 FLAIR очагов - Появление новых очагов - Стабильные или увеличивающиеся дозы ГКС - Нарастание неврологических симптомов

Все остальные ситуации расцениваются как стабилизация состояния.

Таблица 4. Шкала оценки функционального статуса (по Карновскому).

%	Характеристика состояния
100	Состояние нормальное, жалоб нет
90	Способен к нормальной деятельности, незначительные симптомы или признаки заболевания
80	Нормальная активность с усилием, незначительные симптомы или признаки заболевания
70	Обслуживает себя самостоятельно, не способен к нормальной деятельности или активной работе
60	Нуждается порой в посторонней помощи, но способен сам удовлетворять большую часть своих потребностей
50	Нуждается в значительной посторонней помощи и медицинском обслуживании
40	Инвалид, нуждается в специальной помощи, в т. ч. медицинской
30	Тяжелая инвалидность, показана госпитализация, хотя смерть непосредственно не угрожает
20	Тяжелое состояние, необходимы госпитализация и лечение
10	Умиравший
0	Смерть

4. АЛГОРИТМЫ ЛЕЧЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП ПЕРВИЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЦНС

4.1. Отграниченные астроцитомы и глионейрональные опухоли (grade 1): пилоцитарная астроцитома, субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома, ганглиоглиома

После радикального удаления обычно не требуют проведения адъювантной терапии, проводится динамическое наблюдение: МРТ один раз в 3–6 месяцев или при нарастании неврологических симптомов.

При их озлокачествлении лечение осуществляется по принципам лечения злокачественных глиом. При диффузной субэпендимарной гигантоклеточной астроцитоме (одно из проявлений туберозного склероза) показано лечение ингибитором mTOR эверолимусом. При неполном удалении/биопсии или наличии хотя бы одного фактора риска развития раннего рецидива (возраст > 40 лет, размер опухоли более 60 мм, неврологический дефицит, поражение двух долей или мозолистого тела) выполняется ЛТ. Пациентам с пилоцитарной астроцитомой с диаметром опухоли до 3 см может выполняться радиохирurgia (10–14 Гр), более 3 см — в режиме гипофракционирования (3–5 фракций до СОД 18–25 Гр). ХТ этой категории больных проводится только в случае рецидива/прогрессирования заболевания. Таргетная терапия применяется при глиомах низкой степени злокачественности с мутацией в гене *BRAF*. Вопрос о лечении пациентов старше 70 лет решается индивидуально. Алгоритм лечения взрослых больных с диффузными глиальными опухолями grade 1 представлен в табл. 5.

Таблица 5. Алгоритм лечения взрослых больных с диффузными глиальными опухолями grade 1 (пилоцитарная астроцитома, субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома, ганглиоглиома).

	Рекомендованные режимы	Возможные режимы
Адювантная терапия	После радикального хирургического удаления — наблюдение	<i>BRAF/MEK</i> ингибиторы (ПА, ГГ): • дабрафениб/траметиниб • вемурафениб/кобиметиниб mTOR ингибитор (СЭГА) — эверолимус
Рецидив/прогрессия заболевания	• ЛТ + PCV или CV • ЛТ + темозоломид • ЛТ на фоне ежедневного приема темозоломида + АХТ темозоломидом • PCV • Ломустин • Кармустин	NTRK-перестройки в опухоли: • ларотректиниб • энтректиниб <i>BRAF (V600E)</i> активирующие мутации — <i>BRAF/MEK</i> ингибиторы: • дабрафениб/траметиниб • вемурафениб/кобиметиниб MEK ингибитор: • селуметиниб (для ПА с <i>BRAF</i> -перестройками или <i>BRAF (V600E)</i> активирующими мутациями или НФ1) Платиносодержащие схемы (ПА): • цисплатин + этопозид; • карбоплатин + этопозид • карбоплатин

Сокращения: PCV — прокарбазин + ломустин + винкристин; CV — ломустин + винкристин; АХТ — адъювантная ХТ; СЭГА — субэпендимарная гигантоклеточная астроцитома; НФ1-нейрофиброматоз 1 типа; ПА — пилоцитарная астроцитома; ГГ — ганглиоглиома.

4.2. Диффузные глиомы и отграниченные астроцитарные глиомы (grade 2): астроцитома с мутацией в генах *IDH*; олигодендроглиома с мутацией в генах *IDH* и ко-делецией 1p/19q; плеоморфная ксантоастроцитома

Для диффузных астроцитом характерен инвазивный рост с постепенной трансформацией в астроцитомы более высокой степени злокачественности. Объем резекции является важным прогностическим фактором, однако не у всех больных опухоль можно удалить тотально. При локализации опухоли в глубоких областях мозга или в функционально-значимых зонах часто выполняется СТБ.

Вопрос о целесообразности назначения ЛТ и ХТ решается индивидуально с определением групп низкого или высокого риска прогрессирования опухоли (рис. 2). К факторам высокого риска относят: возраст > 40 лет, наличие резидуальной опухоли после хирургического удаления (субтотальная или частичная резекция, открытая или стереотаксическая биопсия), размер опухоли более 60 мм, неврологический дефицит, поражение двух долей или мозолистого тела (достаточно наличия одного фактора). К факторам риска развития раннего рецидива можно отнести фокальное накопление контраста на МРТ и индекс накопления РФП (метионина), соответствующий анаплазии, при проведении ПЭТ-КТ (достаточно наличия одного фактора). После оперативного вмешательства всем больным проводится ЛТ за исключением случаев с полной резекцией опухоли и без наличия факторов риска раннего прогрессирования. В этих случаях проводится наблюдение — МРТ 1 раз в 3–6 месяцев или при нарастании симптомов. При неполном удалении/биопсии опухоли и при наличии еще одного фактора высокого риска развития раннего рецидива показано назначение ЛТ с РОД 1,8–2,0 Гр до СОД 50,4–54 Гр и/или ХТ (табл. 6). Радиохирургия может рассматриваться при небольших отграниченных опухолях и при локальных небольших рецидивах после ЛТ.

Пациентам пожилого возраста (старше 70 лет) с обширными опухолями ЛТ может не проводиться, а назначается монотерапия темозоломидом (5/23) (табл. 6). Вопрос о назначении ЛТ и ХТ ослабленным пациентам (низкий индекс Карновского и/или признаки внутричерепной гипертензии), а также больным с распространенной опухолью решается индивидуально. После окончания курса ЛТ выполняется контрольная МРТ (через 2–4 недели после окончания ЛТ, а затем каждые 2–3 месяца в течение 2–3 лет) с решением вопроса о целесообразности проведения ХТ.

При рецидиве оценивается возможность повторного удаления с пересмотром гистологического диагноза. При невозможности проведения хирургического удаления степень анаплазии можно оценить по результатам ПЭТ-КТ с аминокислотами и накоплению контраста опухолью при МРТ. При планировании лечения учитывается, какие методы были использованы ранее, применялись ли лучевая и/или химиотерапия, был ли достигнут объективный ответ на лечение.

4.3. Диффузные глиомы grade 3–4 и глионейрональные опухоли grade 3: астроцитома с мутацией в генах *IDH* grade 3; астроцитома с мутацией в генах *IDH* grade 4; олигодендроглиома с мутацией в генах *IDH* и ко-делецией 1p/19q; плеоморфная ксанто-астроцитома; глиобластома без мутаций в генах *IDH*; диффузная глиома средней линии с альтерацией в гене *H3 K27* grade 4; диффузная полушарная глиома с мутацией *H3 G34* grade 4; ганглиоглиома grade 3

4.3.1. Диагностика осуществляется с помощью МРТ, ПЭТ/ПЭТ-КТ. Молекулярно-генетическое исследование: мутации в генах *IDH1/IDH2*, ко-делеция 1p/19q, метилирование промотора гена *MGMT*, мутации в гене *BRAF*, мутации в гене *TERT*, гомозиготная делеция *CDKN2A* и/или *CDKN2B*.

4.3.2. Определение степени злокачественности диффузных глиом основывается на наличии в опухоли указанных выше критериев злокачественности, индекса пролиферации Ki-67 (табл. 1) и нового критерия — гомозиготной делеции *CDKN2A* и/или *CDKN2B*. Обнаружение гомозиготной делеции *CDKN2A* и/или *CDKN2B* приводит к изменению степени злокачественности для диффузных астроцитом (рис. 1). Если она обнаруживается в опухоли, даже в случае гистологической картины «доброкачественной глиомы» (при отсутствии микрососудистой пролиферации и некрозов), степень анаплазии будет соответствовать grade 4. При отсутствии мутации в генах *IDH* целесообразно исследовать мутационный статус гена *H3F3A*, мутации которого у детей и взрослых могут возникать в двух вариантах: в срединных опухолях — *K27* (неблагоприятный прогноз) и в полушарных опухолях — *G34* (прогноз относительно благоприятный, часто сочетаются с метилированием промотора гена *MGMT*). Опухоли, гистологически соответствующие диффузной астроцитоме, но без мутаций в генах *IDH1* или *IDH2*, целесообразно дополнительно исследовать для оценки мутации в гене *TERT*, амплификации гена *EGFR*. Диффузные астроцитомы без мутаций в генах *IDH1/IDH2* следует считать глиобластомами, в этих опухолях выявляются мутация *TERT* и/или амплификация *EGFR*.

4.3.3. Лечение

4.3.3.1. После хирургической резекции опухоли пациентам с верифицированным диагнозом проводится ЛТ (30 фракций по 2 Гр на фракцию до СОД 60 Гр) с одновременным ежедневным приемом темозоломида (75 мг/м²) в течение всего курса ЛТ с последующей адьювантной ХТ (рис. 3). В GTV рекомендуется включать остаточную опухоль и/или ложе опухоли. На дозе 46 Гр при РОД 2 Гр и 50,4 Гр при РОД 1,8 Гр возможно сокращение объема облучения (буст). Пациентам старше 70 лет, а также больным в общем состоянии по шкале Карновского < 60% рекомендован режим гипофракционирования с РОД 3 Гр и СОД 45 Гр.

Таблица 6. Рекомендуемые режимы лекарственной терапии диффузных глиом (grade 2–4) и глионеурональных опухолей (grade 3).

Режим	Схема проведения
темозоломид ¹	темозоломид (в составе ХЛТ) 75 мг/м ² внутрь ежедневно, начиная с первого дня и на протяжении всего курса ЛТ
темозоломид ¹	темозоломид 150–200 мг/м ² внутрь в 1–5-й дни, цикл 28 дней (5/23), 6–12 циклов
PCV ²	ломустин 100 мг/м ² внутрь в 1-й день + винкристин 1,4 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни + прокарбазин 60–75 мг/м ² внутрь в 8–21-й дни, цикл 6–8 недель
CV	ломустин 90 мг/м ² внутрь в 1-й день + винкристин 1,4 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни, цикл 6–8 недель
ломустин	ломустин 90–110 мг/м ² внутрь в 1-й день, цикл 6–8 недель
кармустин	кармустин 200 мг/м ² в/в 1-часовая инфузия в 1-й день, цикл 6–8 недель
кармустин	кармустин 80 мг/м ² в/в 30-минутная инфузия в 1–3-й дни, цикл 6–8 недель
PC	прокарбазин 60 мг/м ² внутрь в 1–10-й дни + ломустин 100 мг/м ² внутрь в 1-й день, цикл 6–8 недель
темозоломид + цисплатин	темозоломид 150 мг/м ² внутрь в 1–5-й дни + цисплатин 20 мг/м ² в/в в 1–5-й дни, цикл 28 дней
темозоломид + карбоплатин	темозоломид 150 мг/м ² внутрь в 1–5-й дни + карбоплатин АУС3 в/в в 1-й день, цикл 28 дней
темозоломид + бевацизумаб	темозоломид 150–200 мг/м ² внутрь в 1–5-й дни + бевацизумаб 5–10 мг/кг в/в в 1-й и 15-й дни, цикл 28 дней
бевацизумаб + этопозид	бевацизумаб 5 мг/кг в/в в 1-й и 15-й дни + этопозид 80 мг/м ² в/в в 1–5-й дни, цикл 21 или 28 дней
бевацизумаб + иринотекан	бевацизумаб 5–10 мг/кг в/в в 1-й и 15-й дни + иринотекан 125–200 мг/м ² в/в в 1-й и 15-й дни, цикл 28 дней
дабрафениб + траметиниб ³	дабрафениб 150 мг внутрь 2 раза в день ежедневно + траметиниб 2 мг внутрь 1 раз в день ежедневно, до прогрессирования или непереносимой токсичности
вемурафениб + кобиметиниб ³	вемурафениб 960 мг внутрь 2 раза в день ежедневно + кобиметиниб 60 мг внутрь 1 раз в день в 1–21-й дни каждые 4 недели, до прогрессирования или непереносимой токсичности

¹ Стандартный режим для астроцитарных опухолей (grade 3–4).

² Стандартный режим для астроцитарных опухолей (grade 2–3).

³ Для опухолей с мутацией в гене BRAF.

4.3.3.2. Пациентам с олигодендроглиомой grade 3 в послеоперационном периоде рекомендуются ЛТ и ХТ (PCV или монотерапия темозоломидом). Лечение можно начинать как с ЛТ, так и с ХТ. При полном ответе на ХТ проведение ЛТ может быть отложено в качестве резерва лечения при развитии рецидива (табл. 6).

4.3.3.3. Псевдопрогрессия. Через 2–3 месяца после комбинированной ХЛТ на контрольных МРТ можно наблюдать феномен псевдопрогрессии опухоли — увеличение ее контрастируемой части при отсутствии нарастания неврологических симптомов и при стабильных дозах ГКС. В данной ситуации рекомендуется ПЭТ с метионином/тирозином или МРТ с контрастированием через 2 месяца, или, при необходимости, — СТБ.

4.3.3.4. Наблюдение. МРТ с контрастированием в трёх проекциях в стандартных режимах — T1, T2, FLAIR, T1 с толщиной среза, не превышающей 2 мм, выполняется каждые 3–4 месяца.

4.3.3.5. Неблагоприятные факторы прогноза. Гистологические характеристики опухоли, возраст старше 70 лет, функциональный статус по шкале Карновского ниже 60 %, неполная резекция опухоли, высокая экспрессия гена *MGMT* (или отсутствие метилирования промотора гена *MGMT*), отсутствие мутации в генах *IDH1/IDH2*.

4.3.3.6. Лечение рецидивов/прогрессирования. При возникновении рецидива/прогрессирования заболевания вопрос о повторном хирургическом вмешательстве, повторной ЛТ и лекарственной терапии решается индивидуально (рис. 4). Виды ЛТ рассматриваются в зависимости от характера рецидива — локальный в месте первичной опухоли, отдаленный, диссеминация по оболочкам головного и/или спинного мозга и т. д., времени от предыдущей ЛТ, размера нового очага. В качестве терапии рекомендованы режимы с включением бевацизумаба, схемы с препаратами платины, а также ХТ темозоломидом в случае объективного ответа на лечение в первой линии терапии или после ПХТ по схеме PCV/CV (табл. 7).

Таблица 7. Рекомендуемые режимы лекарственной терапии рецидивов диффузных глиом (grade 3–4) и глионейрональных опухолей (grade 3).

Режим	Схема проведения
темозоломид	темозоломид 150–200 мг/м ² внутрь в 1–5-й дни, цикл 28 дней (5/23)
темозоломид в метрономном режиме	темозоломид 75 мг/м ² внутрь в 1–7-й дни, цикл 14 дней
бевацизумаб	бевацизумаб 5–10 мг/кг в/в в 1-й и 15-й дни, цикл 28 дней
бевацизумаб + темозоломид	бевацизумаб 5–10 мг/кг в/в в 1-й и 15-й дни + темозоломид 150–200 мг/м ² внутрь в 1–5-й дни, цикл 28 дней
бевацизумаб + ломустин	бевацизумаб 5–10 мг/кг в/в в 1-й, 15-й и 29-й дни + ломустин 90 мг/м ² внутрь в 1-й день, цикл 6 недель
	бевацизумаб 5–10 мг/кг в/в в 1-й, 15-й, 29-й и 43-й дни + ломустин 40 мг внутрь в 1-й, 8-й, 15-й и 22-й дни, цикл 6 недель
бевацизумаб + иринотекан	бевацизумаб 5–10 мг/кг в/в в 1-й и 15-й дни + иринотекан 125–200 мг/м ² в/в в 1-й и 15-й дни, цикл 28 дней
бевацизумаб + карбоплатин	бевацизумаб 7,5 мг/кг в/в в 1-й день + карбоплатин AUC5 в/в в 1-й день, цикл 21 день
темозоломид + карбоплатин	темозоломид 150 мг/м ² внутрь в 1–5-й дни + карбоплатин AUC3 в/в в 1-й день, цикл 28 дней

4.4. Опухоли ствола головного мозга

При узловых формах опухолей ствола мозга, экзофитном характере роста, т. е. при МР-признаках полной или частичной отграниченности от структур ствола (например, при пилоидной астроцитоме) показано удаление опухоли или открытая биопсия. Далее, в зависимости от гистологического диагноза, возраста и радикальности удаления назначаются ЛТ и/или ХТ. При диффузном характере роста и невозможности выполнить даже СТБ-КТ с аминокислотами для оценки степени анаплазии опухоли. Назначение ЛТ и ХТ таким больным проводится в индивидуальном порядке. Рекомендуется применение стереотаксической техники облучения до СОД 54 Гр за 30 фракций, отступы на СТВ и РТВ минимизируются с учетом максимально точного определения границ опухоли на основании структурных и метаболических методов нейровизуализации. При ювенильных глиомах четверохолмной пластинки после разрешения гидроцефалии осуществляется регулярное клиническое и МРТ-наблюдение (в случае прогрессирования опухоли рассматривается вопрос об удалении опухоли с последующей ЛТ).

4.5. Эпендимома

Выделяют три биологических подтипа с учетом локализации первичного очага и генетической абберации:

- супратенториальная эпендимома с *ZFTA* fusion-positive; супратенториальная эпендимома с *YAP1* fusion-positive;
- эпендимома задней черепной ямки группы А (*PFA*); эпендимома задней черепной ямки группы В (*PFB*);
- спинальная эпендимома с амплификацией гена *MYCN*.

Степень анаплазии опухоли установлена в каждой нозологии кроме «спинальной эпендимомы с амплификацией гена *MYCN*», эта опухоль имеет неблагоприятный прогноз с высокой частотой возникновения отсевов, что необходимо учитывать при выборе тактики лечения.

Ведущую роль в прогнозе играет хирургическое удаление. При тотальном удалении эпендимомы grade 1 рекомендуется наблюдение. При установлении диагноза эпендимомы grade 2 или grade 3 в послеоперационном периоде выполняется МРТ головного и спинного мозга с контрастированием с целью выявления возможных субарахноидальных метастазов и исследование спинномозговой жидкости на опухолевые клетки (не ранее 2 недель после операции) (рис. 5).

При нерадикальном удалении эпендимомы grade 2 или эпендимоме grade 3 проводится ЛТ 1,8–2 Гр до СОД 54 Гр или гипофракционирование 3–5 фракций до СОД 18–25 Гр. При выявлении метастазирования (по данным МРТ или анализа ликвора) проводится КСО 36 Гр с РОД 1,8 Гр. При выявлении опухоли в спинном мозге выполняется буст-терапия до 45–59,4 Гр. При эпендимоме с локализацией в спинном мозге и неполной резекции опухоли выполняется ЛТ СОД 45 Гр. Возможен буст до СОД 50,4–59,4 Гр. При неболь-

шом объеме и локальной форме опухоли возможна стереотаксическая радиохирurgia до 14–20 Гр. (рис. 5).

ХТ назначается пациентам с эпендимомой grade 3 и может рекомендоваться в случае рецидива эпендимомы grade 2 (рис. 5), даже при отсутствии злокачественной трансформации по данным повторного гистологического исследования (табл. 8).

Контрольные обследования (МРТ головного и всего спинного мозга с контрастированием и клиническое обследование) выполняется 1 раз в 3–4 месяца на протяжении первых 2 лет наблюдения, затем, при отсутствии данных за прогрессирование, — не реже 1 раза в 6 месяцев в течение следующих 2 лет, затем — 1 раз в год или при появлении неврологических симптомов. В случае прогрессирования в виде солитарного очага рассматривается вопрос о повторной операции или, при небольших размерах рецидива, — о радиохирургическом лечении.

Таблица 8. Рекомендуемые режимы лекарственной терапии эпендимом.

Режим	Схема проведения
карбоплатин	карбоплатин 100 мг/м ² в/в в 1–5-й дни, цикл 28–35 дней
цисплатин	цисплатин 80 мг/м ² в/в в 1-й день, цикл 21 день
темозоломид	темозоломид 150–200 мг/м ² внутрь в 1–5-й дни, цикл 28 дней
этопозид	этопозид 50–100 мг/м ² внутрь или в/в в 1–5-й дни, цикл 21–28 дней
цисплатин + этопозид	цисплатин 25 мг/м ² в/в в 1–4-й дни + этопозид 80 мг/м ² в/в в 1–4-й дни, цикл 21 день
цисплатин + этопозид + ифосфамид	цисплатин 20 мг/м ² в/в в 1–5-й дни + этопозид 75 мг/м ² в/в в 1–5-й дни + ифосфамид 750–1200 мг/м ² (+ месна ¹) в/в в 1-й, 3-й, 5-й дни, цикл 28 дней
карбоплатин + этопозид + винкристин	карбоплатин 300 мг/м ² в/в в 1 час в 1-й день + этопозид 140 мг/м ² в/в 30 мин. в 1–3-й дни + винкристин 1,4 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни, цикл 28 дней, 4–6 циклов в зависимости от переносимости
темозоломид + лапатиниб	темозоломид 150 мг/м ² внутрь в 1–7-й и 15–21-й дни, цикл 28 дней + лапатиниб ² 1250 мг внутрь 1 раз в сутки ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности
темозоломид + бевацизумаб	темозоломид 150–200 мг/м ² внутрь в 1–5-й дни + бевацизумаб 5–10 мг/кг в/в в 1-й и 15-й дни, цикл 28 дней

¹ Месна применяется в суточной дозе, равной 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.

² По решению консилиума при рецидиве (возможно вторичном рецидиве, когда все другие опции исчерпаны).

4.6. Первичная лимфома ЦНС

Морфологически более чем в 90% случаев представлена диффузной В-клеточной лимфомой, однако встречаются все формы неходжкинских лимфом (Т-клеточная, внутрисосудистая крупноклеточная, MALT-лимфома твердой мозговой оболочки). Методом установления диагноза лимфомы является СТБ. Открытая операция выполняется при состояниях, угрожающих жизни пациентов, и невозможности произвести СТБ. Использовать ГКС до операции не рекомендуется. Рекомендуется проводить ИГХ со следующими антителами: CD45, CD20, CD79a, MUM1, BCL-2, BCL-6. При общем состоянии по шкале Карновского > 50%, сохранной функции печени и почек, возрасте не старше 65 лет методом выбора является ХТ на основе высокодозного метотрексата. При достижении полного или частичного ответа после 4 циклов ПХТ (метотрексат + дексаметазон + темозоломид + ритуксимаб) пациенты получают дополнительный курс высоких доз метотрексата (1 введение) плюс 1 курс темозоломида. Далее, через 3–5 недель больным проводится терапия этопозидом с цитарабином (табл. 9), после чего выполняется МРТ головного мозга каждые 2 месяца в течение первого года, затем каждые 4 месяца в течение 2 и 3 лет. Начиная с 3,5 лет МРТ назначается каждые 6 месяцев. Пациентам старше 65 лет и/или при низком функциональном статусе (< 60% по шкале Карновского) рекомендовано применение в первой линии темозоломида в режиме 5/23.

Таблица 9. Рекомендуемые режимы лекарственной терапии первичной лимфомы.

Режим	Схема проведения
метотрексат + дексаметазон + темозоломид + ритуксимаб	метотрексат 3000–8000 мг/м ² в/в 24-часовая инфузия 1 раз в 14 дней, в 1-й день, 7 введений (+ кальция фолинат 0,5 мг/кг в/в каждые 6 часов, начиная через 24 часа после введения метотрексата и под контролем снижения его концентрации в крови, во 2-й день) + дексаметазон 8 мг/сут. в/в в 1–3-й дни + темозоломид 150 мг/м ² внутрь в 7–11-й дни, цикл 28 дней, 4 цикла + ритуксимаб 375 мг/м ² в/в 1 раз в 7 дней, в 3-й день, 6 введений (при В-клеточной CD20 позитивной лимфоме).
этопозид + цитарабин	этопозид 5 мг/кг каждые 12 часов, 8 доз, непрерывная в/в инфузия в 1–4 дни (общая доза 40 мг/кг за 96 часов инфузии) + цитарабин 2000 мг/м ² 2-х часовая в/в инфузия, каждые 12 часов, 8 доз, в 1–4 дни (общая доза 16000 мг/м ²)
темозоломид	темозоломид 150–200 мг/м ² внутрь в 1–5-й дни, цикл 28 дней (5/23)
темозоломид + ритуксимаб	темозоломид 150 мг/м ² внутрь в 1–5-й дни + ритуксимаб 375 мг/м ² в/в в 6-й день цикл 28 дней (при В-клеточной CD20 позитивной лимфоме)

Вариантом проведения высокодозной ХТ метотрексатом является внутриартериальная ХТ с временным открытием гематоэнцефалического барьера. У молодых пациентов рассматривается метод высокодозной ХТ на основе метотрексата с пересадкой стволовых клеток крови. При полном ответе, сохраняющемся в течение года с момента верификации диагноза, пациент остается под наблюдением. При неполном ответе показана ЛТ всего головного мозга в дозе 36 Гр (20 фракций по 1,8 Гр) с последующим проведением МРТ с контрастированием и при необходимости с добавлением буста до СОД 45 Гр на сохра-

нящийся очаг контрастирования (рис. 6, 7). При лимфоме глаза выполняется интравитреальное введение метотрексата и/или ЛТ глазного яблока (20 фракций по 1,8 Гр), а также назначение леналидомида. При тяжелом состоянии пациента и отказе в проведении ХТ может проводиться гипофракционированная ЛТ до СОД 15–20 Гр.

4.7. Первичные герминогенные (герминативно-клеточные) опухоли

Встречаются преимущественно в детском и молодом возрасте и характеризуются высокой чувствительностью к ЛТ и ХТ. Выделяют «чистую» герминому и негерминогенные герминативно-клеточные опухоли (эмбриональная карцинома, опухоль желточного мешка, хориокарцинома, тератома (зрелая, незрелая, тератома со злокачественной трансформацией), смешанные герминативно-клеточные опухоли.

4.7.1. Диагностика. МРТ головного и спинного мозга с контрастированием; β -ХГЧ, АФП, PLAP (плацентарная ЩФ) в крови и спинномозговой жидкости. При поражении хиазмально-селлярной области исследуются гормоны гипофиза.

4.7.2. Лечение. При повышении одного или обоих маркеров (β -ХГЧ — более 5 ВГН, АФП — более 2 ВГН) проводят ХТ без гистологической верификации опухоли с последующим облучением желудочковой системы (до уровня 2-го шейного позвонка) РОД 1,8–2Гр, СОД 24 Гр (при отсутствии метастазирования по оболочкам спинного мозга) с бустом на остаточную опухоль до СОД 30–45 Гр (табл. 10).

В случае подозрения на остаточную опухоль (вероятнее всего — негерминогенную) до ЛТ решается вопрос о ее хирургическом удалении. При нормальных уровнях маркеров показана биопсия опухоли. При необходимости решается вопрос о ликворошунтирующей операции.

Таблица 10. Режим лекарственной терапии герминативно-клеточных опухолей.

Режим	Схема проведения
«Чистая» герминома	
EP	этопозид 100 мг/м ² в/в 40-минутная инфузия в 1–5-й дни + цисплатин 20 мг/м ² в/в 1-часовая инфузия в 1–5-й дни, цикл 21 день
	этопозид 80 мг/м ² в/в в 1–4-й дни + цисплатин 25 мг/м ² в/в в 1–4-й дни, цикл 21 день
Негерминогенные опухоли	
PEI	цисплатин 20 мг/м ² в/в 1-часовая инфузия в 1–5-й дни + этопозид 75 мг/м ² в/в 40-минутная инфузия в 1–5-й дни + ифосфамид 1200 мг/м ² в/в 1-часовая инфузия (+ месна ¹) в 1–5-й дни, цикл 21 день

¹ Месна применяется в суточной дозе, равной 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

Уровень маркеров АФП, β -ХГЧ исследуется перед началом каждого цикла. После каждых 2 циклов выполняется МРТ головного и спинного мозга с контрастированием.

До начала лечения у фертильных мужчин рекомендуется обсудить вопрос о криоконсервации спермы.

4.7.3. Наблюдение. МРТ головного и спинного мозга выполняется каждые 3 месяца в течение первого года, затем — каждые 6 месяцев в течение двух лет, затем — 1 раз в год или при появлении неврологических симптомов.

4.7.4. При рецидивах «чистых» гермином рекомендуется применение хирургического вмешательства, локального облучения или КСО, полихимиотерапии, высокодозной ХТ с аутологичной пересадкой гемопоэтических стволовых клеток.

4.8. Менингиома

Целью хирургического лечения менингиом является максимально радикальное удаление опухоли. При нерадикальном удалении менингиомы (grade 1) рекомендуется ЛТ с РОД 1,8–2,0 Гр до СОД 50–54 Гр; с РОД 7,5 Гр до СОД 22,5 Гр; с РОД 5,5 Гр до СОД 27,5 Гр или стереотаксической радиохирургии до СОД 14–16 Гр. У пациентов с менингиомой grade 2 рекомендуется ЛТ с РОД 1,8–2 Гр до СОД 54–60 Гр или гипотаксическая радиохирургия. При менингиоме grade 3 выполняется ЛТ с РОД 1,8 Гр до СОД 59,4–60 Гр, возможно радиохирургическое и гипотаксическое облучение. Во всех случаях GTV включает контрастируемую часть опухоли и гиперостатические изменения, вопрос об облучении «дурального хвоста» решается индивидуально. При менингиомах grade 2–3 в GTV включается ложе удаленной опухоли. В случаях менингиомы grade 3 возможно проведение ХТ (табл. 11).

Таблица 11. Рекомендуемые режимы лекарственной терапии при анапластической менингиоме и/или при агрессивном течении менингиомы grade 1–2.

Режим	Схема проведения
бевацизумаб + сунитиниб	бевацизумаб 5 мг/кг в/в в 1-й и 15-й дни + сунитиниб 50 мг/сут. внутрь в 1–28-й дни, цикл 6 недель
бевацизумаб	бевацизумаб 5–10 мг/кг в/в в 1-й и 15-й дни, цикл 28 дней
бевацизумаб + эверолимус	бевацизумаб 5–10 мг/кг в/в в 1-й и 15-й дни, цикл 28 дней + эверолимус 5–10 мг внутрь 1 раз в сутки ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности
сунитиниб	сунитиниб 50 мг внутрь 1 раз в сутки ежедневно в 1–28-й дни цикл, 6 недель

4.9. Эмбриональные опухоли (grade 4): медуллобластома (4 биологических подтипа); атипичная тератоидная/рабдоидная опухоль; крибриформная нейроэпителиальная опухоль (grade не установлен); эмбриональная опухоль с многослойными розетками; нейробластома ЦНС с активацией гена *FOXR2*; опухоль ЦНС с внутренней тандемной дупликацией гена *BCOR* (grade не установлен)

4.9.1. Диагностика. МРТ головного и спинного мозга с контрастированием. Цитологическое исследование ликвора. Пациенты с эмбриональными опухолями ЦНС могут иметь наследственный онкологический синдром (синдром Горлина или синдром Ли-Фраумени) и нуждаться в генетическом консультировании. Используется классификация TM (С. Chang) (табл. 12).

Таблица 12. Классификация медуллобластом по С. Chang (1969 г.).

Категории Т, М	Характеристика
T1	Опухоль менее 3 см в диаметре, располагается в пределах червя мозжечка, крыши IV желудочка, полушарий мозжечка
T2	Опухоль более 3 см в диаметре, прорастает в соседние структуры или частично заполняет IV желудочек головного мозга
T3A	Опухоль более 3 см в диаметре, прорастает в две соседние структуры или полностью заполняет четвертый желудочек с распространением на водопровод, отверстие Мажанди или отверстие Люшка, что приводит к выраженной внутренней гидроцефалии
T3B	Опухоль более 3 см в диаметре, возникающая из дна четвертого желудочка или ствола головного мозга и заполняющая четвертый желудочек
T4	Опухоль более 3 см в диаметре, которая вызывает гидроцефалию за счет перекрытия путей оттока ликвора (либо водопровода мозга, либо отверстий Люшка и Мажанди) и прорастает в ствол мозга
M0	Нет метастазирования
M1	В ликворе при микроскопическом исследовании определяются опухолевые клетки
M2	Метастазы в пределах субарахноидального пространства III и IV желудочков головного мозга
M3	Метастазы в субарахноидальном пространстве спинного мозга
M4	Метастазы за пределами центральной нервной системы

4.9.2. Лечение. Радикальная хирургическая резекция сопряжена с лучшим прогнозом. При необходимости в послеоперационном периоде выполняется вентрикулоперитонеальное шунтирование, однако следует помнить о возможности ликворного метастазирования в брюшную полость. МРТ спинного мозга, если оно не выполнено до операции, рекомендовано выполнить не ранее чем через 2–3 недели после операции, чтобы избежать постхирургических артефактов.

После операции пациентам старше 18 лет проводится ЛТ (КСО с РОД 1,8–2 Гр и СОД до 35 Гр с дополнительным бустом на ложе опухоли до 55 Гр). После ЛТ проводится ХТ (табл. 13). Всем пациентам проводится ХТ. МРТ головного и спинного мозга с контрасти-

рованием выполняется каждые 2 цикла терапии. В случае остаточной опухоли после 1-й линии терапии выполняется ПЭТ-КТ с метионином/тирозином и при сохранении метаболической активности опухоли продолжается лечение с возможным изменением схем ХТ и/или использованием ЛТ в режимах радиохирургии или гипофракционирования.

Таблица 13. Рекомендуемые режимы лекарственной терапии медуллобластомы.

Режим	Схема проведения
цисплатин + этопозид + циклофосфамид	цисплатин 25 мг/м ² в/в в 1–4-й дни + этопозид 80 мг/м ² в/в в 1–4-й дни + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 4-й день, цикл 4–6 недель, 6 циклов
цисплатин + этопозид + ифосфамид	цисплатин 20 мг/м ² в/в в 1–5-й дни + этопозид 80 мг/м ² в/в в 1–5-й дни + ифосфамид 1500 мг/м ² (+ месна ¹) в/в в 1-й, 3-й, 5-й дни, цикл 21–28 дней (в зависимости от переносимости), 4–6 циклов
цисплатин + ломустин + винкристин	цисплатин 70 мг/м ² 6-часовая в/в инфузия (карбоплатин 400 мг/м ² в/в 1-часовая инфузия) в 1-й день + ломустин 75 мг/м ² внутрь в 1-й день + винкристин 1,5 мг/м ² (максимальная суммарная доза 2 мг) в/в в 1-й, 8-й и 15-й дни, цикл 41 день, 8 циклов

¹ Месна применяется в суточной дозе, равной 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.

Эмбриональные опухоли супратенториальной локализации такие как нейробластома или ганглионейробластома у пациентов старше 18 лет встречаются редко. В новой классификации (ВОЗ 2021 г.) в разделе «другие эмбриональные опухоли» появились сразу три новые нозологии:

1. Крибриформная нейроэпителиальная опухоль (обозначена как «временная единица»).
2. Опухоль ЦНС с внутренней тандемной дупликацией гена *BCOR*.
3. Нейробластома ЦНС с активацией гена *FOXR2*.

«Исчезнувшие» ганглионейробластомы ЦНС вошли в состав группы «нейробластома ЦНС, с активацией гена *FOXR2*». Поскольку все эмбриональные опухоли имеют grade 4, кроме «крибриформной нейроэпителиальной опухоли (временная единица)» и «опухоли ЦНС с внутренней тандемной дупликацией гена *BCOR*», при которых степень анаплазии еще не определена, пациентам в обязательном порядке необходимо проводить ЛТ и ХТ (табл. 14, рис. 8).

Таблица 14. Рекомендуемые режимы лекарственной терапии нейробластомы/ганглионейробластомы.

Режим	Схема проведения
темозоломид	темозоломид 150–200 мг/м ² внутрь в 1–5-й дни, цикл 28 дней
карбоплатин + этопозид	карбоплатин 200 мг/м ² в/в 1-часовая инфузия в 1–3-й дни + этопозид 150 мг/м ² в/в 30-минутная инфузия в 1–3-й дни, цикл 21 день, 4–6 циклов в зависимости от переносимости
цисплатин + этопозид	цисплатин 40 мг/м ² в/в 1-часовая инфузия в 1–3-й дни + этопозид 120 мг/м ² в/в 30-минутная инфузия в 1–3-й дни, цикл 21 день, 4–6 циклов в зависимости от переносимости
бевацизумаб + иринотекан	бевацизумаб 5–10 мг/кг в/в в 1-й и 15-й дни + иринотекан 125–200 мг/м ² в/в в 1-й и 15-й дни, цикл 28 дней
цисплатин + этопозид + ифосфамид	цисплатин 20 мг/м ² в/в в 1–5-й дни + этопозид 75 мг/м ² в/в 1–5-й дни + ифосфамид 750–1200 мг/м ² (+ месна ¹) в/в в 1-й, 3-й и 5-й дни, цикл 28 дней

¹ Месна применяется в суточной дозе, равной 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.

4.9.3. Наблюдение. МРТ головного и спинного мозга с контрастированием выполняется каждые 3–4 месяца в течение первых 2 лет, затем — каждые 6 месяцев в течение 3-го и 4-го годов, затем — 1 раз в год или при появлении неврологических симптомов.

4.10. Опухоли шишковидной железы: пинеоцитома (grade 1); пинеальная паренхиматозная опухоль промежуточной дифференцировки (grade 2–3); папиллярная опухоль пинеальной области (grade 2–3); пинеобластома (grade 4); десмопластическая миксоидная опухоль пинеальной области с мутацией в гене *SMARCB1* (grade не установлен)

Тактика лечения опухолей шишковидной железы зависит от степени их анаплазии и биологического поведения.

Пинеоцитома grade 1 требует только хирургического лечения. У пациентов с пинеальной паренхиматозной опухолью промежуточной дифференцировки (grade 2) и папиллярной опухолью пинеальной области grade 2 при отсутствии диссеминации опухоли по субарахноидальным пространствам проводится ЛТ на ложе удаленной опухоли. Пациентам с пинеальной паренхиматозной опухолью промежуточной дифференцировки (grade 3) и папиллярной опухолью пинеальной области grade 3 выполняется ЛТ на ложе опухоли и весь спинной мозг, а затем — ХТ. Режимы ЛТ, ХТ и особенности наблюдения аналогичны таковым при эпендимоме и эмбриональных опухолях (табл. 8, 13, 14). У ослабленных пациентов со злокачественными опухолями пинеальной области лечение может быть начато с ХТ с последующим МРТ-контролем головного и спинного мозга после 2-х или 4-х циклов ХТ с планированием ЛТ.

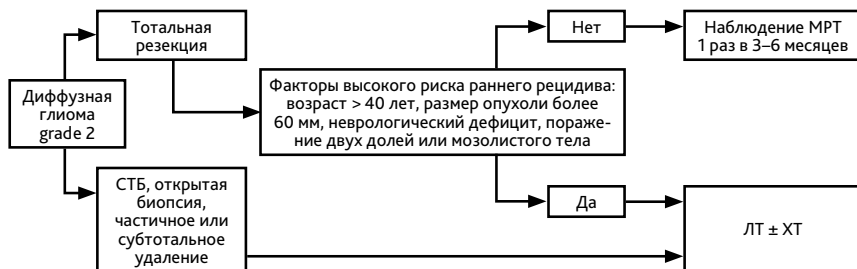
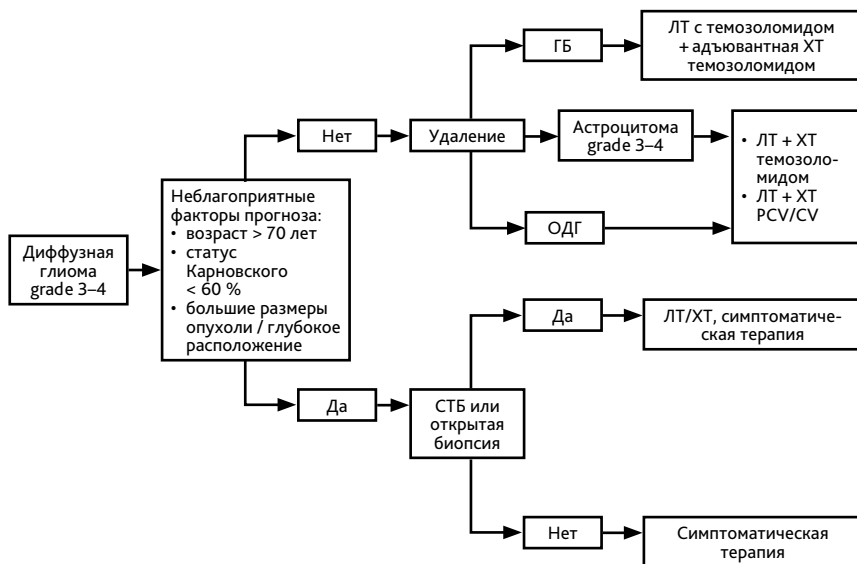


Рисунок 2. Алгоритм лечения больных диффузной глиомой grade 2.



ГБ — глиобластома;

ОДГ — олигодендроглиома;

PCV — ломустин + прокарбазин + винкристин;

CV — ломустин + винкристин.

Рисунок 3. Алгоритм лечения больных диффузной глиомой grade 3–4.

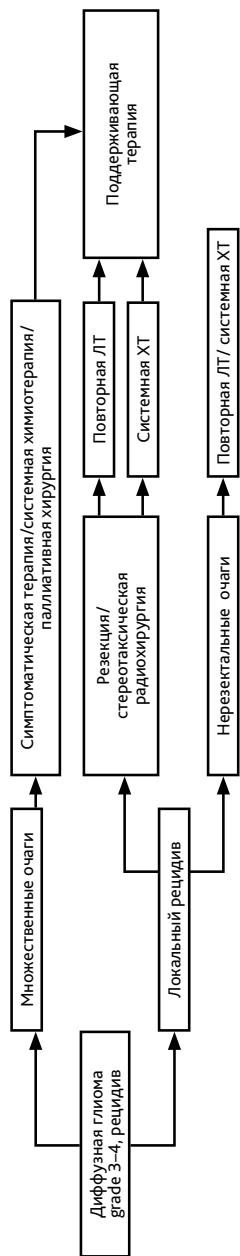


Рисунок 4. Алгоритм лечения больных с рецидивом диффузной глиомы grade 3–4.

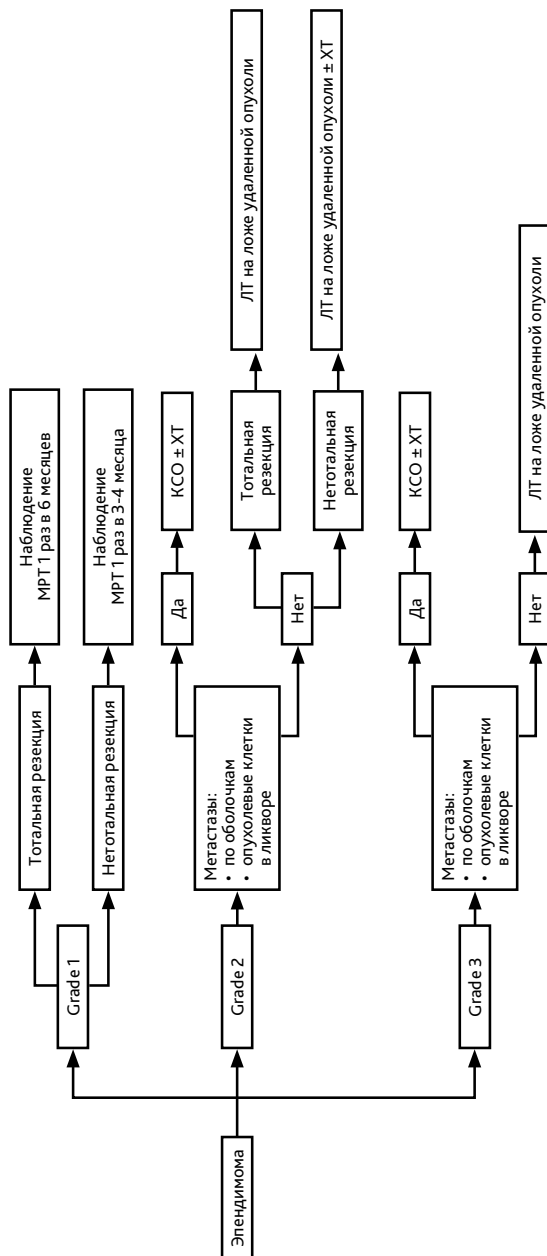


Рисунок 5. Алгоритм лечения больных эпендимомой grade1–3.

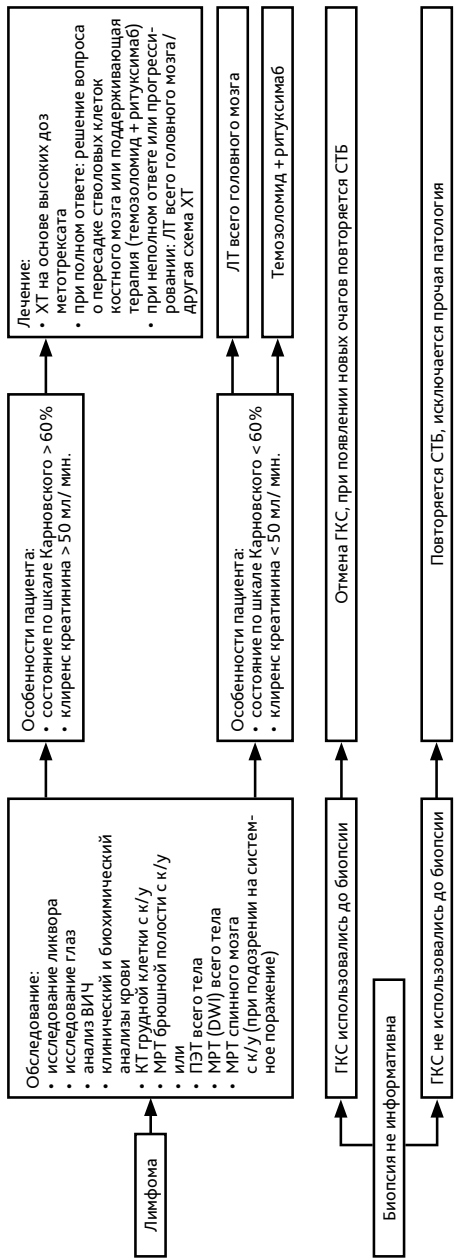


Рисунок 6. Алгоритм лечения больных лимфомой.

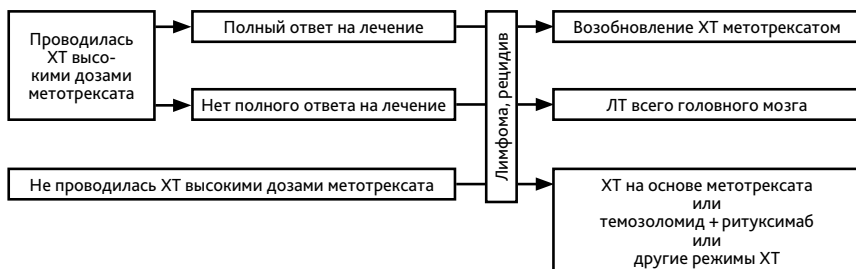


Рисунок 7. Алгоритм лечения больных с рецидивом лимфомы.

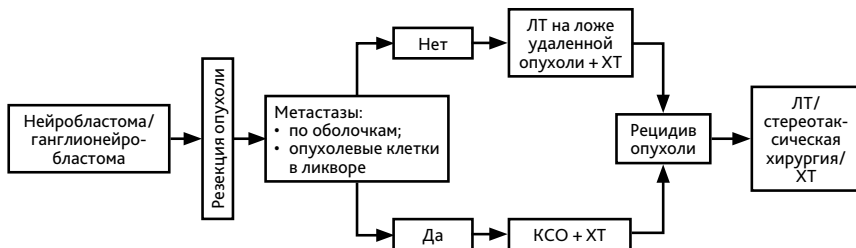


Рисунок 8. Алгоритм лечения больных нейробластомой ЦНС и ганглионейробластомой ЦНС.

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-141-154

Цитирование: Насхлеташвили Д.Р., Банов С.М., Бекашев А.Х., Голанов А.В., Зайцев А.М., Кобяков Г.Л. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению пациентов с метастазами в головном мозге. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 141–154.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАЗАМИ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ

Коллектив авторов: Насхлеташвили Д.Р., Банов С.М., Бекашев А.Х., Голанов А.В., Зайцев А.М., Кобяков Г.Л., Пронин А.И., Смолин А.В.

Ключевые слова: метастатические опухоли головного мозга, таргетная терапия, химиотерапия, иммунотерапия, радиотерапия, стереотаксическая радиотерапия, радиохирurgia, нейрохирургическое лечение

ОБЩИЕ ДАННЫЕ

По данным популяционных канцер-регистров, частота метастазов в головном мозге (МГМ) составляет 10–17% всех случаев онкологических заболеваний.

Ежегодный показатель частота поражения головного мозга зависит от локализации первичного очага и составляет в целом по популяции при локализованных формах мелко-клеточного рака легких (МРЛ) — 15,8%, меланомы — 0,6%, немелкоклеточного рака легких (НМРЛ) — 14,4%, HER2-положительного рака молочной железы (РМЖ) — 1,1%, тройном негативном фенотипе РМЖ — 0,7%, рака почки — 1,5%.

При генерализованной форме заболевания частота МГМ составляет при МРЛ — 23,5%, меланоме — 28,2%, НМРЛ — 26,8%, HER2-положительном РМЖ — 11,5%, тройном негативном РМЖ — 11,4%, рак почки — 10,9%.

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 головного мозга: в паренхиме, в твердой или мягкой мозговой оболочках, в субарахноидальном пространстве и желудочках головного мозга. Супратенториальные метастазы составляют 80–85%, метастазы в мозжечке — 10–15%, в стволе мозга — 3–5%, в мозговых оболочках — 1–2%.

Скрининг метастазов в головном мозге

- Скрининг МГМ следует рассматривать для пациентов с МРЛ любой стадии, НМРЛ (начиная со II стадии) и с меланомой (начиная с IIIС стадии)
- МРТ головного мозга следует проводить пациентам с наличием клинических симптомов повышенного внутричерепного давления, судорог или при появлении новых неврологических нарушений.

1. ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА

Общая выживаемость пациентов с МГМ и планирование лечения зависят от ряда клинических факторов (возраст пациента, общее состояние, 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>).

Целесообразно выделять:

- группу благоприятного прогноза общей выживаемости: 6 и более мес. по шкале GPA, отсутствие или стабилизация экстракраниальных метастазов, наличие резервов эффективной лекарственной терапии;
- группу неблагоприятного прогноза общей выживаемости: меньше 6 мес. по шкале GPA, экстракраниальная прогрессия, отсутствие резервов лекарственной терапии.

2. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Метастатическое поражение головного мозга — это всегда IV стадия опухолевого процесса, по классификации TNM соответствует M1 независимо от значения индексов «Т» и «N».

В зависимости от количества очагов в головном мозге выделяют:

- одиночный МГМ, в т. ч. солитарный МГМ (в случае отсутствия других отдаленных метастазов);
- олигометастатическое поражение головного мозга: 2–4 очага в головном мозге;
- множественные метастазы: ≥5 очагов в головном мозге.

В зависимости от макроструктуры МГМ могут быть солидной, кистозной и кистозно-солидной структуры.

3. ДИАГНОСТИКА

Обследование пациентов с МГМ проводится в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению первичного опухолевого очага, метастазирующего в головной мозг.

Дополнительно рекомендуется проведение:

- неврологического осмотра;
- офтальмологического осмотра с оценкой симптомов внутричерепной гипертензии;
- МРТ головного мозга с контрастным усилением;
- КТ с контрастированием (с шагом 1 мм) для диагностики метастатического поражения головного мозга рекомендуется только при наличии противопоказаний к проведению МРТ.

МРТ головного мозга выполняется в следующих режимах: до в/в введения контрастного вещества в режимах T1 в аксиальной проекции (толщина среза 1–1,5 мм), T2, ДВИ, FLAIR (толщина среза 3–5 мм). После в/в введения контрастного вещества: T1 в аксиальной проекции (толщина среза 1–1,5 мм), 3D T1 взвешенные изображения высокого разрешения в аксиальной (или сагиттальной) плоскости с захватом всей головы с применением технологии изотропного вокселя (1 мм×1 мм×1 мм), режим 3D SPGR с контрастированием.

4. ЛЕЧЕНИЕ

Алгоритм лечения пациентов с МГМ формируется на мультидисциплинарном онкологическом консилиуме (в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.02.2021 г. N 116н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях») с участием врача-нейрохирурга, врача-радиотерапевта и врача-онколога, на котором определяется объем и последовательность различных вариантов локального (нейрохирургия и/или радиотерапия) и системного (противоопухолевого, симптоматического, противоотечного и противосудорожного) лечения.

Алгоритм лечения разрабатывается индивидуально с учетом следующих факторов:

- распространенность экстракраниальных метастазов, наличие/отсутствие их контроля;
- наличие/отсутствие резервов противоопухолевой лекарственной терапии;
- биологические характеристики первичной опухоли и МГМ;
- размер МГМ: в максимальном измерении до 2 см (небольшие), 2 см и более (крупные);
- объем метастатического поражения головного мозга: одиночный метастаз, ограниченное метастатическое поражение (2–4 очага), множественные метастазы (5 и более очагов), диссеминированное поражение головного мозга (поражение по типу милиарного без возможности выделения целевого объема для проведения стереотаксической радиотерапии); лептоменингеальное поражение головного мозга;
- функциональный статус пациента, обусловленный опухолевым процессом (индекс Карновского больше/меньше 70%);
- прогноз общей выживаемости: больше или меньше 6 мес. по шкале GPA (онлайн калькулятор на сайте <https://brainmetgpa.com/>);
- локализация МГМ в функционально значимых зонах мозга;
- наличие или отсутствие неврологической симптоматики, обусловленной метастатическим поражением головного мозга.

Вариантами лечения пациентов с МГМ являются:

- нейрохирургическая резекция;
- радиотерапия:
 - СРТ в режиме радиохирургии или гипотракционирования;
 - ОВГМ;
- противоопухолевая лекарственная терапия;
- стероидная, противосудорожная терапия;
- симптоматическое лечение.

4.1. Нейрохирургия

Нейрохирургическую резекцию следует рассматривать у пациентов с первично выявленными или рецидивирующими симптоматическими (или асимптомными $\geq 2,0$ см в максимальном измерении) МГМ. Нейрохирургическая резекция может быть предложена пациентам с учетом следующих факторов:

- наличие МГМ без первично выявленного очага: нейрохирургическая резекция является оптимальным методом верификации диагноза и удаления опухоли;
- наличие крупных (более 2,0 см в диаметре) МГМ: нейрохирургическая резекция — оптимальной метод для обеспечения локального контроля;
- наличие МГМ любых размеров с симптоматикой внутричерепной гипертензии или масс-эффекта: нейрохирургическое лечение позволяет быстро редуцировать неврологическую симптоматику и улучшить состояние пациента;
- наличие клинических ситуаций, контроль которых невозможен с помощью других лечебных мероприятий (локальный рецидив после стереотаксической радиотерапии, симптоматический радионекроз, резистентный к проводимой лекарственной терапии).

Необходимым условием проведения нейрохирургической резекции является локализация метастатического очага в зонах мозга, где его удаление не сопровождается развитием/нарастанием неврологического дефицита.

Лучшие показатели общей выживаемости достигаются у пациентов с функциональным статусом по шкале Карновского $\geq 80\%$ и контролем экстракраниального опухолевого процесса.

При наличии первично выявленных или рецидивирующих МГМ целесообразно проводить нейрохирургическую резекцию в комбинации со стереотаксической радиотерапией (предоперационная радиохирургия или послеоперационная СТР ложа удаленного метастатического очага) для снижения риска локального рецидива.

Целесообразно проведение КТ головного мозга в сочетании или без контрастирования в течение 24–48 часов после нейрохирургической резекции для диагностики послеоперационного кровоизлияния.

4.2. Радиотерапия

Радиотерапию следует рассматривать у пациентов с первично выявленными МГМ в самостоятельном варианте лечения или как компонент комбинированного/комплексного варианта лечения, а также у пациентов с интракраниальной прогрессией (локальные рецидивы или развитие новых (дистантных) метастазов) после ранее проведенного лечения.

Вариантами радиотерапии МГМ являются СРТ и ОВГМ. СРТ может быть реализована в режиме радиохирургии (1 фракция) или гиподифракционирования (от 3 до 7 фракций) и используется в самостоятельном варианте лечения или в комбинации с ОВГМ или нейрохирургией.

- Не рекомендуется проведение радиотерапии у пациентов с бессимптомными МГМ, низким функциональным статусом (индекс Карновского $\leq 50\%$) или у пациентов

с индексом Карновского $< 70\%$, экстракраниальной прогрессией болезни и отсутствием резервов лекарственной противоопухолевой терапии. Проведение радиотерапии противопоказано при наличии симптомов внутричерепной гипертензии, неконтролируемом судорожном синдроме и неконтролируемых психических расстройствах.

Выбор режима фракционирования СРТ зависит от дозовой нагрузки на нормальную ткань мозга, которая определяется количеством и размерами МГМ. СРТ в режиме радиохирургии может быть реализована при условии, что при подведении очаговой дозы 20–24 Гр объем нормальной ткани мозга, облученной дозой 12 Гр, не превышает 10 см^3 ($V_{12\text{Гр}} \leq 10 \text{ см}^3$). Для любых МГМ, при которых $V_{12\text{Гр}} > 10 \text{ см}^3$, показано проведение СРТ в режиме гипофракционирования.

У пациентов с наличием от 1 до 4 метастазов в головном мозге и благоприятным прогнозом общей выживаемости (≥ 6 мес.) рекомендуется:

- СРТ в режиме радиохирургии при наличии метастатических очагов в головном мозге максимальным размером 2 см и меньше

СРТ в режиме радиохирургии является оптимальной лечебной опцией у пациентов с очагами < 2 см в максимальном измерении и реализуемой очаговой дозой радиации 20–24 Гр. У пациентов с очагами ≥ 2 см в максимальном измерении СРТ в режиме радиохирургии может быть реализована при условии, что при очаговой дозе радиации не ниже 20 Гр, объем нормальной ткани мозга, облученной дозой 12 Гр не превышает 10 см^3 ($V_{12\text{Гр}} \leq 10 \text{ см}^3$).

- СРТ в режиме гипофракционирования при наличии: метастатических очагов в головном мозге с максимальным диаметром 2 см и больше и противопоказаний к нейрохирургическому лечению.

СРТ в режиме гипофракционирования является оптимальной опцией у пациентов с наличием очагов ≥ 2 см в максимальном измерении либо при наличии очагов, локализованных в критических структурах мозга (зрительные тракты, ствол головного мозга и пр.). Рекомендуемыми режимами гипофракционирования являются 3 ежедневные фракции по 8 Гр/9 Гр, 5 фракций по 6 Гр и 7 фракций по 5 Гр. При проведении гипофракционирования необходимо учитывать, что объем 10 см^3 нормальной ткани мозга не должен быть облучен дозой выше 19,2 Гр (за 3 фракции), 23,4 Гр (за 5 фракций) и 26,5 Гр (за 7 фракций).

- У пациентов с наличием от 5 и более МГМ и благоприятным прогнозом общей выживаемости рекомендуется СРТ в режиме радиохирургии и/или гипофракционирования и/или ОБГМ.

У пациентов с множественными МГМ, благоприятным прогнозом общей выживаемости СРТ в режиме радиохирургии или радиотерапии в самостоятельном варианте лечения является предпочтительной лечебной опцией. Необходимо регулярное проведение МРТ головного мозга (1 раз в 2–3 месяца) для раннего выявления интракраниальной прогрессии и проведения повторного локального лечения (нейрохирургия и/или радиотерапия).

- ОБГМ в самостоятельном варианте лечения рекомендуется проводить у пациентов с прогрессирующим множественным, диссеминированным или лептоменингеальным поражением головного мозга, при котором невозможно проведение СРТ и нейро-

хирургии, а также в случае неэффективности противоопухолевой лекарственной терапии и отсутствия резервов системного лечения.

Стандартные суммарные дозы ОБГМ — 20 Гр (за 5 ежедневных фракций), 30 Гр (за 10 ежедневных фракций), 37,5 Гр (за 15 ежедневных фракций).

У пациентов с благоприятным прогнозом общей выживаемости рекомендуется ОБГМ на фоне приема мемантина и с дозовой разгрузкой гиппокампа (при условии, что метастазы в пределах 5 мм от гиппокампа отсутствуют).

Для пациентов с неблагоприятным прогнозом ОБ (< 6 мес.) и симптоматическими МГМ возможно проведение короткого курса ОБГМ — 20 Гр за 5 фракций.

У пациентов с благоприятным прогнозом общей выживаемости после нейрохирургической резекции рекомендуется послеоперационная СРТ ложа удаленных очагов в режиме радиохирургии или гипофракционирования.

СРТ в режиме радиохирургии или гипофракционирования после нейрохирургической операции проводится в интервале от 4 до 6 недель после операции.

У пациентов, которым планируется нейрохирургическая резекция МГМ, предоперационная радиохирургия может быть альтернативой послеоперационной СРТ в режиме радиохирургии или гипофракционирования.

У пациентов с неблагоприятным прогнозом общей выживаемости рекомендуется проведение симптоматического лечения.

В отдельных клинических ситуациях возможно проведение локального лечения (нейрохирургия и/или радиотерапия) с целью коррекции неврологических расстройств. Решение о проведении локального лечения у пациентов с неблагоприятным прогнозом общей выживаемости должно приниматься на мультидисциплинарном консилиуме с учетом потенциальной клинической эффективности и возможных лечебных рисков для пациента.

У пациентов с крупными МГМ (или очагами любого размера с перифокальным отеком), у которых планируется проведение противоопухолевой лекарственной терапии препаратами с установленной эффективностью в ЦНС, рекомендуется проведение предварительной локальной терапии (нейрохирургия или СРТ).

У пациентов с крупными МГМ (или МГМ любого размера с перифокальным отеком) BRAF позитивной меланомы, требующей назначения стероидной терапии, при отсутствии угрожающих жизни неврологических расстройств и невозможности проведения локального лечения (нейрохирургия, СРТ), возможно проведение комбинированной таргетной терапии BRAF и MEK ингибиторами на первом этапе лечения.

4.3. Противоопухолевая лекарственная терапия

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

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.

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 системного лечения. Предпочтение отдается препаратам с установленной противоопухолевой эффективностью в головном мозге.

При наличии у пациентов небольших по размеру МГМ (до 2 см в максимальном измерении), без перифокального отека рекомендуется проведение только системной противоопухолевой терапии (ХТ, таргетная терапия, иммунотерапия) в первой линии лечения в следующих клинических ситуациях:

- при наличии метастазов НМРЛ с мутацией EGFR: рекомендуется назначение осимертиниба;
- при наличии метастазов НМРЛ с транслокацией ALK: рекомендуется назначение лорлатиниба, алектиниба, бригатиниба или церитиниба;
- при наличии PD-L1 позитивных метастазов НМРЛ (при отсутствии EGFR мутации и ALK транслокации): рекомендуется назначение монотерапии пембролизумабом при условии, что экспрессия PD-L1 $\geq 50\%$, и пембролизумаба в комбинации с пеметрекседом и препаратами платины при наличии экспрессии PD-L1 $< 50\%$;
- при наличии асимптомных метастазов меланомы в головном мозге рекомендуется назначение комбинации ипилимумаба и ниволумаба (для всех пациентов, независимо от статуса BRAF) или комбинации «дабрафениб+траметиниб» или «атезолизумаб+вемурафениб+кобиметиниб» при наличии мутации BRAF-V600E в опухоли (для пациентов с симптомными метастазами меланомы в головном мозге или с лептоменингеальным поражением);
- при наличии метастазов HER2-положительного РМЖ рекомендуется назначение доцетаксела, трастузумаба и пертузумаба в первой линии лечения, трастузумаба эмтанзина (во второй линии лечения). В дальнейшем возможно проведение терапии трастузумабом в сочетании с химиотерапией, или комбинации лапатиниба и капецитабина.

В других клинических ситуациях противоопухолевое лекарственное лечение может быть назначено:

- у пациентов с МГМ тройного негативного РМЖ, прогрессирующими после локального лечения, рекомендуется назначение капецитабина, эрибулина, карбоплатина, бевацизумаба
- у пациентов с МГМ люминального HER-2-негативного рака рекомендуется сочетание гормонотерапии и ингибиторов CDK 4/6 (абемациклиб, палбоциклиб, рибоциклиб).

У пациентов с интракраниальной прогрессией с исчерпанными резервами локального лечения предпочтение отдается препаратам с установленной противоопухолевой эффективностью в головном мозге.

Таблица 1. Рекомендуемые схемы лекарственной терапии с установленной активностью в отношении метастазов в головном мозге.

Метастазы меланомы	
вемурафениб + кобиметиниб	вемурафениб 960 мг 2 раза в сутки внутрь ежедневно + кобиметинибом 60 мг/сут. в 1–21-й дни каждые 4 нед., до прогрессирования или неприемлемой токсичности
дабрафениб + траметиниб	дабрафениб 150 мг 2 раза в сутки внутрь ежедневно + траметиниб 2 мг/сут. внутрь ежедневно, до прогрессирования или неприемлемой токсичности
атезолизумаб + вемурафениб + кобиметиниб	Первый цикл — вемурафениб 960 мг 2 раза в сутки внутрь ежедневно + кобиметиниб 60 мг/сут. в 1–21-й дни каждые 4 нед., далее — вемурафениб 720 мг 2 раза в сутки внутрь ежедневно + кобиметиниб 60 мг/сут. в 1–21-й дни каждые 4 нед. + атезолизумаб — 840 мг внутривенно каждые 2 недели, до прогрессирования или неприемлемой 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 неприемлемой токсичности
темозоломид + цисплатин (при отсутствии BRAF мутации и наличии симптомных МГМ и невозможности проведения СРТ)	темозоломид 150 мг/м ² /сутки внутрь в 1–5-й дни + цисплатин 20 мг/м ² /сутки, в/в, в 1–5-й дни, каждые 4 нед., до 6 циклов
В случае одновременного проведения радиотерапии МГМ для снижения риска постлучевых осложнений рекомендуется прервать прием BRAF/MEK ингибиторов не менее чем за 3 дня до начала радиотерапии и возобновить не ранее чем через 3 дня после ее окончания	
Метастазы МРЛ	
этопозид + карбоплатин	этопозид 100 мг/м ² в/в в 1–3-й дни + карбоплатин AUC5 в/в в 1-й день каждые 3 нед., до 6 курсов
этопозид + цисплатин	этопозид 120 мг/м ² в/в в 1–3-й дни + цисплатин 80 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед., до 6 курсов
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 курсов
топотекан	топотекан 1,5 мг/м ² /сутки, в/в в 1–5-й дни каждые 3 нед., до 6 курсов
Топотекан — препарат второй линии терапии. Профилактическое ОВГМ (разовая доза 2,5 Гр 10 фракций) проводится при отсутствии МГМ, после 4–6 курсов противоопухолевой лекарственной терапии, в случае достижения полной или частичной регрессии.	

Метастазы НМРЛ (аденокарцинома с наличием активирующих мутаций (транслокаций) EGFR/ALK/ROS1)	
осимертиниб (есть мутация EGFR)	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 (есть мутация EGFR)	гефитиниб 250 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности
эрлотиниб (есть мутация EGFR)	эрлотиниб 150 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности
афатиниб (есть мутация EGFR)	афатиниб 40 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности
алектиниб (есть транслокация ALK/ROS1)	алектиниб 1200 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности (I или II линии лечения при прогрессировании на фоне ингибиторов ALK (кризотиниб, церитиниб)
лорлатиниб (есть транслокация ALK/ROS1)	лорлатиниб 100 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности (I или II линии лечения при прогрессировании на фоне ингибиторов ALK кризотиниба, церитиниба)
церитиниб (есть транслокация ALK/ROS1)	церитиниб 450 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности
кризотиниб (есть транслокация ALK/ROS1)	кризотиниб 250 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности
НМРЛ с мутациями в 19, 21 экзонах: осимертиниб более эффективен, чем ингибиторы тирозинкиназы EGFR первого поколения в I и II линиях терапии пациентов с метастазами НМРЛ в головном мозге. Афатиниб является препаратом выбора при редких мутациях в гене EGFR, в том числе в 18 экзоне и при некоторых вариантах мутаций в 20 экзоне. Алектиниб и лорлатиниб в исследовании III фазы продемонстрировали более высокую эффективность по сравнению с кризотинибом и является препаратом выбора при ALK-позитивном раке лёгкого с МГМ в I и II линиях терапии. Иммунотерапия ограничено эффективна у пациентов с наличием активирующих мутаций	
НМРЛ: плоскоклеточный рак	
Противоопухолевая лекарственная терапия проводится в соответствии с Клиническими рекомендациями по лечению НМРЛ + локальное лечение МГМ в соответствии с текущими Клиническими рекомендациями по лечению пациентов с МГМ	
Метастазы РМЖ	
Лечение в соответствии с Клиническими рекомендациями по лечению РМЖ + локальное лечение МГМ в соответствии текущими Клиническими рекомендациями по лечению пациентов с МГМ	
Метастазы рака почки	
Лечение в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению рака почки + локальное лечение МГМ в соответствии текущими Клиническими рекомендациями по лечению пациентов с МГМ	

- Частота объективных ответов при применении сунитиниба в самостоятельном варианте лечения составляет около 12%; применение рецепторных ингибиторов тирозинкиназ VEGF может сопровождаться более высоким риском интракраниальных кровоизлияний
- 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 (32%)
- Имеются клинические данные об увеличении общей выживаемости пациентов с метастазами рака почки в головном мозге в случае комбинации таргетной терапии и стереотаксической ЛТ.

Метастазы колоректального рака

Лечение в соответствии с Клиническими рекомендациями по лечению метастатического колоректального рака + локальное лечение МГМ в соответствии текущими Клиническими рекомендациями по лечению МГМ

- Следует включить в режим противоопухолевой лекарственной терапии МКА (анти-VEGF или анти-EGFR) согласно текущим Клиническим рекомендациям по проведению противоопухолевой лекарственной терапии метастатического колоректального рака
- Целесообразно определение HER2-статуса в опухоли с последующим решением вопроса о целесообразности анти-HER2-блокады
- Целесообразно определение MSI в опухоли с последующим решением вопроса о целесообразности иммунотерапии (блокаторы PD-1 ± CTLA4).

4.4. Стероидная, противоотечная и противосудорожная терапия

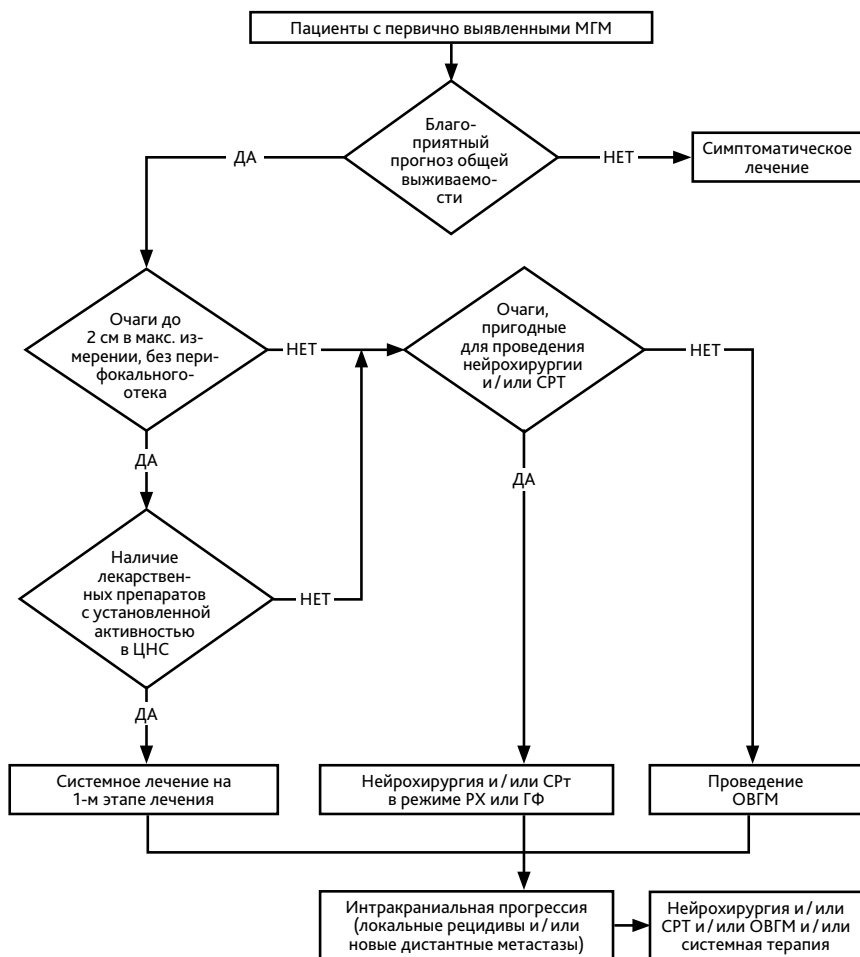
Целью терапии ГКС является временное уменьшение степени выраженности симптомов, связанных с повышением внутричерепного давления вследствие перифокального отека вокруг метастатических очагов.

- Не рекомендуется проведение терапии ГКС у пациентов с МГМ без клинических симптомов и без проявлений масс-эффекта.
- У пациентов с МГМ и умеренно выраженными симптомами, связанными с масс-эффектом, рекомендуется проведение терапии ГКС (дексаметазон) для ликвидации или временного облегчения симптомов, связанных с повышением внутричерепного давления и вторичным отеком мозга. Доза ГКС должна быть минимально достаточной для купирования симптомов и обычно составляет 4–8 мг/сут.
- У пациентов с МГМ и выраженными симптомами, связанными с масс-эффектом, рекомендуется назначение ГКС (дексаметазон) для временного облегчения симптомов, связанных с повышением внутричерепного давления и вторичным отеком мозга. Начальная доза дексаметазона — от 8–12 мг/сут.

ГКС рекомендуется принимать внутрь или вводить парентерально (в/м) 1–2 раза в сутки с максимальными дозами в утренние часы и последним приемом не позднее 16–17 часов.

Дозу дексаметазона необходимо снижать постепенно, в течение 2 недель и более, основываясь на клинических симптомах и степени выраженности побочных эффектов стероидной терапии; прием ГКС необходимо сочетать с приемом гастропротекторов, с контролем гликемии. Возможно дополнительное назначение осмотических диуретиков (под контролем водно-электролитного баланса).

- Рекомендуется проведение терапии бевацизумабом при наличии стойкого или нарастающего симптоматического отёка и/или радионекроза, резистентного к терапии ГКС.
 - При проведении иммунотерапии (блокаторы CTLA4, PD1, PD-L1) рекомендуется не превышать дозу дексаметазона 4 мг в сутки. Альтернативным вариантом противоточечной терапии в этой клинической ситуации является назначение бевацизумаба.
 - 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.
 - В случае наличия у пациентов эпилептического синдрома (в т. ч. в анамнезе) рекомендуется назначение противосудорожных препаратов.
- Рекомендуемый алгоритм лечения пациентов с МГМ представлен на рис. 1.



МГМ — метастазы в головном мозге, ЦНС — центральная нервная система, СРТ — стереотаксическая радиотерапия, РХ — стереотаксическая радиотерапия в режиме радиохирургии, ГФ — стереотаксическая радиотерапия в режиме гипофракционирования, ОВГМ — облучение всего головного мозга.

Рисунок 1. Рекомендуемый алгоритм лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга.

5. ЛЕПТОМЕНИНГЕАЛЬНОЕ ПОРАЖЕНИЕ

Метастатическое лептоменингеальное поражение (ЛМП) диагностируется приблизительно у 10% пациентов с распространенным онкологическим заболеванием. Типичными клиническими проявлениями ЛМП у онкологических пациентов являются неврологические симптомы со стороны черепно-мозговых нервов, корешковые боли, синдром конского хвоста, нарушения слуха и зрения, сенсомоторная симптоматика и другие. У пациентов с рентгенологической картиной ЛМП рекомендуется исследование спинномозговой жидкости для цитологического подтверждения диагноза ЛМП.

- У пациентов с метастатическим поражением оболочек головного мозга, благоприятным прогнозом общей выживаемости, без выраженного неврологического дефицита рекомендуется проведение ОВГМ.

Возможно проведение СРТ в режиме радиохирургии или гипофракционирования по поводу ЛМП, которое обуславливает неврологическую симптоматику. ОВГМ применяется при прогрессирующем на фоне противоопухолевой лекарственной терапии распространенном ЛМП.

В случае ЛМП вопрос о проведении интратекальной противоопухолевой лекарственной терапии рассматривается на мультидисциплинарном консилиуме у пациентов с метастазами РМЖ в головной мозг (метотрексат).

У пациентов HER-2 положительным раком молочной железы возможно проведение интратекальной терапии трастузумабом (по 150 мг интратекально 1 раз в 3 недели), с частотой объективных ответов до 66,6% и клиническим улучшением состояния у 77,7% пациентов, с увеличением времени до прогрессирования болезни с 6,4 мес. до 11,1 мес.

Схема интратекальной терапии метотрексатом: метотрексат — по 15 мг интратекально 2 раза в неделю (в первый месяц терапии), далее — по 15 мг интратекально 1 раз в неделю (во второй месяц терапии), далее — поддерживающая терапия (по 15 мг интратекально 1 раз в 4 недели). Лечение должно проводиться в медицинских центрах, имеющих опыт проведения интратекальной ХТ.

- У пациентов с метастатическим поражением оболочек головного мозга, неблагоприятным прогнозом общей выживаемости, наличием неврологического дефицита и энцефалопатии рекомендуется проведение симптоматической терапии.

Оценка эффективности лечения МГМ проводится по критериям RANO (табл. 2). Оценка эффекта лекарственного лечения проводится каждые 2–3 цикла ХТ или каждые 2–3 мес. таргетной/иммунной терапии.

Таблица 2. Оценка эффективности лечения пациентов с МГМ.

Признак	Полный ответ	Частичный ответ	Стабилизация	Прогрессия
Измеряемые очаги	Нет	Уменьшение на 30% и более суммы наибольших размеров относительно исходного уровня	Уменьшение менее чем на 30% или увеличение не более чем на 20% суммы наибольших размеров относительно исходного уровня	Увеличение более чем на 20% суммы наибольших размеров относительно исходного уровня
Неизмеряемые очаги	Нет	Стабилизация или уменьшение	Стабилизация или уменьшение	Увеличение
Новые очаги	Нет	Нет	Нет	Есть
Потребность в терапии ГКС	Нет	Стабилизация дозы или уменьшение	Стабилизация дозы или уменьшение	Не имеет значения
Функциональный статус	Стабилизация или улучшение	Стабилизация или улучшение	Стабилизация или улучшение	Ухудшение
Требуется для регистрации ответа	Все признаки	Все признаки	Все признаки	Любой из перечисленных признаков

6. ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- Рекомендуется соблюдать следующую периодичность наблюдения после лечения по поводу МГМ: первые 1–2 года — каждые 3 мес., 3–5-й годы — 1 раз в 6 мес.

При высоком риске рецидива перерыв между обследованиями может быть сокращен. МРТ головного мозга с контрастным усилением выполняется каждые 3 мес. Обследование с целью оценки экстракраниального статуса болезни выполняется в соответствии с Клиническими рекомендациями по лечению первичного заболевания, ставшего источником метастазирования в головной мозг.

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-155-197

Цитирование: Тюляндин С. А., Артамонова Е. В., Жукова Л. Г., Кислов Н. В., Королева И. А., Пароконная А. А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 155–197.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Коллектив авторов: Тюляндин С. А., Артамонова Е. В., Жукова Л. Г., Кислов Н. В., 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-ое 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 T и N, оцениваемые после неoadъювантной 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

Категории pN	Категории pN	
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)
	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 тонкоигловой аспирационной/core-биопсии (f) соответственно (без последующего удаления лимфоузлов).

1.1.3. Отдаленные метастазы (M)

Категории М	Категории М	
сM0 ¹	Нет клинических или радиографических признаков отдаленных метастазов	
	сM0 (i +)	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
сM1	Есть отдаленные метастазы, определяемые клинически или с помощью методов визуализации	
рM1		

¹ Категория сM0 не требует подтверждения с помощью методов визуализации.

1.2. Клиническая (анатомическая) классификация

Категория Т	Категория N	Категория M	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;

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*.

- R-графию органов грудной клетки; КТ/МРТ органов грудной клетки — по показаниям¹;
- УЗИ органов брюшной полости и малого таза; КТ/МРТ органов брюшной полости и малого таза с контрастированием — по показаниям¹;
- радиоизотопное исследование скелета+рентгенографию и/или КТ/МРТ зон накопления РФП — по показаниям¹;
- 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 яичников² (см. раздел 2.2.1.5, «Критерии менопаузы»);
- 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;
 - 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: Больным с выше перечисленными факторами при отсутствии мутаций BRCA1/2 по данным ПЦР показано выполнение высокопроизводительного секвенирования (NGS) при наличии такой возможности. Для лиц неславянской этнической группы предпочтительным методом определения мутаций BRCA является высокопроизводительное секвенирование (NGS) при наличии такой возможности.

Патоморфологический диагноз устанавливается с помощью биопсии первичной опухоли, которая должна быть выполнена до всех видов лечебных воздействий (при невозможности биопсии первичной опухоли может быть выполнена биопсия регионарного лимфоузла либо любого доступного для биопсии патологического очага). 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

¹ При местно-распространенном РМЖ (N+, размеры первичной опухоли ≥5 см), агрессивном фенотипе (тройной негативный, HER2 положительный), клинических или лабораторных признаках, подозрительных в отношении метастазов.

² При гормонозависимом РМЖ у пациенток моложе 60 лет с отсутствием менструаций.

если на первом этапе планируется оперативное лечение. В отдельных (исключительных) случаях при невозможности выполнения биопсии опухоли рекомендуется выполнить тонко-игольную аспирационную биопсию (пункцию) опухоли (желательно под навигационным контролем) с цитологическим исследованием микропрепарата для морфологического подтверждения диагноза. При назначении неoadъювантной 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. Оценку рецепторного статуса предпочтительно проводить по методу Allred, который включает данные не только о процентном содержании клеток, положительных по РЭ и РП, но и об интенсивности их окрашивания. Итоговый показатель по каждому рецептору представляет собой сумму баллов, полученных при определении доли окрашенных ядер клеток и интенсивности их окрашивания. Таким образом, результат может колебаться от 0 до 8, при этом уровень экспрессии 0–2 балла соответствует негативному значению, 3–4 балла — слабopоложительному, 5–6 баллов — умеренному и 7–8 баллов — выраженному. Опухоли с содержанием окрашенных на РЭ ядер от 1 до 10% считаются слабopоложительными и отличаются низкой чувствительностью к ГТ. Определение РП дополняет прогностическую характеристику опухоли и служит контролем возможного ложнопотрицательного 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).

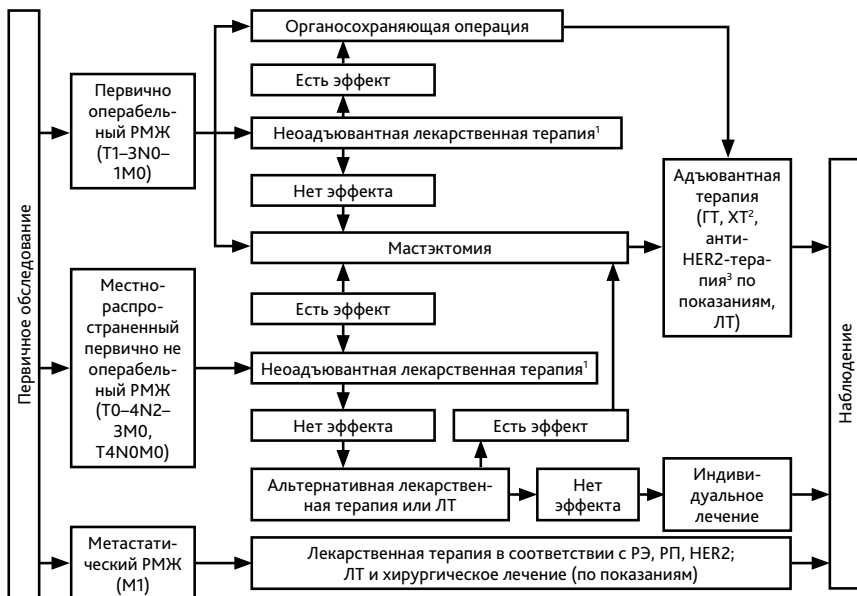
Заключительные клинический и патоморфологический диагнозы устанавливаются в соответствии с действующими классификациями ВОЗ и TNM после изучения всех удаленных тканей. При патоморфологическом исследовании удаленной опухоли должны быть определены:

- гистологический вариант опухоли;

- степень злокачественности;
- состояние краев резекции;
- выраженность лимфоваскулярной инвазии;
- состояние подмышечных лимфоузлов;
- 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:
 - классификация ВОЗ с указанием категорий ypTupN
 - система RCB (Residual Cancer Burden; бесплатный онлайн калькулятор доступен на сайте <http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3>) или <https://share.xpractice.ru/rcb-calc/index-temporary.html#>

2.2. Лечение

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



¹ Неoadъювантная лекарственная терапия при I стадии рекомендуется только в рамках клинических исследований. Неoadъювантную ХТ рекомендуется проводить с использованием стандарт-

ных режимов (табл. 8) и обязательным соблюдением рекомендуемой дозовой интенсивности (стандартные дозы и интервалы между курсами).

² В тех случаях, когда неоадъювантная 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 неоадъювантную ХТ антрациклинами и/или таксанами (± платиновые производные) в стандартном объеме, при наличии инвазивной резидуальной опухоли рекомендуется постнеоадъювантная ХТ капецитабином и/или олапарибом при BRCA-ассоциированном раке (показания к назначению капецитабина и олапариба см. в табл. 4).

³ Больным HER2-положительным РМЖ, получившим стандартную неоадъювантную 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 постнеоадъювантная терапия трастузумабом эмтанзином (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 внутрипротоковом (*in situ*) раке рекомендуется рассмотреть назначение адъювантной ГТ с использованием одного из следующих режимов:

- тамоксифен 20 мг внутрь ежедневно в течение 5 лет у больных в пре- и постменопаузе;
- тамоксифен 5 мг внутрь ежедневно в течение 3 лет у больных в пре- и постменопаузе (при плохой переносимости стандартной дозы тамоксифена);
- ингибиторы ароматазы (летрозол 2,5 мг или анастрозол 1 мг или эксеместан 25 мг 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 ($\leq 0,5$ 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/постнеоадъювантной 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 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 должна начинаться после завершения ХТ и проводиться одновременно с ГТ и анти-HER2-терапией, включая постнеоадъювантную терапию трастузумабом эмтанзином, а также одновременно с постнеоадъювантной терапией капецитабином или олапарибом при тройном негативном РМЖ. Рекомендуемая последовательность различных методов адъювантной/постнеоадъювантной терапии представлена на рис. 2, 3.

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

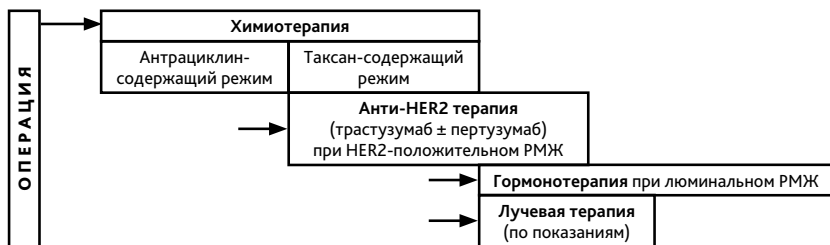


Рисунок 2. Рекомендуемая последовательность различных методов адъювантной терапии рака молочной железы.

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 А	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 + циклофосамид, 4 цикла; предпочтительный режим) или AC/EC (4 цикла) (табл. 4, рис. 2)

Молекулярно-биологический подтип	Рекомендуемая адъювантная системная терапия	Примечания
Люминальный В (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-T2 и N0-1: рассмотреть назначение ХТ при G3, низком уровне РЭ, высоком уровне Ki67; в качестве ХТ могут быть использованы режимы DC (доцетаксел + циклофосфамид, 4 цикла; предпочтительный режим) или AC/EC (4 цикла) или CMF (6 циклов) (табл. 4); у больных в менопаузе возможен отказ от адъювантной ХТ в пользу овариальной супрессии (в сочетании с тамоксифеном или ингибиторами ароматазы); - при T3 или N2: в большинстве случаев ХТ: DC (доцетаксел + циклофосфамид, 6 циклов) или 4 цикла AC/EC с последующими 4 циклами доцетаксела/12 еженедельными введениями паклитаксела (табл. 4, рис. 2); - при инвазивном дольковом РМЖ (для констатации долькового варианта требуется ИГХ исследование с E-cadherin) с N0-1 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 В (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 1) доцетаксел + карбоплатин (6 циклов) + анти-HER2-терапия (трастузумаб ± пертузумаб в течение 12 мес.) или 2) антрациклины + таксаны (4 цикла AC/EC → 4 цикла доцетаксела/12 еженедельных введений паклитаксела) + анти-HER2-терапия (трастузумаб ± пертузумаб в течение 12 мес.) (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 1) доцетаксел + карбоплатин (6 циклов) + анти-HER2-терапия (трастузумаб ± пертузумаб в течение 12 мес.) или 2) антрациклины и таксаны (4 цикла AC/EC → 4 цикла доцетаксела/12 еженедельных введений паклитаксела) + анти-HER2-терапия (трастузумаб ± пертузумаб в течение 12 мес.) (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 и увеличения БРВ при тройном негативном фенотипе может быть рекомендовано включение производных платины в режимы неоадъювантной ХТ (табл. 8, рис. 2)

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

Следует использовать стандартные режимы с соблюдением рекомендуемой дозой 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. Адъювантную/постнеоадъювантную ХТ рекомендуется начинать в сроки не позднее 4–6 нед. в отсутствие хирургических осложнений; в случае хирургических осложнений — после их разрешения. Проведение адъювантной ХТ по прошествии 3 и более месяцев после хирургического лечения нецелесообразно.

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 и, в случае мутации BRCA1/2 — олапариба (табл. 4). При наличии показаний к проведению адъювантной ЛТ рекомендуется проводить ее одновременно с приемом капецитабина и олапариба. Рекомендуемые режимы адъювантной/постнеоадъювантной лекарственной терапии HER2-отрицательного РМЖ представлены в табл. 4.

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

АС×4 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
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 ^{1,4,5}	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 3 нед., 4 цикла → паклитаксел 80 мг/м ² в/в еженедельно, 12 введений
ddAC×4 → ddP×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. с первичной Г-КСФ профилактикой, 4 цикла → паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 2 нед., 4 цикла с первичной Г-КСФ профилактикой
ddAC×4 → P×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 нед., 4 цикла с первичной Г-КСФ профилактикой → паклитаксел 80 мг/м ² в/в еженедельно, 12 введений
DC×4 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 с первичной Г-КСФ профилактикой
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) ^{7,8,9}	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
олапариб ¹⁰	олапариб (в таблетках) по 300 мг внутрь ×2 раза в день ежедневно, цикл 28 дней, в течение 1 года

¹ Доксорубин может быть заменен эпирубином в курсовой дозе 90–100 мг/м² (режим EC).

² Режим с уплотненным введением химиопрепаратов (dd — dose-dense) следует рассмотреть при быстро пролиферирующих (с высоким Ki67 и/или G3) вариантах РМЖ.

³ Требуется профилактическое назначение Г-КСФ (филграстим 5 мкг/кг п/к через 24–72 часа после окончания введения химиопрепаратов минимум в течение 5 дней или до восстановления нормального числа нейтрофилов после надира; пэгфилграстим 6 мг или эмпэгфилграстим 7,5 мг п/к, через 24–72 часа после введения химиопрепаратов однократно, принимая во внимание, что следующий курс химиотерапии может быть начат не ранее, чем через 14 дней после их введения).

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 ре-

акций гиперчувствительности. Введение паклитаксела может проводиться при $ACH \geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ и количестве тромбоцитов $\geq 100,0 \times 10^9/\text{л}$.

⁵ Режим введения паклитаксела $175 \text{ мг}/\text{м}^2$ 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 РЭ, РП и HER2), получившим неоадъювантную ХТ антрациклинами и таксанами в стандартном объеме, при наличии инвазивной резидуальной опухоли.

⁸ При показании проведения адъювантной химиотерапии капецитабином возможно его назначение как совместно с рекомендованной лучевой терапией, так и после ее окончания.

⁹ В исследовании Olymria (посвящено оценке эффективности олапариба в адъювантной терапии BRCA-ассоциированного РМЖ) больные тройным негативным РМЖ не получали капецитабин с постнеоадъювантной целью, в связи с этим данных о целесообразности использования и капецитабина, и олапариба, а также преимуществах того или иного препарата у больных тройным негативным BRCA-ассоциированным РМЖ при резидуальной болезни нет.

¹⁰ Назначение олапариба с адъювантной целью следует рассмотреть при BRCA-ассоциированном тройном негативном подтипе РМЖ после стандартной неоадъювантной ХТ при наличии инвазивной резидуальной опухоли, соответствующей уРТ1b или уРН+ или RCB II–III. Олапариб следует назначать после окончания как лучевой терапии, так и приема капецитабина.

2.2.1.4. Адъювантная/постнеоадъювантная терапия HER2-положительного рака молочной железы

Адъювантная/постнеоадъювантная терапия HER2-положительного РМЖ включает ХТ (если она не назначалась неоадъювантно), анти-HER2-терапию и ГТ (при наличии в опухоли РЭ и РП). Больным, получившим неоадъювантную ХТ антрациклинами и/или таксанами и трастузумабом (±пертузумабом) в стандартном объеме, при достижении полного лекарственного патоморфоза (pCR), а также при наличии инвазивной резидуальной опухоли, соответствующей уРТ1aуРН0 или RCB I, рекомендуется продолжение терапии трастузумабом в дозе $6 \text{ мг}/\text{кг}$ в/в 1 раз в 3 нед. до общей продолжительности 1 год, включая дооперационный этап (±адъювантная ГТ в зависимости от уровня РЭ).

Больным, получившим неоадъювантную ХТ антрациклинами и/или таксанами и трастузумабом (±пертузумабом) в стандартном объеме, при наличии инвазивной резидуальной опухоли (вне зависимости от ее HER-2 статуса), соответствующей уРТ1b или уРН+или RCB II–III, рекомендуется постнеоадъювантная терапия трастузумабом эмтанзином $3,6 \text{ мг}/\text{кг}$ в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 14 циклов (табл. 5). При наличии показаний к проведению адъювантной ГТ и адъювантной ЛТ рекомендуется проводить их одновременно с введением трастузумаба эмтанзина. При досрочном прекращении введения трастузумаба эмтанзина (например, в связи с токсичностью) следует продолжить введение трастузумаба в стандартной дозе до общей продолжительности анти-HER2 терапии 1 год, включая дооперационный этап. Рекомендуемые режимы адъювантной/постнеоадъювантной лекарственной терапии HER2-положительного РМЖ представлены в табл. 5.

Таблица 5. Рекомендуемые режимы адъювантной/постнеоадъювантной лекарственной терапии HER2-положительного рака молочной железы.

(DC + трастузумаб) × 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 с первичной Г-КСФ профилактикой; далее — трастузумаб до общей длительности 12 мес.
DCH × 6 ^{1,2,4}	доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., + карбоплатин AUC6 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 с первичной Г-КСФ профилактикой; далее — трастузумаб 6 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед. до общей длительности 12 мес.
(DCH + пертузумаб) × 6 ^{1,2,4,5,10}	доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., + карбоплатин AUC6 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 с первичной Г-КСФ профилактикой; общая длительность введения трастузумаба и пертузумаба составляет 12 мес.
(P + трастузумаб) × 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 × 4 → (D + трастузумаб) × 4 ^{1,2,7}	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 → 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 × 4 → (P + трастузумаб) × 12 ^{1,2,6,7}	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 → 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.
ddAC × 4 → (P + трастузумаб) × 12 ^{1,2,4,7,6,8}	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 с первичной Г-КСФ профилактикой → 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.
ddAC × 4 → (P + 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 с первичной Г-КСФ профилактикой → паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 2 нед., 4 цикла с первичной Г-КСФ профилактикой + трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно; далее — трастузумаб 6 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед. до общей длительности 12 мес.
АС × 4 → (таксаны + трастузумаб + пертузумаб) × 4 ^{1,2,5,7,10}	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 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 еженедельно 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 Требуется профилактическое назначение Г-КСФ (филграстим 5 мкг/кг п/к через 24–72 часа после окончания введения химиопрепаратов минимум в течение 5 дней или до восстановления нормального числа нейтрофилов после надира; пэгфилграстим 6 мкг или эмпэгфилграстим 7,5 мкг п/к, через 24–72 часа после введения химиопрепаратов однократно, принимая во внимание, что следующий курс химиотерапии может быть начат не ранее, чем через 14 дней после их введения).
- 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 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.
- ⁷ Доксорубицин может быть заменен на эпирубицин в курсовой дозе 90–100 мг/м² (режим ЕС); не рекомендуется одновременное введение антрациклинов (доксорубицина и эпирубицина) 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).
- ⁸ Режим с уплотненным введением химиопрепаратов рекомендуется использовать при быстро прогрессирующих (с высоким Ki67 и/или G3) вариантах РМЖ.
- ⁹ Рекомендуется больным, получившим неоадъювантную ХТ антрациклинами и/или таксанами и трастузумабом (±пертузумабом) в стандартном объеме, при наличии инвазивной резидуальной опухоли, соответствующей уРГ ≥ Ib или уРН+или RCB II–III. В исследовании KATHERINE адъювантная ГТ и адъювантная ЛТ проводились одновременно с введением трастузумаба эмтанзина. При досрочном прекращении введения трастузумаба эмтанзина в связи с токсичностью следует продолжить введение трастузумаба до общей продолжительности анти-HER2 терапии 1 год, включая дооперационный этап.
- ¹⁰ Возможно использование лекарственной формы «трастузумаб+пертузумаб» для подкожного введения; нагрузочная доза составляет 1200 мг пертузумаба/600 мг трастузумаба, далее — 600 мг пертузумаба/600 мг трастузумаба, вводится через 3 нед. после нагрузочной дозы и повторяется каждые 3 нед.

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 ≥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 внутрь ежедневно
ингибиторы ароматазы ^{2,3}	летрозол 2,5 мг внутрь ежедневно анастрозол 1 мг внутрь ежедневно экземестан 25 мг 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 2–3 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}
Постменопауза	
тамоксифен 5 лет	
ингибиторы ароматазы 5 лет	

Режимы гормонотерапии	Примечания
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, 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 3–6 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 является начало терапии остеомодифицирующими агентами не позднее 6 мес. после начала адъювантной ГТ.*

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 постнеоадъювантную 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 при наличии 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.

При отсутствии достаточной информации (например, о размерах опухолевого узла, состоянии подмышечных лимфоузлов, наличии инвазивного компонента при внутри-протоковом РМЖ) на первом этапе рекомендуется оперативное лечение с изучением удаленной опухоли и патоморфологическим стадированием.

«Тестовый» курс гормонотерапии

Больным в менопаузе люминальным HER2-негативным РМЖ T1–3N0–1 стадий при планировании на первом этапе хирургического лечения на период выполнения предоперационных обследований и подготовки к операции может быть назначен короткий (в течение 2–3 нед.) «тестовый» курс ГТ ингибиторами ароматазы. Определение Ki67 в динамике (в материале биопсии и в послеоперационном материале первичной опухоли после «тестового» курса предоперационной ГТ) является дополнительным фактором прогноза и предсказывающим фактором чувствительности к ГТ (табл. 3). Клинически значимым является уровень Ki67 в послеоперационном материале < 10%, что позволяет отнести данный клинический случай к прогностически благоприятному и при отсутствии факторов неблагоприятного прогноза (G3, N2) отказаться от адъювантной ХТ в пользу адъювантной ГТ. Уровень Ki67 в послеоперационном материале > 30% свидетельствует о менее благоприятном прогнозе и меньшей чувствительности к ГТ и является аргументом в пользу назначения адъювантной ХТ в рамках показаний, изложенных в табл. 3, особенно при наличии других факторов неблагоприятного прогноза (G3, N+). Уровень Ki67 в послеоперационном материале от 10% до 30% имеет неопределенное прогностическое значение, и решение вопроса о назначении адъювантной ХТ должно приниматься на основании стандартных клинко-морфологических признаков (табл. 3).

Перед началом неоадъювантной лекарственной терапии должно быть проведено полноценное клинко-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.

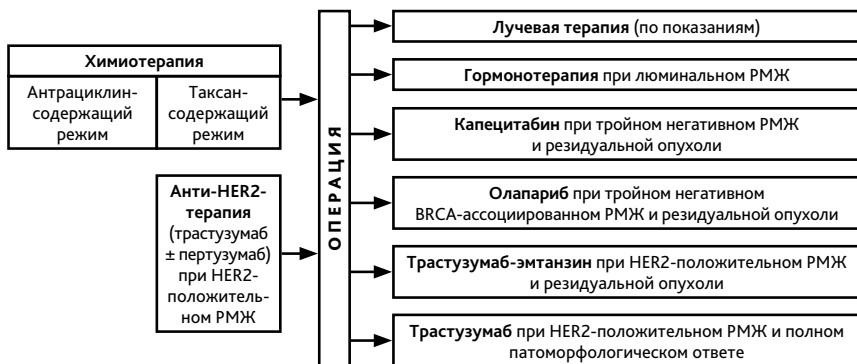


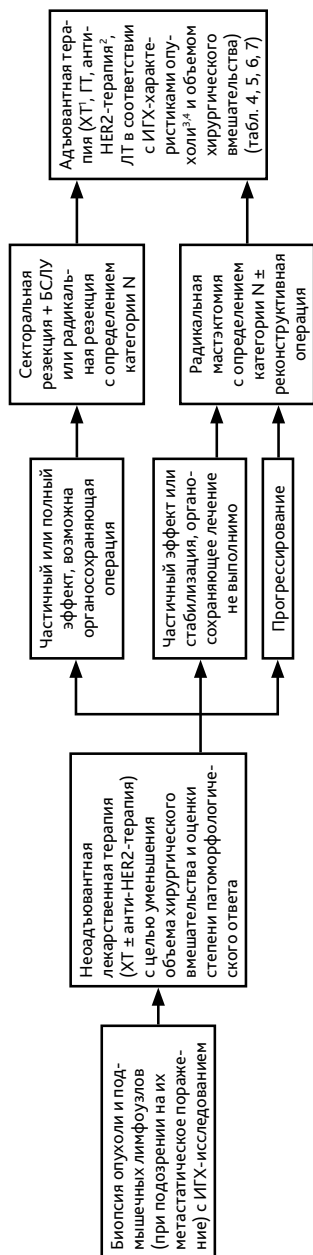
Рисунок 3. Рекомендуемая последовательность использования различных лечебных подходов в случае неoadъювантной терапии.

Режимы неoadъювантной лекарственной терапии представлены в табл. 8.

Основные принципы неoadъювантной лекарственной терапии:

- все рекомендуемые курсы ХТ следует проводить до операции в полных дозах с соблюдением заданных интервалов, 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 неoadъювантную ХТ в стандартном объеме, при наличии инвазивной резидуальной опухоли рекомендуется адъювантная ХТ капецитабином, при наличии герминальных мутаций BRCA1/2 — олапарибом. Больным HER-2 позитивным РМЖ при наличии резидуальной опухоли, соответствующей RCB II–III или $ypT \geq 1b$ или $ypN+$, в качестве постнеoadъювантной 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;
- на 6–8 неделе проведения неoadъювантной терапии целесообразно оценить промежуточный эффект лечения с целью исключения возможного прогрессирования; оценку эффекта следует производить с помощью осмотра и инструментальных методов, зафиксировавших патологические изменения в молочной железе и регионарных зонах до начала лечения;
- после завершения неoadъювантной 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.

Неoadъювантная ХТ при первично операбельном люминальном А варианте РМЖ не рекомендуется.



¹ Адьювантная ХТ не рекомендуется больным, получившим неоадьювантную 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 неоадьювантную ХТ антрациклинами и таксанами в полном объеме, при наличии инвазивной резидуальной опухоли рекомендуется постнеоадьювантная ХТ капецитабином или олапарибом (показания к назначению капецитабина и олапариба см. в табл. 4).

² Больным HER2-положительным РМЖ, получившим стандартную неоадьювантную 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 постнеоадьювантная терапия трастузумабом эмтанзином (табл. 5).

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

⁴ Желательно ИТХ исследование резидуальной опухоли с коррекцией постнеоадьювантной терапии при необходимости.

Рисунок 4. Рекомендуемая тактика лечения первично операбельного РМЖ (0, I, IIA, IIB, IIIA стадии) в случае неоадьювантной лекарственной терапии.

Таблица 8. Рекомендуемые режимы неоадъювантной 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 еженедельно, 12 введений
ddAC×4 → ddP×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 с первичной Г-КСФ профилактикой → паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 2 нед., 4 цикла с первичной Г-КСФ профилактикой
ddAC×4 → P×12 ^{1,2,3,4,10}	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 с первичной Г-КСФ профилактикой → паклитаксел 80 мг/м ² в/в еженедельно, 12 введений
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 еженедельно 12 введений + карбоплатин AUC6 в/в 1 раз в 3 нед. 4 цикла
ddAC × 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 нед., 4 цикла с первичной Г-КСФ профилактикой → паклитаксел 80 мг/м ² в/в + карбоплатин AUC1.5–2 в/в еженедельно, 12 введений
HER2-положительный	
DCH×6 ^{4,6,7}	доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + карбоплатин AUC6 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 с первичной Г-КСФ профилактикой
(DCH + пертузумаб)×6 ^{4,6,7,8,10}	доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + карбоплатин AUC6 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 с первичной Г-КСФ профилактикой
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 еженедельно, 12 введений + трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно 12 введений
ddAC×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 с первичной Г-КСФ профилактикой → паклитаксел 80 мг/м ² в/в еженедельно, 12 введений + трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно 12 введений

ddAC×dd4 → (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 с первичной Г-КСФ профилактикой → 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 еженедельно, 8 введений с первичной Г-КСФ профилактикой
АС×4 → (D + трастузумаб + пертузумаб)×4 ^{1,3,4,6,7,8,9,10}	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 2–3 нед., 4 цикла → доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. или паклитаксел 80 мг/м ² в/в еженедельно, 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., 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 АЧН≥1,0×10⁹/л и количестве тромбоцитов≥100,0×10⁹/л.

³ Режим с уплотненным введением химиопрепаратов следует рассмотреть при быстро пролиферирующих (с высоким Ki67 и/или G3) 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 эпзфилграстим 6 мг или эмпзфилграстим 7,5 мг п/к, не ранее чем через 24 часа после окончания ХТ и не позднее чем за 14 дней до начала очередного курса ХТ).

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 неоадьювантной терапии при опухолях≥T2 или N+.

⁹ Не рекомендуется одновременное введение антрациклинов (доксорубина, эпирубина) 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).

¹⁰ Возможно использование лекарственной формы «трастузумаб+пертузумаб» для подкожного введения; нагрузочная доза составляет 1200 мг пертузумаба/600 мг трастузумаба, далее — 600 мг пертузумаба/600 мг трастузумаба, вводится через 3 нед. после нагрузочной дозы и повторяется каждые 3 нед.

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 являются 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 постнеоадъювантная лекарственная терапия капецитабином (при тройном негативном РМЖ), олапарибом (при тройном негативном BRCA-ассоциированном РМЖ) или трастузумабом 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 местнораспространенного рака молочной железы

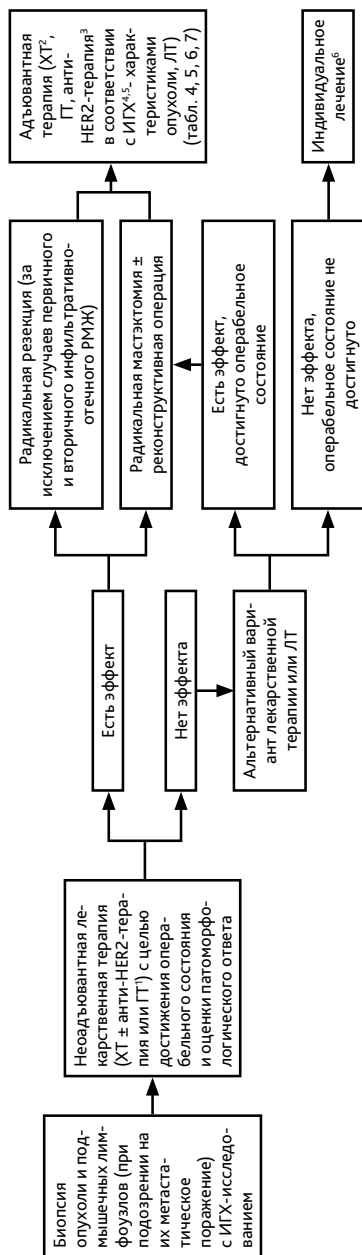
Основной целью наблюдения является максимально раннее выявление местных рецидивов и рака контралатеральной молочной железы, так как это обеспечивает возможность радикального лечения. Наблюдение после первичного лечения предполагает

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 (в том числе головного мозга), 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). Следует информировать пациенток о пользе здорового образа жизни, включающего рациональную диету, достижение и поддержание идеальной массы тела, ведение активного образа жизни.



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

² Адьювантная ХТ не рекомендуется больным, получившим неоадьювантную ХТ в полном объеме; в отдельных случаях, когда на дооперационном этапе ХТ показан или 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 неоадьювантную ХТ антрациклинами и таксанами в полном объеме, при наличии инвазивной резидуальной опухоли рекомендуется постнеоадьювантная ХТ капецитабином или олапарибом (показана к назначению капецитабин и олапариб см. в табл. 4).

³ Больным HER2-положительным РМЖ, получившим стандартную неоадьювантную лекарственную терапию антрациклинами и/или таксанами в сочетании с трастузумабом (гепертузумаб), при наличии инвазивной резидуальной опухоли, соответствующей уРТ≥1b или уРН-или RCB II–III в качестве постнеоадьювантной терапии рекомендуется трастузумаб эмтанзин (табл. 5).

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

⁵ Желательно ИТХ исследование резидуальной опухоли с коррекцией постнеоадьювантной терапии при необходимости.

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

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

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 аллелисиба в комбинации с фулвестрантом (табл. 9).

У больных метастатическим тройным негативным РМЖ, не получавших лечение по поводу метастатической болезни, целесообразно определение уровня экспрессии PD-L1 на иммунокомпетентных клетках (первичной опухоли или, предпочтительно, биопсийного материала из метастатического очага) с помощью теста Ventana SP142 или подсчет CPS при выполнении тестирования клоном 22C3 на платформе DACO для решения вопроса о назначении дополнительно к химиотерапии атезолизумаба или пембролизумаба (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 головном мозге в сочетании с отсутствием иных (экстракраниальных) проявлений болезни, а также при стабилизации или регрессии экстракраниальных метастазов в результате эффективной противоопухолевой лекарственной терапии целесообразно проведение локального лечения метастазов в головном мозге в соответствии с действующими Клиническими рекомендациями и сохранение режима проводимой противоопухолевой лекарственной терапии (при отсутствии непереносимой токсичности).

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
- деносуаб 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:

- быстро прогрессирующие варианты РМЖ, сопровождающиеся висцеральным кризом, в том числе развившимся в процессе предшествующих линий ГТ;

- иные клинические ситуации, требующие максимально быстрого достижения противоопухолевого эффекта;
- случаи исчерпанности 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 (плеврорцентез, лапароцентез).

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.

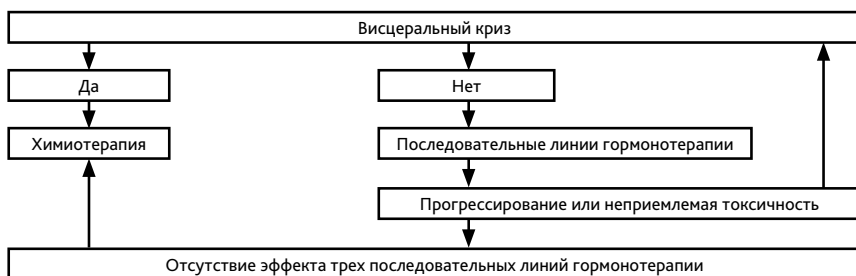


Рисунок 6. Рекомендуемый алгоритм назначения лекарственной терапии при метастатическом гормонозависимом раке молочной железы.

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.

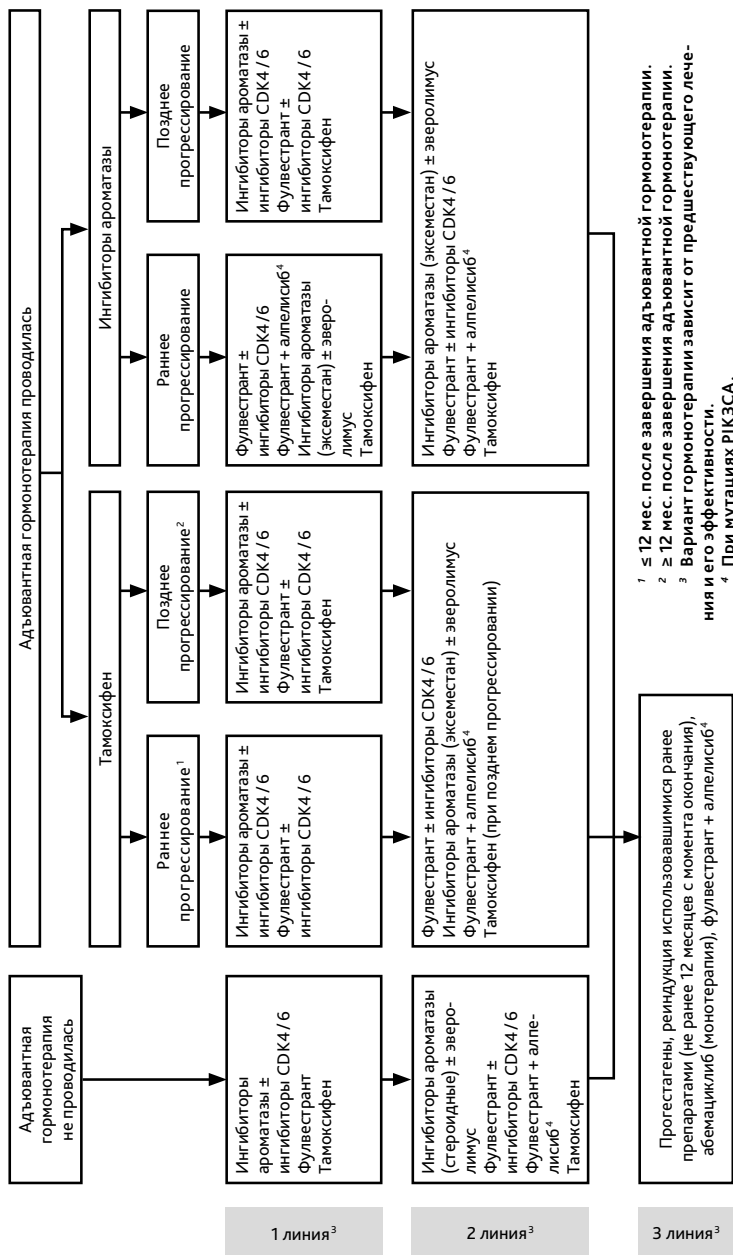


Рисунок 7. Рекомендуемый алгоритм выбора варианта гормонотерапии люминального HER2-отрицательного рака молочной железы у больных в постменопаузе в зависимости от предшествующего лечения и его эффективности.

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 или летрозол 2,5 мг или эксеместан 25 мг внутрь ежедневно + палбоциклиб 125 мг или рибоциклиб 600 мг внутрь в 1–21-й дни, интервал 1 нед. (длительность цикла 28 дней) или абемациклиб по 300 мг/сут. внутрь (в 2 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 или рибоциклиб 600 мг внутрь в 1–21-й дни, интервал 1 нед. (длительность цикла 28 дней) или абемациклиб по 300 мг внутрь (в два приема) ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности
селективные модуляторы рецепторов эстрогенов ⁵	тамоксифен 20 мг внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности торемифен 60 мг 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 внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности летрозол 2,5 мг внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности
ингибиторы ароматазы третьего поколения (стероидные) ²	эксеместан 25 мг внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности
эксеместан + эверолимус ^{2,6}	эксеместан 25 мг внутрь ежедневно + эверолимус 10 мг 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 внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности
прогестагены ²	медроксипрогестерон 500–1000 мг внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности Мегестрол 160 мг внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности
абемациклиб ^{8,9}	абемациклиб 400 мг 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 ежедневной дозы палбоциклиба до 100 мг и 75 мг, рибоциклиба — до 400 мг и 200 мг, абемациклиба — до 200 мг и 100 мг внутрь (в два приема) (см. инструкции по применению 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 менопаузе 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).

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, 200 мг и 100 мг 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 + циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед.; до прогрессирования или неприемлемой 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 + циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед.; до прогрессирования или неприемлемой 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 неприемлемой 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 неприемлемой токсичности или достижения суммарной дозы эпирубина 900 мг/м² (с учетом нео-/адъювантной терапии) • пегилированный липосомальный доксорубин 50 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 4 нед., до прогрессирования или неприемлемой токсичности³
Таксановые
• паклитаксел 80 мг/м² в/в еженедельно; до прогрессирования или неприемлемой токсичности^{4,5} • паклитаксел 90 мг/м² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед; до прогрессирования или неприемлемой токсичности⁵ • паклитаксел 175 мг/м² в/в 1 раз в 3 нед.; до прогрессирования или неприемлемой токсичности⁴ • доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед.; до прогрессирования или неприемлемой токсичности • паклитаксел 80 мг/м² в/в + карбоплатин AUC2 в/в еженедельно; до прогрессирования или неприемлемой токсичности⁵ • (паклитаксел + альбумин) 260 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед.; до прогрессирования или неприемлемой 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 неприемлемой токсичности^{5,6} • 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 неприемлемой токсичности⁶

Другие
• капецитабин 2000–2500 мг/м² внутрь в 1-й–14-й дни каждые 3 нед.; до прогрессирования или непереносимой токсичности • эрибулин 1,4 мг/м² в/в в 1-й и 8-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 800–1000 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни + цисплатин 75 мг/м² в/в в 1-й день (или карбоплатин AUC4–5 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 AUC6 в/в в 1-й день каждые 3 нед.; до прогрессирования или непереносимой токсичности • циклофосфамид 50 мг 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 непереносимой 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 непереносимой токсичности⁷
• CMF: циклофосфамид 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 • эпозодиз 100 мг внутрь в 1-й–10-й дни каждые 3 нед.; до прогрессирования или непереносимой 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. или 1200 мг в/в в 1-й день каждые 3 нед. или 1680 мг в/в в 1-й день каждые 4 нед.⁸ • (паклитаксел + альбумин) 100 мг/м² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед. + пембролизумаб 200 мг в/в каждые 3 нед. или 400 мг в/в каждые 6 нед.⁹ • паклитаксел 90 мг/м² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед. + пембролизумаб 200 мг в/в каждые 3 нед. или 400 мг в/в каждые 6 нед.⁹ • гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед. + карбоплатин AUC2 в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед. + пембролизумаб 200 мг в/в каждые 3 нед. или 400 мг в/в каждые 6 нед.⁹

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 эпирубина.

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 При противопоказаниях к назначению доксорубина и эпирубина.

⁴ Предпочтительно еженедельное введение паклитаксела.

⁵ 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 предшествующих реакций гиперчувствительности. Введение паклитаксела может проводиться при АЧН $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ и количестве тромбоцитов $\geq 100,0 \times 10^9/\text{л}$.

⁶ Рекомендуются при HER2-негативном РМЖ, в т. ч. при РМЖ с тройным негативным фенотипом.

⁷ 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.

⁸ Для больных тройным негативным РМЖ с прогрессированием по прошествии 1 года и более после завершения нео-/адьювантной ХТ в качестве первой линии лечения при экспрессии PD-L1 на $\geq 1\%$ иммунокомпетентных клеток (определение экспрессии PD-L1 на иммунокомпетентных клетках рекомендуется проводить с помощью теста Ventana SP142).

⁹ Для больных тройным негативным РМЖ с прогрессированием по прошествии 6 мес. и более после завершения нео-/адьювантной ХТ в качестве первой линии лечения при CPS ≥ 10 (определение PD-L1 на иммунокомпетентных клетках рекомендуется проводить с помощью клона 22C3 на платформе DACO).

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 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. Анти-HER2 терапия должна начинаться как можно раньше (с первой линии терапии) и продолжаться как можно дольше. 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.

1 линия
трастузумаб + пертузумаб + таксаны (предпочтительный режим 1 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 непереносимой токсичности^{1,2,3,10}

II линия и последующие линии

- трастузумаб-энтанзин 3,6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности⁴
- 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. ($\pm$ 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^{5,6,10}:
 - паклитаксел 80 мг/м² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед. + карбоплатин AUC2 в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности⁶;
 - паклитаксел 80 мг/м² в/в еженедельно до прогрессирования или неприемлемой токсичности⁷;
 - паклитаксел 90 мг/м² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности⁷;
 - 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;
 - эрибулин 1,4 мг/м² в/в в 1-й и 8-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 800–1000 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни + цисплатин 75 мг/м² в/в в 1-й день (или карбоплатин AUC4–5 в/в в 1-й день) каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности;
 - циклофосфамид 50 мг 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;
 - этопозид 100 мг 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 внутрь ежедневно + капецитабин 2000 мг/м² внутрь в 1-й–14-й дни каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности

или

- лапатиниб 1000 мг 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^{8,9}

- ингибиторы ароматазы + трастузумаб до прогрессирования или неприемлемой токсичности
- ингибиторы ароматазы + лапатиниб 1500 мг внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности
- ингибиторы ароматазы + трастузумаб + лапатиниб 1000 мг 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 ($\pm$ пертузумаб) + химиотерапия», после завершения 6 курсов ХТ к трастузумабу ($\pm$ пертузумабу) может быть добавлена ГТ¹⁰.

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

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

³ Возможно использование лекарственной формы «трастузумаб+пертузумаб» для подкожного введения; нагрузочная доза составляет 1200 мг пертузумаба/600 мг трастузумаба, далее — 600 мг пертузумаба/600 мг трастузумаба, вводится через 3 нед. после нагрузочной дозы и повторяется каждые 3 нед.

⁴ Для больных, получавших трастузумаб (±пертузумаб); является предпочтительным в качестве первой линии лечения, если с момента окончания нео- или адьювантной терапии прошло менее 1 года.

⁵ 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.

⁶ До и в процессе терапии трастузумабом необходим контроль ФВЛж с помощью ЭхоКГ с частотой 1 раз в 3 мес. (или чаще при наличии показаний).

⁷ 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 $ACH \geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ и количестве тромбоцитов $\geq 100,0 \times 10^9/\text{л}$.

⁸ В отсутствие признаков висцерального криза.

⁹ 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 каждых 2–3 мес. ГТ и каждых 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 исследовавшихся 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: степени рас-

пространения 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 суперовуляции 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: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-198-211

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, 2022 (том 12). 198–211.

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 (8-е издание, 2016 г.) 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 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

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 или поясничных лимфоузлах)
N1	IIIA1	Метастазы только в забрюшинных лимфатических узлах
	IIIA1 (i)	Метастазы в лимфатических узлах размерами до 10 мм
	IIIA1 (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, 5-е издание, 2020 г.):

- серозная карцинома;
 - низкой степени злокачественности (*low grade*);
 - высокой степени злокачественности (*high grade*);
- эндометриоидная карцинома;
 - серо-муцинозная карцинома;
- муцинозная карцинома;
- светлоклеточная карцинома;

- злокачественная опухоль Бреннера;
- 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 морфологическую систему оценки степени злокачественности (опухоли низкой, умеренной и высокой степени злокачественности), однако для клинического применения рекомендовано использование двухуровневой системы градации, как для серозного подтипа рака яичников. Степень злокачественности опухоли обязательно должна быть отражена в патоморфологическом заключении, так как это может иметь значение для определения тактики лечения.

Объем обследования:

- осмотр, сбор анамнеза болезни, семейного анамнеза;
- клинический анализ крови;
- биохимический анализ крови с показателями функции печени, почек;
- коагулограмма;
- общий анализ мочи;
- определение концентрации СА125 в плазме крови;
- для женщин моложе 40 лет: определение концентрации в плазме крови АФП, β-ХГЧ и 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 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;
- диагностическая лапароскопия может выполняться для оценки операбельности опухолевого процесса в сомнительных случаях.

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 отрицательном результате данного метода рекомендуется выполнение полного геномного секвенирования опухолевого образца для выявления редких герминальных и соматических мутаций в генах BRCA1/2. У пациентов с герминальными мутациями желательно проведение последующего генетического консультирования для определения необходимости ДНК-диагностики кровных родственников.

При эндометриоидных и светлоклеточных опухолях яичников возможно определение в опухолевом образце MSI методом ИГХ для определения показаний к иммунотерапии¹.

Определение рецепторов эстрогенов и прогестерона не является обязательным для назначения ГТ, поскольку рецепторный статус при РЯ не коррелирует с ответом на данный вид терапии.

Выполнение комплексного геномного профилирования не рекомендуется в связи с крайне низкой вероятностью обнаружения терапевтически значимых мутаций

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. Главной задачей хирурга, оперирующего РЯ, является выполнение полной или оптимальной первичной циторедуктивной операции. Циторедуктивная операция включает экстирпацию матки с придатками, удаление большого сальника на уровне большой кривизны желудка и выявленных при ревизии опухолевых очагов. Полная циторедукция подразумевает удаление всех видимых проявлений опухолевого процесса и означает отсутствие макроскопически определяемой остаточной опухоли. Оптимальная циторедукция допускает наличие остаточных опухолевых узлов, размеры каждого из которых ≤ 10 мм. При неоптимальной циторедукции 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.

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

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;
- 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. Лекарственное лечение после органосохраняющего лечения проводится по тем же показаниям, как и после стандартного объема хирургического вмешательства.

При I–II стадиях в случае невыполнения процедур стадирования 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. Адъювантная и лечебная химиотерапия

Решение вопроса о проведении ХТ после операции основано на информации о стадии процесса, морфологическом варианте опухоли и степени злокачественности (табл. 2). ХТ желательно начинать не позднее 25 дня после операции, поскольку отсрочка начала ХТ позднее 25 дня приводит к ухудшению прогноза заболевания.

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	Адъювантная ХТ не показана
IA и IB стадии в сочетании со светлоклеточным гистологическим типом или высокой степенью злокачественности	4–6 циклов адъювантной платиносодержащей ХТ
IA и IB стадии при отсутствии процедур полного хирургического стадирования	6 циклов адъювантной 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. 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 и назначение ХТ 2-й линии.

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

В табл. 3 представлены рекомендуемые режимы адъювантной 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 AUC6 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 AUC6 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 AUC2 в/в еженедельно (18 введений) ²
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) ³
	доксорубин 50 мг/м ² в/в в 1-й день+карбоплатин AUC6 в/в в 1-й день каждые 3 нед.
	доксорубин 50 мг/м ² в/в в 1-й день+цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед. ⁴

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 Предпочтительный режим для пациенток в возрасте ≥70 лет.

³ Внутривенная ХТ используется при II–IV стадии после выполнения первичной циторедуктивной операции в оптимальном объеме (т. е. при максимальном размере остаточных опухолевых узлов ≤10 мм) и требует предварительной имплантации внутривенного порта.

⁴ 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 бевацизумаб.

3.2.2.2. Олапариб

Пациенткам с серозным/эндометриоидным 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 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 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 при РЯ 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/или 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 циторедукции с достижением полного ответа после первичного лечения может обсуждаться хирургическое лечение рецидивов РЯ при соблюдении следующих условий:

- длительность бесплатинового интервала > 6 мес.;
- 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. Показания к выполнению хирургических вмешательств по поводу рецидивов «редких» гистотипов рака яичников (low-grade опухоли, светлоклеточный рак, муцинозная аденокарцинома) определяются индивидуально.

4.3. Выбор режима химиотерапии

В соответствии с общепринятой традицией выделяют следующие типы рецидивов рака яичников:

- 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 выборе варианта противоопухолевой терапии следует учитывать общее состояние пациентки, длительность бесплатинового интервала, эффективность предшествующей платиносодержащей ХТ, мутационный статус генов BRCA1/2, нежелательные эффекты ранее проведенной терапии и выраженность симптомов опухолевого процесса. 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 меньшей длительности бесплатинового интервала предпочтение следует отдавать использованию другой схемы платиносодержащей химиотерапии. Использование неплатиновых дуплетов (то есть схем лечения, включающих два неплатиновых агента), не рекомендуется.

При длительности бесплатинового интервала менее 6 мес. онкологического процесса целесообразно рассмотреть назначение монокимиотерапии неплатиновыми агентами. При дальнейшем прогрессировании опухоли повторное применение платиносодержащей ХТ является предпочтительным, если ранее не было зарегистрировано прогрессирования опухоли во время ХТ производными платины. 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 продлении ХТ после 6 циклов следует рассматривать индивидуально. Метронормальная 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 токсичности.

Алгоритм терапии последующих рецидивов аналогичен описанному выше.

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 следующих препаратов: • доксорубицин 40–50 мг/м² в/в в 1-й день 21-дневного цикла; • пегилированный липосомальный доксорубицин 30 мг/м² в/в в 1-й день 28-дневного цикла (доза карбоплатина в составе данного режима 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 в/в 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 в составе данного режима не превышает AUC4); • топотекан 0,75 мг/м² в/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 следующих препаратов: • доксорубицин 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: • доксорубицин 40–50 мг/м² в/в в 1-й день 21-дневного цикла; • пегилированный липосомальный доксорубицин 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 + фолинат 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)
Монохимиотерапия, 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; доксорубицин 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; пегилированный липосомальный доксорубицин 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 (день 1-й, 8-й, 15-й 21-дневного или 28-дневного цикла); 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: циклофосамид 50 мг внутрь ежедневно без перерыва±метотрексат по 2,5 мг внутрь 2 раза в день 2 дня в неделю; пембролизумаб¹ 200 мг в/в в 1-й день 21-дневного цикла или 400 мг в/в в 1-й день 42-дневного цикла (при наличии в опухоли MSI-H)

	Режим химиотерапии
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 1 раз в 2 нед. в зависимости от режима ХТ)¹ 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. Возможно повторное назначение бевацизумаба совместно с ХТ и затем в поддерживающем режиме в последующих линиях лечения.

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 или сохранение отсутствия признаков болезни после полной повторной циторедукции с последующей ХТ.

При лечении рецидивов РЯ олапариб может быть назначен вне зависимости от мутационного статуса генов BRCA1/2. 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 платино-

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

содержащей 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 СТСАЕ следует рассмотреть возможность продолжения терапии с использованием десенсибилизирующей схемы введения препарата. В случае развития аллергической реакции 4 степени по СТСАЕ (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 ХТ; 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: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-212-228

Цитирование: Гуторов С.Л., Давыдова И.Ю., Новикова Е.Г., Румянцев А.А., Трякин А.А., Тюляндина А.С. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных неэпителиальных опухолей яичников. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 212–228.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НЕЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ

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

Ключевые слова: герминогенные опухоли, дисгерминома, стромальные опухоли, термина, 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

TNM	FIGO	
T1c3	IC3	Злокачественные клетки в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости
T2	II	Опухоль поражает один или два яичника с распространением на малый таз
T2a	IIA	Врастание и/или метастазирование в матку и/или в одну или обе маточные трубы
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) IIIA1 (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 трубочками
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

Индексом «/3» в классификации МКБ-О обозначаются злокачественные опухоли, индексом «/1» — опухоли с низким или неизвестным потенциалом злокачественности.

В отличие от классификации ВОЗ для герминогенных опухолей у мужчин, классификация герминогенных опухолей у женщин по-прежнему предусматривает разделение тератомных опухолей яичников на зрелые (доброкачественная тератома) и незрелые (злокачественная опухоль).

2. ДИАГНОСТИКА

Диагноз неэпителиальной злокачественной опухоли яичников устанавливается на основании результатов послеоперационного морфологического обследования. План обследования должен быть идентичен для всех пациенток с подозрением на злокачественное новообразование яичников:

- Анамнез, включая гинекологический и наследственный анамнез, изучение клинических симптомов.
- Физикальное, в том числе гинекологическое исследование (бимануальное ректо-вагинальное исследование).
- Цитологическое исследование мазков из 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 (обязательно определение всем пациенткам с новообразованиями яичников в возрасте до 40 лет);
 - ингибин В рекомендуется определять при подозрении на опухоли стромы полового тяжа (при наличии клинических показаний);
 - тестостерон и эстрадиол может повышаться при опухолях из клеток Сертоли–Лейдига (вирилизация отмечается у 70–85% больных) и других опухолях стромы полового тяжа (определять при наличии клинических показаний);
 - СА125 и HE-4;
 - СА19-9 и РЭА для исключения метастазов аденокарцином ЖКТ.
- КТ органов грудной клетки или рентгенография органов грудной клетки.
- УЗИ органов малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства ИЛИ КТ органов брюшной полости и малого таза с в / в контрастированием ИЛИ МРТ органов брюшной полости и малого таза с в / в контрастированием (при планировании оперативного лечения желательно выполнение КТ или МРТ).
- ПЭТ-КТ с в/в контрастированием при подозрении на наличие отдаленных метастазов (при наличии клинических показаний).
- ЭГДС, колоноскопия (при невозможности выполнения колоноскопии возможно выполнения рентгенологического исследования толстой кишки).
- МРТ головного мозга при наличии клинической симптоматики, указывающей на возможное его вовлечение в опухолевый процесс. Скрининговое МРТ с в/в контрастированием головного мозга показано при высоком уровне β -ХГЧ (> 50000 ММЕ / мл) или множественных метастазах в легких в связи с высоким риском поражения головного мозга (при невозможности выполнения МРТ возможна КТ головного мозга с в/в контрастированием).
- При наличии гиперплазии эндометрия — диагностическая гистероскопия, взятие аспирата из полости матки или выскабливание полости матки с гистологическим исследованием.

- Генетическое исследование кариотипа с целью исключения дисгенезии гонад (синдром Свайера (Swyer), ассоциированный с кариотипом 46, XY) — у молодых пациенток с первичной аменореей.
- Остеосцинтиграфия при подозрении на метастатическое поражение скелета.

Определение концентрации опухолевых маркеров необходимо выполнять на самом раннем этапе диагностического поиска, особенно у молодых пациенток. Выявление высокой концентрации опухолевых маркеров, в первую очередь АФП и β -ХГЧ, в отсутствие данных за наличие беременности и характерной клинической картины позволяет сразу установить диагноз герминогенной опухоли яичников без необходимости в морфологической верификации диагноза. В этом случае, если клиническое состояние больной требует быстрого начала противоопухолевой терапии (см. раздел 3.2), остальной объем обследования может быть определен исходя из клинической ситуации.

3. ЛЕЧЕНИЕ

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

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

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 в силу низкого риска вовлечения лимфатических узлов в опухолевый процесс.

У больных репродуктивного возраста при IA / C стадиях ОСПТ, желающих сохранить фертильность, возможно выполнение односторонней аднексэктомии. Биопсию контра-латерального 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 с I стадией ОСПТ с низким риском прогрессирования (целостность капсулы не нарушена, капсула опухоли интактна, по поверхности капсулы опухоли нет, высокая степень дифференцировки опухоли) рекомендовано динамическое наблюдение.

Больным с 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 химиотерапию.

В качестве адъювантной ХТ обычно применяются комбинации ВЕР (4 цикла) или паклитаксел + карбоплатин (4 курса), имеющие схожую эффективность. У молодых женщин (до 40 лет) отдается предпочтение режиму ВЕР (табл. 4).

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 пораженного яичника у больных с предположительно 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 всех этапов стадирования.

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

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

Всем больным со II–IV стадиями ОСПТ рекомендуется проведение адъювантной ХТ (табл. 3).

Наиболее эффективными являются оптимальные циторедуктивные операции. При распространенных стадиях и рецидиве заболевания на первом 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 «циклофосфамид + доксорубин + цисплатин» (табл. 3).

При наличии изолированной резидуальной (остаточной) опухоли в малом тазу или локализованного рецидива возможно проведение дистанционной ЛТ. Повторные циторедуктивные операции опциональны.

Определенной эффективностью обладает ГТ: ингибиторы ароматазы (анастрозол, летрозол), прогестагены (мегестрола ацетат, медроксипрогестерона ацетат), тамоксифен; агонисты ГРГ, особенно при гранулезоклеточных опухолях взрослого типа.

Гранулезоклеточные опухоли, несмотря на относительно благоприятный прогноз, рецидивируют сравнительно часто. Они могут возникать спустя годы, вплоть до 20 лет,

что требует длительного наблюдения, поскольку рецидив и прогрессирование становятся потенциальной причиной смерти больных.

3.2. Герминогенные опухоли яичников

В силу редкости данной патологии принципы лечения злокачественных герминогенных опухолей яичников (ЗГОЯ) во многом основаны на результатах исследований, полученных при изучении герминогенных опухолей у мужчин, так как эти нозологические формы имеют схожий молекулярный портрет, особенности течения и чувствительность к терапии.

Принято разделять ЗГОЯ на дисгерминомы (по аналогии с семиномами) и недисгерминомы (по аналогии с несеминомами опухолями). Повышенный уровень АФП и высокий уровень β -ХГЧ (>1000 мМЕ /мл) при дисгерминоме свидетельствуют о наличии элементов недисгерминомы (опухоли желточного мешка, хориокарциномы), что требует проведения терапии в соответствии с принципами лечения недисгерминозных опухолей. Такие опухоли обозначаются как недисгерминозные вне зависимости от формального патоморфологического заключения.

Наличие повышенного уровня АФП или β -ХГЧ при зрелой тератоме свидетельствует о наличии в опухоли компонента ЗГОЯ (например, незрелой тератомы, опухоли желточного мешка, хориокарциномы), что также требует проведения специализированного противоопухолевого лечения в соответствии с принципами лечения других герминогенных опухолей данной локализации.

3.2.1. Первичное лечение ЗГОЯ

Всем пациенткам молодого и репродуктивного возраста с новообразованиями яичников необходимо исследовать уровень АФП, β -ХГЧ и ЛДГ в плазме крови перед началом какого-либо противоопухолевого лечения. Эти данные могут нацелить врача на правильный и своевременный подход к лечению.

Хирургическое стадирование имеет большое значение для определения тактики последующего лечения. Особенно это касается дисгерминомы, при которой в случае установления I стадии можно избежать ХТ. Хирургическое лечение включает срединную или нижнесрединную лапаротомию и, вне зависимости от распространенности процесса, одностороннюю сальпингоовариэктомию у 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, контакт опухоли с портами при ее извлечении, 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.

В отличие от хирургического лечения при других опухолях яичников, с учетом высокой чувствительности герминогенных опухолей к ХТ объем циторедуктивного вмешательства не должен носить калечащего характера и не приводить к потенциальному росту частоты послеоперационных осложнений, которые могут задержать начало ХТ после операции. Своевременное начало ХТ с соблюдением основных принципов терапии герминогенных опухолей является залогом успеха лечения этой категории пациентов.

При неадекватном хирургическом стадировании повторная циторедукция с целью рестадирования рекомендуется только в том случае, если в дальнейшем может рассматриваться только наблюдение. В остальных случаях выполнение рестадирующих операций не рекомендуется.

3.2.1.2. Тактика лечения после хирургического этапа

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 ЛДГ, АФП и β -ХГЧ, если они были повышены исходно. Если планируется динамическое наблюдение следует учитывать нормальный период полужизни ($t_{1/2}$) для АФП и β -ХГЧ. Адекватное время полужизни АФП составляет менее 5–7 дней, ХГЧ — до 3,5 дней. Если концентрация исходно повышенного маркера после операции снижается соразмерно времени его полужизни, рекомендуется контроль его динамики каждые 7–10 дней до нормализации значений, стабилизации повышенного уровня или выявления роста концентрации. Отсутствие нормализации опухолевых маркеров свидетельствует о наличии резидуальной опухоли и требует проведения соответствующей противоопухолевой терапии (табл. 3, 4).

3.2.1.2.1. ЛЕЧЕНИЕ ДИСГЕРМИНОМНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ

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 выполнении на первом этапе лечения адекватного хирургического стадирования возможно динамическое наблюдение. При отсутствии адекватного хирургического стадирования или в случае отказа от динамического наблюдения рекомендуется проведение 3 курсов адъювантной ХТ по схеме ВЕР либо 2 курса 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 развития поздней токсичности блеомицина (интерстициального пневмонита с возможным исходом в легочный фиброз) его не рекомендуется применять у больных старше 40 лет, а также в случае сопутствующего интерстициального поражения легких. Для этой категории больных рекомендуется проведение 4 циклов в режиме 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. При адекватном хирургическом стадировании и нормализации концентрации опухолевых маркеров после хирургического лечения возможно динамическое наблюдение. При отсутствии адекватного хирургического стадирования и/или отказе пациентки от динамического наблюдения рекомендовано проведение 3 курсов ХТ по схеме ВЕР.

IC–IV стадии. Рекомендовано проведение ХТ по схеме ВЕР. Количество циклов зависит от наличия резидуальной опухоли после хирургического лечения. При ее отсутствии и нормальной концентрации опухолевых маркеров показано проведение 3 курсов ХТ по схеме ВЕР. При наличии остаточной опухоли рекомендовано проведение 4 курсов по схеме ВЕР. Наличие повышенных уровней опухолевых маркеров АФП или β -ХГЧ свидетельствует о наличии резидуальной опухоли. При противопоказаниях к применению блеомицина возможна ХТ в режиме PEI.

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 курса по схеме ВЕР, при наличии резидуальной опухоли рекомендуются 4 цикла по схеме ВЕР. При противопоказаниях к применению блеомицина возможна химиотерапия в режиме PEI.

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 или наблюдение ²		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 по схеме ВЕР.

² При условии выполнения всех процедур хирургического стадирования и возможности динамического наблюдения.

3.2.1.3. Принципы динамического наблюдения после хирургического лечения при I стадии дисгерминомы и 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, определение уровней 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

При распространенных формах герминогенных опухолей яичников рекомендуется начать ХТ в ближайшие сроки (10–14 дней) после хирургического этапа лечения и стадирования. В табл. 4 представлены режимы адъювантной или химиотерапии 1-й линии ЗГОЯ.

При противопоказаниях к назначению блеомицина возможно проведение 3–4 курсов в режиме ЕР или РЕI в зависимости от наличия остаточной опухоли (при дисгерминоме

в случае отсутствия резидуальной опухоли возможной альтернативой являются 3 цикла EP, при наличии опухоли — 4 цикла EP). У пациенток с распространенной недисгерминовой комбинация PEI (этопозид, цисплатин, ифосфамид) сопоставима по эффективности с режимом ВЕР, но является более миелотоксичной. При отсутствии резидуальной опухоли показаны 3 цикла ХТ по схеме PEI, при ее наличии — 4 цикла PEI.

Вследствие рисков 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 дня начала предыдущего курса). Возможна задержка очередного курса лечения при наличии инфекции, нейтропении с $ACH < 0,5 \times 10^9 / л$ или тромбоцитопении с числом тромбоцитов $< 50,0 \times 10^9 / л$ в первый день планируемого курса (табл. 5). При развитии фебрильной нейтропении, нейтропении IV ст. длительностью свыше 7 дней или нейтропении, осложненной инфекцией, обосновано профилактическое назначение Г-КСФ при всех последующих циклах ХТ. Наличие неосложненной нейтропении, в т. ч. глубокой (количество нейтрофилов $> 0,5 \times 10^9 / л$) не является основанием для задержки очередного курса лечения. В специализированных центрах возможно проведение очередного курса ХТ в режиме ВЕР вне зависимости от количества нейтрофилов перед его началом. У больных с большой распространенностью опухолевого процесса и/или находящихся в неудовлетворительном общем состоянии ($ECOG \geq 2$, наличие выраженных опухоль-ассоциированных симптомов) рекомендуется применение Г-КСФ при проведении первой линии терапии.

При тяжелом общем состоянии, обусловленном распространенностью опухолевого процесса, первый цикл ХТ может быть проведен с редукцией доз препаратов на 40–60% (например, этопозид 100 мг/м^2 и цисплатин 20 мг/м^2 в течение 2–3 дней). После нормализации состояния пациентки (обычно в течение 7–10 дней), рекомендуется продолжить ХТ по одной из стандартных схем (табл. 4). Необходимо перед каждым циклом ХТ определять опухолевые маркеры, по ее окончании — повторить КТ исходных зон поражения.

У пациенток с недисгерминовой 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 $> 3 \text{ см}$ 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 кроветворения 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 больных с dMMR/MSI-H в качестве третьей и последующих линий терапии возможно применение иммунотерапии (пембролизумаб, ниволумаб или комбинации ниволумаба с ипилиумабом¹).

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

В лечении поздних рецидивов, возникших спустя два года или более после 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)

Первичные нейроэндокринные опухоли составляют 1–2% от всех злокачественных опухолей яичников. С учетом фенотипа условно различают карциноид и атипичный карциноид (низкой степени злокачественности), мелкоклеточный рак и крупноклеточный рак (высокой степени злокачественности). Оптимальная стратегия первой линии лечения не разработана.

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, при этом наличие гиперкальциемии не является обязательным критерием диагноза. 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 (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 новообразований яичников, на долю которых приходится не более 2–4% всех злокачественных опухолей яичников.

Современные исследования демонстрируют, что карциносаркомы яичников следует классифицировать как опухоли эпителиального, а не мезенхимального происхождения. Лечение их следует осуществлять в соответствии с принципами терапии эпителиального рака яичников. При рецидивах болезни предпочтение следует отдавать платиносодержащим режимам ХТ. Отмечено преимущество комбинированных режимов над монотерапией (выше частота эффекта и ВБП). 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).

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, интервал 3 нед., 4 курса
ВЕР + Г-КСФ	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 + Г-КСФ (филграстим) ² 5 мкг/кг п/к в 6–15-й дни или до нормализации АЧН, интервал 3 нед., 4 курса
СРtx	карбоплатин АUC5–6 в/в в 1-й день или цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день + паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день, интервал 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, интервал 3 нед., 4 курса
ЕР + Г-КСФ	этопозид 100 мг/м ² в/в в 1–5-й дни + цисплатин 20 мг/м ² в/в в 1–5-й дни + Г-КСФ (филграстим) ² 5 мкг/кг п/к в 6–15-й дни или до нормализации АЧН, интервал 3 нед., 4 курса
2. Режимы ХТ при распространенных стадиях и рецидивах опухолей стромы полового тяжа и стероидноклеточных опухолях (у получавших ранее режим ВЕР)	
СРtx	карбоплатин АUC-6 в/в или цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день + паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день, интервал 3 нед., 4–6 циклов
TIP	паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день (или 120 мг/м ² в/в дни 1,2) + 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 ³ в/в во 2–5-й дни + Г-КСФ (филграстим) ² 5 мкг/кг п/к в 6–15-й дни или до нормализации АЧН, интервал 3 нед., 4 цикла
CDE	циклофосфамид 1000 мг/м ² в/в в 1-й день + доксорубицин 45 мг/м ² в/в в 1-й день + этопозид 100 мг/м ² в/в в 1–3-й дни, интервал 3 нед., 4–6 циклов
CAV	циклофосфамид 1000 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, интервал 3 нед., 4–6 циклов
3. Режимы лекарственной терапии II–III линий при распространенных стадиях и рецидивах опухолей стромы полового тяжа и стероидноклеточных опухолях	
ифосфамид 1600 мг/м ² в/в в 1–3-й дни + месна ³ в/в в 1–3-й дни + паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 3-й день, интервал 3 нед.	
паклитаксел 80 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни + бевацизумаб 10 мг/кг в/в в 1-й и 15-й дни интервал 3 нед.	
доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день, интервал 3 нед.	

бевацизумаб 7,5–15 мг/кг в/в в 1-й день, интервал 3 нед. (в качестве поддерживающей терапии у ранее его получавших)	
тамоксифен 20 мг внутрь 2 раза в сутки ежедневно	
ингибиторы ароматазы: • летрозол 2,5 мг внутрь ежедневно • анастрозол 1 мг внутрь ежедневно • эксеместан 25 мг 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, интервал 3 нед., 3–4 цикла
ВЕР + Г-КСФ	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 + Г-КСФ (филграстим) ² 5 мкг/кг п/к в 6–15-й дни или до нормализации АЧН, интервал 3 нед., 4 цикла
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, интервал 3 нед., 3–4 цикла
ЕР + Г-КСФ	этопозид 100 мг/м ² в/в в 1–5-й дни + цисплатин 20 мг/м ² в/в в 1–5-й дни + Г-КСФ (филграстим) ² 5 мкг/кг п/к в 6–15-й дни или до нормализации АЧН, интервал 3 нед., 4 цикла
РЕI	ифосфамид 1200 мг/м ² в/в в 1–5-й дни + месна ³ доза 800 мг в/в в 1–5-й дни + этопозид 75 мг/м ² в/в в 1–5-й дни + цисплатин 20 мг/м ² в/в в 1–5-й дни + Г-КСФ (филграстим) ² 5 мкг/кг п/к в 6–12-й дни, интервал 3 нед., 3–4 цикла
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 ³ в/в во 2–5-й дни + Г-КСФ (филграстим) ² 5 мкг/кг п/к в 6–15-й дни, интервал 3 нед., 4 цикла
VeIP	винбластин 0,11 мг/кг в/в в 1-й и 2-й дни + ифосфамид 1200 мг/м ² в/в в 1–5-й дни + месна ³ в/в в 1–5-й дни + цисплатин 20 мг/м ² в/в в 1–5-й дни + Г-КСФ (филграстим) ² 5 мкг/кг п/к в 6–15-й дни, интервал 3 нед., 4 цикла
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, интервал 3 нед., 4 цикла
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, интервал 3 нед., 4 цикла

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 Возможно применение пролонгированных форм Г-КСФ;

³ 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 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		75,0–99,0		50,0–74,0		< 50,0	
АЧН ¹ (× 10 ⁹ /л)	этопо-зид	цис-платин	этопо-зид	цис-платин	этопо-зид	цис-платин	этопо-зид	цис-платин
≥ 1,0	100%	100%	75%	100%	50%	100%	Отсрочка до восстановления числа тромбоцитов ≥ 50,0 × 10 ⁹ /л	
0,5–0,99	100%	100%	50%	100%	Отсрочка до восстановления числа тромбоцитов ≥ 75,0 × 10 ⁹ /л		Отсрочка до восстановления числа тромбоцитов ≥ 50,0 × 10 ⁹ /л	
< 0,5	Отсрочка до восстановления АЧН ≥ 0,5 × 10 ⁹ /л		Отсрочка до восстановления АЧН ≥ 0,5 × 10 ⁹ /л		Отсрочка до восстановления АЧН ≥ 0,5 × 10 ⁹ /л		Отсрочка до восстановления АЧН ≥ 0,5 × 10 ⁹ /л и тромбоцитов >50,0 × 10 ⁹ /л	

¹ При отсутствии активной инфекции возможно начало очередного курса ХТ по схеме ВЕР вне зависимости от количества нейтрофилов перед началом курса лечения.

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, инфертильность, легочная токсичность и др.) с привлечением соответствующих профильных специалистов. Для больных герминогенными опухолями яичников, получавших ХТ в запланированном объеме, 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 (CA125 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: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-229-239

Цитирование: Давыдова И.Ю., Валиев Р.К., Карселадзе А.И., Ашрафян Л.А., Новикова Е.Г., Урманчеева А.Ф. Практические рекомендации по лечению пограничных опухолей яичников. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 229–239.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ПОГРАНИЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ

Коллектив авторов: Давыдова И.Ю., Валиев Р.К., Карселадзе А.И., Ашрафян Л.А., Новикова Е.Г., Урманчеева А.Ф.

Ключевые слова: пограничные опухоли яичников, атипически пролиферирующие опухоли, серозные пограничные опухоли, неинвазивная микропапиллярная карцинома низкой степени злокачественности (*low grade*), муцинозная пограничная опухоль, эндометриоидная пограничная опухоль, опухоли низкого потенциала злокачественности

1. ПОГРАНИЧНЫЕ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКОВ (ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА)

1.1. Определение

Пограничные опухоли яичников (ПОЯ)— 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, в основном, определяются на ранних стадиях заболевания и, как правило, обнаруживаются у женщин молодого или пременопаузального возраста. Больные ПОЯ в целом на 10 лет моложе пациенток, страдающих раком яичников (средний возраст заболевших ПОЯ 40–45 лет, раком яичников — 55–60 лет). Одним из факторов риска развития ПОЯ является бесплодие, в то время как беременность и лактация, напротив, снижают риск развития ПОЯ. Морфологическая диагностика ПОЯ достаточно сложна, поэтому требует внимания квалифицированных специалистов-морфологов с опытом работы в области изучения новообразований яичников. Учитывая молодой возраст большинства пациенток и низкий потенциал злокачественности ПОЯ, рекомендовано прибегать к выполнению органосохраняющих операций, что на опыте удается провести 30–40% больных репродуктивного периода. Химиотерапия в отношении пограничных опухолей яичников неэффективна, поэтому не рекомендована вне

зависимости от гистологического типа, подтипа опухоли и стадии заболевания. Также химиотерапия неэффективна и не рекомендуется при рецидивах ПОЯ. ПОЯ в большинстве случаев протекает благоприятно, несмотря на то, что при серозных ПОЯ могут развиваться рецидивы заболевания. Хирургическое лечение (удаление рецидивных опухолевых узлов) приводит к излечению заболевания. Прогноз ухудшается в случаях, когда на фоне пограничной опухоли яичников выявляется инвазивный 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 являясь 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.

Пациенткам после радикальных операций не противопоказано назначение заместительной гормонотерапии, а больным с консервативными вмешательствами, при необходимости, не противопоказано назначение гормональных контрацептивов. Также больным, перенесшим операции по поводу ПОЯ не противопоказано применение вспомогательных репродуктивных технологий с учетом проведенного обследования и исключения рецидива заболевания.

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 исключить 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

Новообразования неопределенного или неизвестного характера/Яичника (D 39.1).

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
T1c ¹	IC1	Повреждение капсулы во время операции
T1c ²	IC2	Повреждение капсулы до операции или опухоль на поверхности яичника/маточной трубы
T1c ³	IC3	Злокачественные клетки в асцитической жидкости или смывах с брюшины

TNM	FIGO	
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 пределы 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. Нередко больные жалуются на бесплодие. Иногда опухоли могут проявляться бессимптомными образованиями в малом тазу, самостоятельно обнаруживаемыми пациентами. Сравнительно часто пограничные опухоли протекают бессимптомно, обнаруживаются случайно при профилактических осмотрах или хирургических вмешательствах, связанных с иными причинами.

3. ДИАГНОСТИКА

Специфических серологических критериев для ПОЯ не существует. Тем не менее, уровень СА125 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 СА125, HE-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*). В случаях обнаружения на фоне серозной пограничной опухоли инвазивного рака *low grade* (низкой степени злокачественности) — опухолево измененные придатки матки в таком случае должны быть удалены полностью, резекция яичника в таких случаях неприемлема.

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, СА125, 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, СА125. 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.

4.7. Пограничные опухоли яичников несерозных гистотипов

При одностороннем поражении рекомендована односторонняя аднексэктомия. При двустороннем процессе (редко — при МПОЯ) — двусторонняя аднексэктомия/эксцизия 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, СА125, 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 онкогинекологом, сбор анамнеза и жалоб, СА125, 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 онкогинекологом, сбор анамнеза и жалоб, СА125, 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 онкогинекологом, сбор анамнеза и жалоб, СА125, 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 гинекологом, 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: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-240-259

Цитирование: Хохлова С.В., Кравец О.А., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Саевец В.В., Тюляндина А.С. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака шейки матки. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 240–259.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Коллектив авторов: Хохлова С.В., Кравец О.А., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Саевец В.В., Тюляндина А.С., Ульрих Е.А., Усманова Л.Ш.

Ключевые слова: рак шейки матки, вирус папилломы человека

Рак шейки матки (РШМ) — одно из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у женщин в мире. Причиной большинства случаев РШМ является персистенция ВПЧ онкогенных подтипов. Онкогенные подтипы ВПЧ 16 и 18 обнаруживаются у 71% больных РШМ, в то время как 31, 33, 45, 52 и 58 подтипы ВПЧ выявляются у 19% пациенток. Стратегия снижения смертности от РШМ включает вторичную профилактику (цитологическое исследование мазков по Папаниколау и/или тестирование ДНК ВПЧ) и первичную профилактику (вакцинация от ВПЧ).

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. 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 (Т), лимфатических узлов (N) и отдаленных метастазов (M): клинические данные (cTNM), данные лучевых методов обследования (rTNM), данные послеоперационного морфологического исследования (pTNM).

Определение стадии производится на основании классификации FIGO (2018 г.) и TNM (8-е издание, обновление 2021 г.)

Таблица 1. Классификация РШМ по стадиям (классификация FIGO (2018 г.) и TNM (8-е издание, обновление 2021 г.)).

TNM	FIGO	
TX	Недостаточно данных для оценки первичной опухоли	
T0	Первичная опухоль не определяется	
Tis	*	Рак <i>in situ</i> , преинвазивный рак (эти случаи не входят в статистику заболеваемости РШМ)
T1	Стадия I	Опухоль ограничена шейкой матки (распространение на тело матки не учитывается)
T1a	IA	Инвазивная карцинома, диагностирующаяся только микроскопически, с наибольшей глубиной инвазии ≤ 5 мм ^{1,2}
T1a1	IA1	Стромальная инвазия ≤ 3 мм
T1a2	IA2	Стромальная инвазия > 3 мм, но ≤ 5 мм
T1b	IB	Инвазивная карцинома с глубиной инвазии > 5 мм (больше, чем стадия IA), опухоль ограничена шейкой матки
T1b1	IB1	Инвазивная карцинома с глубиной инвазии > 5 мм и размером опухоли ≤ 2 см в наибольшем измерении
T1b2	IB2	Инвазивная карцинома размером > 2 см, но ≤ 4 см в наибольшем измерении
T1b3	IB3	Инвазивная карцинома размером > 4 см в наибольшем измерении
T2	Стадия II ³	Опухоль, распространившаяся за пределы матки, без перехода на стенки таза и поражения нижней трети влагалища
T2a	IIA	Опухоль поражает до двух третей верхней части влагалища без вовлечения параметрия
T2a1	IIA1	Инвазивная карцинома размером ≤ 4 см в наибольшем измерении
T2a2	IIA2	Инвазивная карцинома размером > 4 см в наибольшем измерении
T2b	IIB	С вовлечением параметрия, но без распространения на стенку таза
T3	Стадия III	Опухоль распространяется на стенку малого таза и/или вовлекает нижнюю треть влагалища и/или является причиной гидронефроза или нефункционирующей почки и/или имеется поражение тазовых и/или парааортальных лимфатических узлов ⁴
T3a	IIIA	Опухоль вовлекает нижнюю треть влагалища, но не распространяется на стенку таза
T3b	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 (T1–T3) (с обозначением индексов г и р) ⁴
	IIIC1	Поражение только тазовых лимфатических узлов
	IIIC2	Поражение парааортальных лимфатических узлов

TNM	FIGO		
	Стадия IV	Опухоль, распространившаяся за пределы таза или прорастающая слизистую оболочку мочевого пузыря или прямой кишки (буллезный отек не позволяет отнести опухоль к стадии IV)	
T4	IVA	Прорастание мочевого пузыря или прямой кишки ⁵	
M1	IVB	Отдаленные метастазы ⁶	
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 ⁷	Метастазы в тазовых лимфатических узлах		
N2 ⁷	Метастазы в парааортальных лимфатических узлах (в сочетании или без метастазов в тазовых лимфатических узлах)		

* В классификации FIGO стадию 0 (Tis) не применяют.

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. Глубина инвазии определяется от базальной мембраны, независимо от того, исходит опухоль из поверхностного эпителия или из железистого. Выявление опухолевых эмболов в кровеносных или лимфатических сосудах не меняет стадию, но должно быть отражено в заключении гистологического исследования, поскольку может повлиять на тактику лечения.

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 Добавление обозначений индексов r (методы визуализации) и p (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.

⁵ Инвазия в слизистую оболочку мочевого пузыря или прямой кишки должна быть подтверждена результатами биопсии.

⁶ 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.

⁷ Суффикс «ti» добавляется при размере метастазов в лимфатических узлах > 0,2 мм, но ≤ 2 мм; суффикс «ta» добавляется при размере метастазов в лимфатических узлах > 2 мм; суффикс «sn» добавляется, если метастаз выявлен при БСЛУ.

Регионарными лимфатическими узлами при РШМ считаются наружные, внутренние, общие подвздошные, параметральные, запираательные, крестцовые и поясничные лимфатические узлы.

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 2. 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 ВПЧ-ассоциированный - Плоскоклеточный рак ВПЧ-не ассоциированный - Плоскоклеточный рак неспецифического типа
ОПУХОЛИ ИЗ ЖЕЛЕЗИСТОГО ЭПИТЕЛИЯ - Аденокарцинома <i>in situ</i> - Аденокарцинома <i>in situ</i> ВПЧ-ассоциированная - Аденокарцинома <i>in situ</i> ВПЧ -не ассоциированная - Аденокарцинома неспецифического типа - Аденокарцинома ВПЧ-ассоциированная - Аденокарцинома ВПЧ-не ассоциированная желудочного типа - Аденокарцинома ВПЧ-не ассоциированная светлоклеточного типа - Аденокарцинома ВПЧ-не ассоциированная мезонефроидного типа - Аденокарцинома ВПЧ-не ассоциированная неспецифического типа - Эндометриоидная аденокарцинома неспецифического типа - Карциносаркома неспецифического типа - Железистоплоскоклеточная 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-нейроэндокринные опухоли - Аденокарцинома смешанная с нейроэндокринной карциномой

2. ДИАГНОСТИКА

- Физикальное обследование включает гинекологический осмотр и ректовагинальное исследование

- Кольпоскопия, биопсия всех подозрительных участков шейки матки, при необходимости — конизация шейки матки
- Клинический анализ крови, биохимический анализ крови (показатели функции печени и почек), коагулограмма, общий анализ мочи, ЭКГ
- Р-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 параметры 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 сцинтиграфия костей скелета (при подозрении на метастатическое поражение костей)
- КТ/МРТ органов брюшной полости (по показаниям)
- КТ органов грудной клетки (по показаниям).

Гистологическое исследование хирургически удаленного опухолевого препарата должно отражать 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.

3. ЛЕЧЕНИЕ

В табл. 3 представлены две классификации типов хирургических вмешательств при РШМ по Piver M.S., Rutledge F. (1974 г.) и Querleu D., Morrow C.P. (2017 г.).

Таблица 3. 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 нижнелатеральной 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 мочеочника (мочеочник 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 мочеочником) 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 не учитывается)

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, поскольку не улучшает результаты лечения.

При обнаружении в краях резекции шейки матки или в соскобе из оставшейся части цервикального канала дисплазии (CIN III) 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 БСЛУ). 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 БСЛУ).

3.2. IA2 стадия (инвазия > 3 мм и ≤ 5 мм, горизонтальное распространение не учитывается)

Стандартным хирургическим доступом является лапаротомия. Проспективное рандомизированное исследование и ряд крупных ретроспективных исследований 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 данных исследований и предупреждены о рисках ухудшения отдаленных онкологических результатов лечения при выполнении расширенной экстирпации матки лапароскопическим доступом.

Показано выполнение модифицированной расширенной экстирпации матки (тип II/B) и тазовой лимфодиссекции (возможна БСЛУ). У молодых пациенток (до 45 лет) возможно сохранить функцию яичников, выполнив их транспозицию.

Молодым пациенткам, желающим сохранить фертильность, независимо от лимфоваскулярной инвазии и при отсутствии метастазов в тазовых лимфатических узлах, может быть предложена расширенная трахелэктомия (тип II/B).

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 БСЛУ). При отсутствии лимфоваскулярной инвазии у пациенток, не желающих сохранять репродуктивную функцию, возможно выполнение ультраконсервативного лечения в объеме экстирпации матки (тип I/A) и тазовой лимфодиссекции (возможна БСЛУ).

При противопоказаниях к хирургическому лечению или по желанию больной может проводиться ЛТ.

3.3. IB и IIA стадии

В зависимости от распространенности опухолевого процесса и размера первичной опухоли при IB и IIA стадиях РШМ возможно хирургическое лечение, ЛТ или химиолучевое лечение.

Применение комбинации хирургического лечения и ЛТ статистически значимо увеличивает частоту осложнений (в 3 раза — по сравнению с операцией и в 2 раза — по сравнению с ЛТ). Поэтому при планировании лечения больных с IB и IIA стадиями РШМ следует избегать комбинации хирургического лечения и ЛТ.

Стандартным хирургическим доступом при IB и IIA стадиях РШМ является лапаротомия. Проспективное рандомизированное исследование и ряд крупных ретроспективных исследований продемонстрировало статистически значимо меньшую общую и безрецидивную выживаемость 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 данных исследований и предупреждены о рисках ухудшения отдаленных

онкологических результатов лечения при выполнении расширенной экстирпации матки лапароскопическим доступом.

При IB (IB1–IB3) и IIA (IIA1–IIA2) стадиях РШМ 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 брыжеечной 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. 5, «Химиотерапия I линии»).

3.3.1. IB1 стадии (инвазия > 5 мм; опухоль ≤ 2 см)

При IB1 стадии РШМ 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.

При необходимости сохранить детородную функцию у больных РШМ IB1 стадии возможно выполнить расширенную трахелэктомию (тип II/V или C1). Органосохраняющее лечение не выполняется при нейроэндокринном РШМ.

Адъювантное лечение проводится в зависимости от наличия факторов риска прогрессирования (см. раздел 3.3.2).

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.

3.3.2. IB2 (опухоль > 2 см и ≤ 4 см) и IIA1 стадии (опухоль ≤ 4 см)

Результаты хирургического лечения и ЛТ/ХЛТ равно эффективны. Комбинация хирургического лечения с ЛТ крайне нежелательна, так как существенно увеличивает частоту осложнений.

При IB2 и IIA1 стадиях рекомендована расширенная экстирпация матки (тип III/C2). У молодых пациенток (до 45 лет) при удалении матки возможно сохранить функцию яичников, выполнив их транспозицию.

При необходимости сохранить детородную функцию у больных РШМ IB2 стадии рекомендуется выполнять расширенную трахелэктомию (тип III/C2). Органосохраняющее лечение не выполняется при нейроэндокринном РШМ.

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 (табл. 4).

Таблица 4. Факторы риска прогрессирования при РШМ

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/м² на протяжении ЛТ). При наличии опухоли в краях резекции влагалища показана адъювантная ХЛТ (сочетанная ЛТ + еженедельное введение цисплатина 40 мг/м² на протяжении дистанционной ЛТ). При метастазах в поясничных лимфоузлах проводится облучение расширенным полем. Согласно данным проспективных и рандомизированных исследований, при выполнении расширенной экстирпации матки (тип III/C2) в случае обнаружения метастазов в тазовых лимфатических узлах и/или поражения параметриев в качестве адъювантного лечения возможно проведение 6 курсов адъювантной ХТ (табл. 5, «Химиотерапия I линии»).

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.

3.3.3. IB3 и IIA2 стадии (опухоль > 4 см)

Комбинация хирургического лечения с ЛТ крайне нежелательна, так как существенно увеличивает частоту осложнений. Поэтому при планировании лечения больных IB3 и IIA2 стадий РШМ следует избегать комбинации хирургического лечения и ЛТ. Возможны несколько вариантов лечения.

- Стандартом лечения больных IB3 и IIA2 стадий РШМ является ХЛТ по радикальной программе: сочетанная ЛТ + еженедельное введение цисплатина в дозе 40 мг/м² (5–6 введений) на протяжении ЛТ. Проведение адъювантной гистерэктомии после ХЛТ не рекомендовано. Проведение неоадъювантной ХТ перед ЛТ или ХЛТ не рекомендовано.
- Вторым возможным вариантом лечения больных IB3 и IIA2 стадий РШМ является неоадъювантная ХТ на основе препаратов платины (табл. 5, «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 IB3 и IIA2 стадий РШМ является расширенная экстирпация матки (тип III/C2). Следует помнить, что выполнение хирургического вмешательства на первом этапе у больных с опухолями более 4 см сопровождается необходимостью адъювантной ЛТ или ХЛТ.

Хирургическое лечение больных IB3 и IIA2 стадий РШМ проводится по тем же принципам, что и при IB2 и IIA1 стадиях РШМ.

- У больных РШМ IB3 и IIA2 стадий стандартным хирургическим доступом является лапаротомия.
- 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. 5, «Химиотерапия I линии»).
- Адъювантное лечение проводится по тем же принципам, что и при IB2 и IIA1 стадиях РШМ (см. раздел 3.3.2).

- Согласно данным проспективных и рандомизированных исследований, после выполнения расширенной экстирпации матки (тип III/C2) в случае выявления метастазов в тазовых лимфатических узлах и/или поражения параметриев по данным планового гистологического исследования в качестве адъювантного лечения возможно проведение адъювантной ХТ (табл. 5, «Химиотерапия I линии»).

Согласно данным проспективных исследований, при необходимости сохранить детородную функцию у больных РШМ IB3 стадии (опухоль > 4 см) ряд авторов допускает возможность выполнения расширенной трахелэктомии (тип III/C2).

3.4. 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 неоадъювантной ХТ перед ХЛТ и адъювантной ХТ после ХЛТ.

Ряд авторов при РШМ IIB стадии допускают возможность хирургического вмешательства в объеме расширенной экстирпации матки (тип III/C2) на первом этапе или после неоадъювантной ХТ (2–3 курса). Это позволяет избежать адъювантной ЛТ у пациенток без факторов высокого риска прогрессирования (см. раздел 3.3.2) по данным послеоперационного гистологического исследования. У молодых пациенток (до 45 лет) при стадии ≤ 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.

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).

3.5. IVB стадия

Рекомендуется системная ХТ (см. раздел 3.7). 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.

3.6. Прогрессирование РШМ

У пациенток с рецидивом в малом тазу (без отдаленных метастазов), которым ранее проводилась ЛТ, возможны следующие варианты лечения:

- экстирпация матки возможна только у больных после ЛТ/ХЛТ по радикальной программе, если размер рецидивной опухоли в шейке матки не превышает 2 см;
- экзентерация малого таза (вопрос об экзентерации малого таза должен решаться до проведения ХТ).
- ХТ, таргетная терапия;
- 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 3.7).

3.7. 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/dMMR в опухоли препаратом выбора является пембролизумаб.

Таблица 5. Рекомендуемые режимы химиотерапии рака шейки матки

Химиолучевая терапия
• цисплатин 40 мг/м ² 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 + карбоплатин AUC 2 в/в еженедельно, 6 введений • 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. • 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 + бевацизумаб² 15 мг/кг 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 + бевацизумаб² 15 мг/кг в/в 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 + бевацизумаб² 15 мг/кг в/в 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. • 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. • этопозид 100 мг/м² в/в в 1–3-й дни + цисплатин 75 мг/м² в/в в 1-й день, каждые 3 нед. (режим предпочтителен для мелкоклеточного РШМ)
Химиотерапия II линии ⁴
• пембролизумаб 200 мг в/в в 1-й день каждые 3 нед. или 400 мг в/в в 1-й день каждые 42 дня (при экспрессии PD-L1 (CPS ≥ 1) или MSI-H/dMMR в опухоли) • митомицин 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/в 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/в 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.

3.8. 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 (адъювантно) 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.

3.8.1. Дистанционная лучевая терапия

При проведении дистанционной ЛТ предпочтительным является использование 3D-конформного облучения или ЛТ с модуляцией интенсивности дозы (IMRT/VMAT), позволяющей минимизировать воздействие 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/VMAT, стереотаксическая ЛТ) не заменяет брахитерапию в рутинной клинической практике лечения больных распространенных форм РШМ. Проведение ЛТ, корректируемой по изображениям (IGRT), рекомендуется как оптимальный вариант IMRT/VMAT 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.

3.8.2. 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 максимального 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 внутриполостной 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 внутриполостная/внутриканевая 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 цисплатина) ± 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 — $< 80\text{--}90$ Гр (EQD2₃)
- D2cc (минимальная доза в 2-х см³) на прямую кишку — $< 65\text{--}75$ Гр (EQD2₃)
- D2cc (минимальная доза в 2-х см³) на сигмовидную кишку — $< 70\text{--}75$ Гр (EQD2₃)
- D2cc (минимальная доза в 2-х см³) на кишечник — $< 70\text{--}75$ Гр (EQD2₃)
- D2cc (минимальная доза в 2-х см³) на влагалище (ректо-вагинальная область) — $< 65\text{--}70$ 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.

3.8.3. 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. Рекомендуется использовать цилиндрический аппликатор. Предписание дозы проводится на глубину 0,5 см от слизистой обычно 5,5 Гр × 2 фракции или 5–6 Гр × 3 фракции. 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 рака на фоне беременности следует помнить, что прерывание беременности не влияет на прогноз заболевания, тогда как отсрочка в лечении может негативно отразиться на исходе заболевания.

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 (без использования контраста). 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.

HSIL на фоне беременности

Диагностика во время беременности: при выявлении HSIL по данным цитологического исследования мазков с шейки матки необходимо исключить инвазивный РШМ с помощью гистологического исследования (биопсия под контролем кольпоскопии, получают 2–5 биоптатов объемом 1–5 мм³).

Ведение во время беременности: при гистологическом подтверждении диагноза HSIL беременность пролонгируют, кольпоскопию и цитологическое исследование мазков с шейки матки проводят в каждом триместре беременности.

Метод родоразрешения: через естественные родовые пути.

Ведение после родов: всем женщинам показан очередной осмотр через 2 месяца после родоразрешения для цитологического мониторинга и планирования конизации шейки матки. В случае персистенции HSIL необходима незамедлительная конизация шейки матки. При регрессе HSIL можно отложить конизацию на 3–4 мес., чтобы избежать осложнений, связанных с повышенной кровоточивостью из неполностью сформированной шейки матки после родов.

Микроинвазивный рак шейки матки на фоне беременности

Единственным показанием к конизации (широкой петлевой эксцизии) шейки матки во время беременности является микроинвазивный РШМ по данным биопсии. Конизация

(широкая петлевая эксцизия) шейки матки позволяет разграничить больных микроинвазивным раком, которых можно наблюдать, и больных, которым показано дальнейшее лечение. Конизация оправдана до 22 недель беременности.

При РШМ IA1 стадии без лимфоваскулярной инвазии (установленной в результате конизации во время беременности) в отсутствие опухоли в крае резекции, больную можно наблюдать до завершения беременности, родоразрешение через естественные родовые пути.

При РШМ IA1 стадии с лимфоваскулярной инвазией (установленной в результате конизации во время беременности) дальнейшая тактика аналогична, как при РШМ IB1.

При РШМ IA2 стадии (установленной в результате конизации во время беременности) дальнейшая тактика аналогична, как при РШМ IB1.

Инвазивный рак шейки матки на фоне беременности

При установлении диагноза инвазивного РШМ в I триместре беременности пациентке, в первую очередь, предлагают радикальное лечение в соответствии со стандартами лечения РШМ вне беременности.

При установлении диагноза РШМ IB1 стадии в I триместре беременности лечение, как правило, начинают сразу по радикальной программе без сохранения беременности. Однако, если женщина настаивает на сохранении беременности, возможно пролонгировать ее до II триместра, когда выполняется тазовая лимфодиссекция (целесообразно до 22 недели беременности). Возможно оценить статус лимфатических узлов с помощью МРТ.

При РШМ IB1 стадии ≤ 2 см, без метастазов в тазовых лимфатических узлах возможно отложить лечение до момента родоразрешения. Радикальное хирургическое лечение (в соответствии с критериями хирургического лечения для РШМ соответствующих стадий, см. выше) выполняют одновременно с операцией кесарево сечение. В случае отсутствия возможности выполнения одномоментной операции радикальное хирургическое лечение выполняют в ближайшие сроки после операции кесарево сечения.

При РШМ IB2 стадии > 2 и ≤ 4 см, без метастазов в тазовых лимфатических рекомендовано проведение неоадъювантной ХТ, которую начинают после I триместра беременности (не ранее 14 недели беременности) и заканчивают за 3 недели до планируемой даты родоразрешения. Радикальное хирургическое лечение (в соответствии с критериями хирургического лечения для РШМ соответствующих стадий, см. выше) выполняют одномоментно с операцией кесарево сечение. В случае отсутствия возможности выполнения одномоментной операции радикальное хирургическое лечение выполняют в ближайшие сроки после операции кесарево сечения.

При РШМ IB3 > 4 см стадии единственным возможным способом сохранения беременности является проведение неоадъювантной ХТ с начала II триместра (не ранее 14 недели беременности). Радикальное хирургическое лечение (в соответствии с критериями хирургического лечения для РШМ соответствующих стадий, см. выше) выполняют

одномоментно с операцией кесарево сечение. В случае отсутствия возможности выполнения одномоментной операции радикальное хирургическое лечение выполняют в ближайшие сроки после операции кесарево сечения.

При РШМ ≥ IIB стадий показана ХЛТ. Если диагноз установлен в I триместре беременности наружное облучение начинают без предварительного прерывания беременности при этом происходит спонтанное прерывание беременности, однако у части пациенток могут потребоваться дополнительные хирургические вмешательства. Если диагноз установлен в сроке беременности, когда плод жизнеспособен, то выполняется кесарево сечение и через 2–3 недели назначается химиолучевая терапия, в индивидуальных случаях возможно рассмотреть вопрос о неоадъювантной химиотерапии на фоне пролонгирования беременности.

В качестве неоадъювантной ХТ рекомендуется применять режимы на основе препаратов платины. Наиболее часто применяется режим цисплатин 75 мг/м² или карбоплатин AUC5 и паклитаксел 175 мг/м² с интервалом 3 недели. ХТ следует закончить за 3 недели до планируемой даты родоразрешения. Родоразрешение выполняется путем кесарева сечения.

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) при исходно повышенном маркере — каждые 3 мес. в течение первых 2-х лет, каждые 6 мес. — в течение 3-го и 4-го года, затем — ежегодно.
- R-графия органов грудной клетки — ежегодно.
- КТ/МРТ — по показаниям.
- ПЭТ КТ — по показаниям.

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-260-275

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, 2022 (том 12). 260–275.

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

TNM	FIGO	Описание
T2b	IIB	Поражение других органов и тканей
T3	III	Поражение органов брюшной полости
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 отдельное диагностическое выскабливание матки;
- УЗИ брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства;
- МРТ малого таза с контрастированием (для оценки глубины инвазии, перехода опухоли на шейку матки, состояния тазовых лимфатических узлов); для оценки глубины инвазии миометрия может использоваться УЗИ, выполняемое квалифицированным специалистом;
- общий и биохимический анализы крови, коагулограмма, общий анализ мочи, ЭКГ;
- Р-графия грудной клетки или КТ органов грудной клетки.

По показаниям выполняют:

- гистероскопию;
- цистоскопию;
- колоноскопию;
- 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;
- МРТ брюшной полости и малого таза с контрастированием при подозрении на поражение паренхиматозных органов;

- 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, 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 высококодифференцированным 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 ГРГ. 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, недифференцированном РТМ и карциносаркоме матки, 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.

Инвазия миометрия	Степень злокачественности	Риск лимфогенных метастазов	Тазовая и поясничная лимфодиссекция
< 1/2	Низкая	Низкий	Нет
< 1/2	Высокая	Промежуточный	Возможна для уточнения стадии
> 1/2	Низкая	Промежуточный	Возможна для уточнения стадии
> 1/2	Высокая	Высокий	Да

В качестве альтернативы лимфодиссекции при промежуточном риске прогрессирования эндометриоидного РТМ I клинической стадии можно определять сторожевые

лимфатические узлы. Исследование считается информативным, если сторожевые лимфатические узлы выявлены в малом тазу с обеих сторон. Если на одной из сторон сторожевой узел не найден, выполняют ипсилатеральную лимфодиссекцию. При гистологическом исследовании сторожевых лимфатических узлов следует применять ультрастадирование. При выявлении метастазов в сторожевых лимфатических узлах выполняют тазовую и поясничную лимфодиссекцию.

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 (2020 г.) представлено в табл. 6.

Таблица 5. Группы риска при РТМ (консенсус ESGO, ESMO, ESTRO, 2020 г.).

Риск	Описание
Низкий	Эндометриоидный РТМ, стадия IA, низкая степень злокачественности (G1 и G2), нет опухолевых эмболов в лимфатических щелях
Промежуточный	Эндометриоидный РТМ, стадия IA, высокая степень злокачественности (G3), нет опухолевых эмболов в лимфатических щелях Эндометриоидный РТМ, стадия IB, низкая степень злокачественности (G1 и G2), нет опухолевых эмболов в лимфатических щелях Неэндометриоидный РТМ, стадия IA, без инвазии миометрия, нет опухолевых эмболов в лимфатических щелях
Промежуточный — высокий	Эндометриоидный РТМ, стадия IB, высокая степень злокачественности (G3), нет опухолевых эмболов в лимфатических щелях Эндометриоидный РТМ, стадия I, опухолевые эмболы в лимфатических щелях Эндометриоидный РТМ, стадия II

Риск	Описание
Высокий	Эндометриоидный РТМ, стадия III–IVA, без остаточной опухоли Неэндометриоидный РТМ, I–IVA стадия, с инвазией миометрия, без остаточной опухоли
Распространенная болезнь	Стадия III–IVA, с остаточной опухолью Стадия IVB

Таблица 6. Адъювантное лечение эндометриоидного РТМ I стадии (консенсус ESGO, ESMO, ESTRO, 2020 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 Стадия IA, опухолевые эмболы в лимфатических щелях, стадия IB, низкая степень злокачественности, опухолевые эмболы в лимфатических щелях) Стадия IB, высокая степень злокачественности	Брахитерапия или наблюдение	Дистанционная ЛТ малого таза — при опухолевых эмболах; брахитерапия — при высокой степени злокачественности (G3)
	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. 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 макрометастазов 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, недифференцированном РТМ и карциносаркоме матки. 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 РТМ целесообразно назначение иммунотерапии. В связи с этим при прогрессировании РТМ целесообразно определять MSI или dMMR в опухолевых клетках. Для этого применяют ИГХ метод, при невозможности — ПЦР.
- При прогрессировании в течение 6 месяцев после окончания адъювантной ХТ целесообразно назначение иммунотерапии или иммунотаргетной терапии в зависимости от наличия MSI.
- При серозном РТМ целесообразно определять экспрессию HER2, поскольку при HER2-положительных опухолях возможно назначение трастузумаба в комбинации с ХТ.
- При дальнейшем прогрессировании показана паллиативная помощь или включение в клинические исследования 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. Адъювантная 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
Адъювантная ХТ (в отсутствие остаточной опухоли)	1. паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день и карбоплатин AUC 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.

Показания	Режим
Лекарственное лечение 1-й линии (при наличии остаточной опухоли или при прогрессировании)	1. паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день и карбоплатин AUC 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. доксорубицин 50–60 мг/м² в/в в 1-й день и карбоплатин AUC 5–6 в/в кап. в 1 день каждые 3 нед. 4. доксорубицин 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 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)¹ 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 в 1–5-й дни каждые 3 нед. при поддержке Г-КСФ (возможно применение при карциносаркомах матки)¹ 8. паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день, карбоплатин AUC 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 HER2-позитивным серозным раком эндометрия)
ГТ (рецидив высокодифференцированной эндометриоидной аденокарциномы при малых объемах опухоли и индолентном течении)	1. медроксипрогестерона ацетат 500 мг/сут. внутрь 2. мегестрола ацетат 160 мг/сут. внутрь 3. тамоксифен 20 мг внутрь 1 раз в сутки 4. летрозол 2,5 мг/сут. внутрь 5. анастрозол 1 мг/сут. внутрь 6. эксеместан 25 мг/сут. внутрь
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 ленватиниб 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 в 1–3-й дни)¹ 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-й, 8-й и 15-й дни каждые 3 нед. 8. оксалиплатин 130 мг/м² в/в каждые 3 нед. 9. пегилированный липосомальный доксорубицин 40–50 мг/м² в/в каждые 4 нед. 10. доксорубицин 50 мг/м² в/в каждые 3 нед. 11. доцетаксел 75 мг/м² в/в каждые 3 нед. 12. бевацизумаб 7,5 или 15 мг/кг в/в каждые 3 нед. 13. гемцитабин 800 мг/м² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед.

¹ Месна применяется в суточной дозе, составляющей 100% от дозы ифосфамида. Дозу делят на 3 введения в течение дня: непосредственно перед введением ифосфамида, через 4 и 8 часов после начала его инфузии.

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. Адъювантная 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 гормоноопозитивной лейомиосаркоме матки возможно назначение ГТ. При диссеминированной лейомиосаркоме матки системное лечение начинают с ХТ, а затем переходят к ГТ. При диссеминированной эндометриальной 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
Адъювантная ХТ (6 циклов)	1. доксорубин 60–75 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед.¹ 2. гемцитабин 900 мг/м² в/в 90-минутная инфузия в 1-й и 8-й дни и доцетаксел 100 мг/м² 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)	1. доксорубин 30 мг/м² в/в в 1–3-й дни каждые 3 нед. или 60–75 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед.¹ 2. доксорубин 60 мг/м², дакарбазин 750 мг/м², растворенный вместе с доксорубицином, в/в 96-часовая инфузия каждые 3 нед.⁴ 3. доксорубин 90 мг/м², дакарбазин 900 мг/м², растворенный вместе с доксорубицином, в/в 96-часовая инфузия каждые 4 нед. (+ Г-КСФ п/к в 5–13-й дни или до восстановления уровня нейтрофилов)^{2,5} 4. доксорубин 75 мг/м² в/в 72-часовая инфузия и ифосфамид 2500 мг/м²/сут. в/в 3-часовая инфузия в 1–4-й дни (+ месна 100% от дозы ифосфамида в/в в 1–4-й дни) 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)^{2,6} 5. гемцитабин 900 мг/м² в/в 90-минутная инфузия в 1-й и 8-й дни и доцетаксел 100 мг/м² 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}

Показания	Режим
Лекарственное лечение 2-й линии	1. дакарбазин 1200 мг/м² в/в каждые 3 нед. (всего 8 курсов) 2. гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1-й, 8-й и 15-й дни каждые 4 нед. 3. эпирубицин 75 мг/м² в/в каждые 3 нед. 4. ифосфамид 1500 мг/м² в/в в 1–5-й дни (+ месна из расчета 100% от дозы ифосфамида в/в в 1–5-й дни) каждые 4 нед.⁶ 5. пазопаниб 800 мг/сут. внутрь⁷ 6. трабектедин 1,5 мг/м² в/в в 24-часовая инфузия каждые 3 нед. (для назначения при лейомиосаркоме матки ранее должны применяться антрациклины и ифосфамид) 7. эрибулин 1,4 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед.⁷ 8. винорелбин 30 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед. 9. доцетаксел 75 мг/м² в/в каждые 3 нед.

¹ Возможна при ECOG-2.

² Можно использовать пролонгированные формы Г-КСФ.

³ Для пациенток, уже получавших ХТ, проводится редукция доз 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 Месна применяется в суточной дозе, составляющей 100% от дозы ифосфамида. Дозу делят на 3 введения в течение дня: непосредственно перед введением ифосфамида, через 4 и 8 часов после начала его инфузии.

⁷ 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 медроксипрогестерона ацетат 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 IMRT/VMAT с предварительной КТ или МРТ-топометрией. Учитываются все принципы конформной ЛТ при планировании объема облучения на область малого таза и зоны 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 случае инвазии опухоли в шейку матки и/или поражения тазовых лимфатических узлов). 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. Объем СТВ должен быть скорректирован индивидуально при положительном крае резекции влагалища, поражении брюшины или при метастазах во влагалище.
- 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 (СТВ) и должен быть полностью включен в планируемый объем лечения (РТV). Лечение с комфортно наполненным мочевым пузырем уменьшает лучевую нагрузку на кишечник и мочевой пузырь. Предпочтительно проведение повторной объемной визуализации с помощью конусно-лучевой КТ, которая позволяет использовать меньшие границы СТВ-РТV, что снижает токсичность для нормальных тканей.
- Предписанные дозы дистанционной ЛТ — суммарная доза 45,0–50,4 Гр в режиме фракционирования 1,8–2,0 Гр 5 раз в неделю (фракционирование, принятое в клинике). При наличии остаточной опухоли в области тазовых лимфатических узлов или в параметрии применяется послеоперационная конформная ЛТ с использованием интегрированного или последовательного стереотаксического буста до суммарных доз 55–60 Гр (EQD2) при микроскопической остаточной опухоли или до 66 Гр (EQD2) при макроскопической остаточной опухоли.
- 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 послеоперационной 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 3 фракции по 7 Гр 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 небольшом объеме опухоли и невозможности проведения радикальной лучевой терапии может применяться режим гипофракционирования.
- 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. в 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: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-276-286

Цитирование: Ульрих Е.А., Тюляндина А.С., Проценко С.А., Урманчеева А.Ф. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных трофобластических опухолей. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 276–286.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКИХ ОПУХОЛЕЙ

Авторы: Ульрих Е.А., Тюляндина А.С., Проценко С.А., Урманчеева А.Ф.

Ключевые слова: хориокарцинома, трофобластическая болезнь, трофобластическая неоплазия, опухоль плацентарного ложа, эпителиоидная трофобластическая опухоль, инвазивный пузырный занос

Трофобластическая болезнь (ТБ) представлена спектром расстройств, связанных с беременностью, которые включают доброкачественные/предраковые заболевания (полный и частичный пузырный занос, атипический узел плацентарного ложа), а также злокачественные процессы, такие как инвазивный пузырный занос, хориокарцинома, трофобластическая опухоль плацентарного ложа и эпителиоидная трофобластическая опухоль (табл. 1). Трофобластическая неоплазия — термин, используемый для злокачественных и резистентных опухолей.

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Морфологическая классификация и принципы стадирования трофобластической болезни представлены в табл. 1 и 2, классификация факторов риска резистентности — в табл. 3.

Таблица 1. Международная морфологическая классификация трофобластической болезни (IARC, 5-е издание, Лион, 2020 г.).

Источник	Гистологический тип	Морфологический код ¹	МКБ-10
Ворсины хориона	Полный пузырный занос	9100/0	О 01
	Частичный пузырный занос	9103/0	О 01
	Инвазивный/метастатический пузырный занос	9100/1	Д 39
	Атипический ворсинчатый хорион	—	—

Источник	Гистологический тип	Морфологический код ¹	МКБ-10
Промежуточный трофобласт	Хориокарцинома	9100/3	С 58
	Трофобластическая опухоль плацентарного ложа	9104/1	Д 39
	Гиперэргическая реакция плацентарного ложа	–	–
	Эпителиоидная трофобластическая опухоль	9105/3	С 58
	Узел плацентарного ложа/атипический узел плацентарного ложа	–	–
	Смешанные трофобластические опухоли	–	–

¹ Морфологический код: цифра под дробью «/» означает: 0—доброкачественная (опухоль), 1—пограничная (опухоль), 3—злокачественная (опухоль).

Таблица 2. Стадии трофобластической болезни в соответствии с классификацией FIGO, 2020 г. (аналогичны классификации FIGO 2000 г. для трофобластической болезни).

Стадия	Локализация опухоли
I	Локализуется в пределах матки
II	Распространяется за пределы матки, но ограничена половыми органами (придатки, широкая связка матки, влагалище)
III	Метастазы в легких в сочетании или без поражения половых органов
IV	Метастазы другой локализации

Таблица 3. Группы риска развития резистентности к лекарственной терапии при трофобластической болезни (прогностические критерии FIGO, 2020 г., аналогичны классификации FIGO 2000 г. для трофобластической болезни).

Параметр/количество баллов	0	1	2	4
Возраст	< 40 лет	≥ 40 лет	–	–
Предшествовавшая беременность	Пузырный занос	Аборт	Доношенная беременность	–
Интервал между окончанием последней беременности и началом ХТ	< 4 мес.	4–6 мес.	7–12 мес.	> 12 мес.
Уровень β-ХГЧ в крови до начала ХТ, мМЕ/мл	< 1000	< 10 000	< 100 000	> 100 000
Размер опухоли, см	< 3	3–5	> 5	–
Локализация метастазов	Легкие	Селезенка, почки	ЖКТ, печень	Головной мозг
Количество метастазов	–	1–4	5–8	> 8
Предшествующая неэффективная ХТ (количество препаратов)	–	–	1	≥ 2

Сумма баллов ≤ 6 соответствует низкому риску развития резистентности опухоли к лекарственной терапии, сумма баллов ≥ 7 соответствует высокому риску развития резистентности опухоли к лекарственной терапии.

2. ДИАГНОСТИКА

2.1. Клинические проявления

Пузырный занос не является злокачественной опухолью, однако, в 1–15% случаев возможна его малигнизация (табл. 4), опухоль характеризуется кровянистыми выделениями из половых путей, болями внизу живота, токсикозом и несоответствием размеров матки предполагаемому сроку беременности.

Таблица 4. Критерии высокого риска развития трофобластической неоплазии после пузырного заноса.

Критерии	Пузырный занос высокого риска
Возраст	<19 лет либо >40 лет
Уровень β -ХГЧ перед эвакуацией пузырного заноса	>100,000 мМЕ/мл
Количество беременностей	≥ 4
Размеры матки	Больше, чем предполагаемый срок гестации (>4–6 нед., размер >6 см)
Текалютеиновые кисты яичников	Билатеральные, ≥ 6 см
Другие	Осложнения во время беременности (гипертиреозидизм, токсикоз, преэклампсия, дыхательная недостаточность и т. п.). Рецидивирующие пузырные заносы в анамнезе. Плохая приверженность к последующему наблюдению.

Основной симптом хориокарциномы — маточные кровотечения во время беременности или после ее окончания.

Клиническая манифестация метастазов зависит от их локализации (легкие, головной мозг, печень): кровохарканье, острая неврологическая симптоматика и др.

- Любая женщина с продолжающимися маточными кровотечениями после беременности (роды/аборт) относится к группе риска наличия трофобластической болезни.
- При маточных кровотечениях, продолжающихся в течение более чем 8 нед. после беременности (роды/аборт) должен быть выполнен тест на наличие β -ХГЧ в моче.

2.2. Обследование

Диагностика включает следующие обследования:

- для установления диагноза гистологическая верификация не является обязательной, достаточными являются клиническая картина и уровень/динамика β -ХГЧ;

- гинекологический анамнез с подробным выяснением особенностей предшествовавшей беременности;
- гинекологический осмотр;
- УЗИ/МРТ органов малого таза с в/в контрастированием, УЗИ/КТ органов брюшной полости с в/в контрастированием;
- определение уровня β -ХГЧ в крови (в табл. 5 представлены показатели β -ХГЧ вне беременности и при нормально протекающей беременности);
- рентгенография/КТ легких;
- при наличии метастазов в легких — МРТ головного мозга с в/в контрастированием;
- при подозрении на пузырный занос — эвакуация пузырного заноса с гистологическим исследованием удаленных тканей и дальнейшим мониторингом уровня β -ХГЧ и инволюции матки;
- периодичность мониторинга β -ХГЧ после эвакуации пузырного заноса:
 - при частичном пузырном заносе — 1 раз в нед. до нормализации, далее — контроль через 1 мес.;
 - при полном пузырном заносе — 1 раз в нед. до нормализации (см. пункт 2.3), далее — ежемесячно в течение 6 мес.;
- общий анализ крови;
- биохимический анализ крови;
- коагулограмма;
- общий анализ мочи.

Таблица 5. Значения β -ХГЧ в отсутствие беременности и в различные сроки беременности в норме.

Сроки беременности, акушерские недели	Показатель β -ХГЧ, мМЕ/мл
Небеременные женщины	0–5
Результат сомнительный	5–25
• Беременность 3–4 неделя	25–156
• Беременность 4–5 неделя	101–4870
• Беременность 5–6 неделя	1110–31500
• Беременность 6–7 неделя	2560–82300
• Беременность 7–8 неделя	23100–151000
• Беременность 8–9 неделя	27300–233000
• Беременность 9–13 неделя	20900–291000
• Беременность 13–18 неделя	6140–103000
• Беременность 18–23 неделя	4720–80100
• Беременность 23–41 неделя	2700–78100

2.3. Критерии диагноза, необходимые для инициации лечения (достаточно одного из признаков)

- Плато уровня β -ХГЧ в 4 последовательных пробах в течение 3 нед. после эвакуации пузырного заноса (1-й, 7-й, 14-й, 21-й дни);
- увеличение на 10% и более уровня β -ХГЧ в 3 пробах в течение 2 нед. (1-й, 7-й, 14-й дни) после эвакуации пузырного заноса;
- персистенция β -ХГЧ в течение более 6 мес. после эвакуации полного пузырного заноса;
- повышенный уровень β -ХГЧ и наличие отдаленных метастазов (в легких и/или печени и/или головном мозге) при выявленной связи с предшествующей беременностью;
- гистологически верифицированная хориокарцинома.

3. ЛЕЧЕНИЕ

Основным методом лечения гестационной трофобластической неоплазии является противоопухолевая лекарственная терапия, позволяющая достичь выздоровления у большинства больных с сохранением репродуктивной функции. Лечение должно быть начато в кратчайшие сроки и проводиться в специализированных отделениях, имеющих опыт лечения таких больных. Кровотечение из опухоли не является противопоказанием к началу ХТ, которую необходимо проводить одновременно с интенсивной гемостатической терапией.

3.1. Пузырный занос

- Вакуум-аспирация пузырного заноса, при необходимости — острый кюретаж полости матки и цервикального канала с обязательным исследованием биопсийного (операционного) материала матки. Пациенткам с резус-отрицательным фактором необходимо ввести антирезус-иммуноглобулин. ХТ после эвакуации пузырного заноса в рутинной практике не проводится.
- Хирургическое лечение (гистерэктомия с сальпингэктомией может рассматриваться как начальное лечение только у пациенток, не желающих сохранять фертильность).
- Мониторинг β -ХГЧ после эвакуации пузырного заноса:
 - при частичном пузырном заносе — 1 раз в нед. до нормализации, далее — контроль через 1 мес.;
 - при полном пузырном заносе — 1 раз в нед. до нормализации, далее — ежемесячно в течение 6 мес.

3.2. Инвазивный пузырный занос и хориокарцинома

- Данные опухоли высоко чувствительны к ХТ. Лекарственная терапия (в сочетании с хирургическим вмешательством или без него) эффективна в 90–100% случаях трофобластической неоплазии низкого риска и в 80–90% случаях высокого рис-

ка. Для определения прогноза и тактики лечения необходимо классифицировать опухоль по стадии и группе риска развития резистентности (табл. 2, 3). Лечение следует проводить в специализированной клинике, располагающей современными возможностями диагностики и опытом успешного лечения этой категории больных. Тактика лечения должна быть определена на мультидисциплинарном консилиуме;

- при опухолях низкого риска развития резистентности (<6 баллов) рекомендуется монокимиотерапия (табл. 6);
- при опухолях высокого риска развития резистентности (≥ 7 баллов) — ХТ по схеме ЕМА-СО (табл. 6);
- при опухолях ультравысокого риска развития резистентности (≥ 13 баллов) возможно использование схемы ЕМА-СО, однако предпочтительнее схема ЕР/ЕМА. Для профилактики неконтролируемого лизиса опухоли и кровотечения, особенно при метастазах в головном мозге, а также в случае неудовлетворительного общего состояния пациентки (ECOG ≥ 3 баллов), целесообразно начинать индукционную ХТ с использования редуцированного режима: эпопозид 100 мг/м² в/в и цисплатин 20 мг/м² в/в в 1-й и 2-й дни, 1–3 курса еженедельно под контролем β -ХГЧ до начала стандартной ХТ;
- у пациентов с метастазами в головном мозге увеличение дозы метотрексата в режимах ЕР/ЕМА и ЕМА-СО до 1000 мг/м² улучшает проникновение через гематоэнцефалический барьер; необходимо увеличить длительность инфузии с 12 до 24 часов и дополнительно использовать кальция фолинат 15 мг внутрь каждые 6 часов, 12 доз, начиная через 32 часа после начала инфузии метотрексата;
- при метастазах в головном мозге возможно стереотаксическое облучение или облучение гамма-ножом, а также ЛТ всего головного мозга в СОД 30 Гр суточными фракциями по 2 Гр одновременно с ХТ;
- самостоятельное хирургическое лечение (гистерэктомия с сальпингэктимией) при неметастатической форме может рассматриваться только у пациенток, не желающих сохранять фертильность;
- лекарственное лечение рекомендуется проводить до нормализации β -ХГЧ с последующими 2–3 консолидирующими курсами;
- требуется строгое соблюдение сроков начала очередного курса ХТ;
- мониторинг после лечения включает анализ β -ХГЧ ежемесячно в течение 12 мес.;
- в течение 12 мес. после лечения рекомендуется контрацепция, предпочтительны гормональные оральные контрацептивы.

Таблица 6. Режимы химиотерапии 1-й линии трофобластических опухолей.

Группа риска	Режим химиотерапии
Низкий риск	• метотрексат 1 мг/кг в/м в 1-й, 3-й, 5-й, 7-й дни+кальция фолинат 0,1 мг/кг в/м во 2-й, 4-й, 6-й, 8-й дни, через 30 ч после введения метотрексата; повторение курсов каждые 2 недели (с 15-го дня, считая от 1-го дня предыдущего курса)¹. • дактиномицин 0,5 мг в/в струйно в 1–5-й дни (с противорвотной терапией); повторение курсов каждые 2 недели, (с 15-го дня, считая от 1-го дня предыдущего курса)

Группа риска	Режим химиотерапии
Высокий риск	ЕМА-СО • этопозид 100 мг/м² в/в кап. в 1-й и 2-й дни • дактиномицин 500 мкг в/в в 1-й и 2-й дни • метотрексат^{2,3} 300 мг/м² в/в кап. 12-часовая инфузия (либо 100 мг/м² в/в струйно с последующей 12-часовой инфузией в дозе 200 мг/м²) в 1-й день – кальция фолинат 15 мг в/м через 24 часа после введения метотрексата, затем — каждые 12 ч (всего 4 дозы) • циклофосфамид 600 мг/м² в/в кап. в 8-й день • винкристин 0,8 мг/м² (максимально до 2 мг) в/в струйно в 8-й день – Г-КСФ (короткого действия) 5 мкг/кг п/к в течение 3–4 дней в неделю, т. е. на 4-й, 5-й, 6-й, (7-й) дни и на 10-й, 11-й, 12-й, (13-й) дни каждого курса ЕМА-СО Повторение курсов с 15-го дня, считая от 1-го дня предыдущего курса
Ультравысокий риск ^{4,5}	ЕМА-ЕР • этопозид 100 мг/м² в/в кап. в 1-й день • метотрексат^{2,3} 300 мг/м² в/в кап. 12-часовая инфузия (либо 100 мг/м² в/в струйно с последующей 12-часовой инфузией в дозе 200 мг/м²) в 1-й день – кальция фолинат 15 мг в/м через 24 ч после введения метотрексата, затем — каждые 12 ч (всего 4 дозы) • дактиномицин 500 мкг в/в в 1-й день • этопозид 100–150 мг/м² в/в кап. в 8-й день • цисплатин 60–75 мг/м² в/в кап. в 8-й день – Г-КСФ (короткого действия) 5 мкг/кг п/к в 9–14-й дни Повторение курсов с 15-го дня, считая от 1-го дня предыдущего курса ЕР-ЕМА • этопозид 100–150 мг/м² в/в кап. в 1-й день • цисплатин 60–75 мг/м² в/в кап. в 1-й день • этопозид 100 мг/м² в/в кап. в 8-й день • метотрексат^{2,3} 300 мг/м² в/в кап. 12-часовая инфузия (либо 100 мг/м² в/в струйно с последующей 12-часовой инфузией в дозе 200 мг/м²) 8 день – кальция фолинат 15 мг в/м через 24 ч после введения метотрексата, затем — каждые 12 ч (всего 4 дозы). • дактиномицин 500 мкг в/в в 8-й день – Г-КСФ (короткого действия) 5 мкг/кг п/к с 3-го по 6-й и с 10-го по 13-й дни Повторение курсов с 15-го дня, считая от 1-го дня предыдущего курса

¹ Чаринг-Кросский протокол, используемый в ряде экспертных клиник: метотрексат 50 мг в/м в 1-й, 3-й, 5-й, 7-й дни, кальция фолинат 15 мг внутрь во 2-й, 4-й, 6-й, 8-й дни через 24 часов после введения метотрексата. Повторение курсов с 15-го дня, считая от 1-го дня предыдущего курса.

² Длительность инфузии метотрексата не должна превышать 12 часов в силу меньшей эффективности более длительной инфузии.

³ При метастазах в головном мозге рекомендуется увеличить дозу метотрексата до 1000 мг/м², увеличить продолжительность инфузии с 12 до 24 часов, дополнительно использовать кальция фолинат 15 мг внутрь каждые 6 часов, всего 12 доз, начиная через 32 часа после начала инфузии метотрексата.

⁴ Возможно использование режима ЕМА-СО, однако, предпочтительнее режимы ЕМА-ЕР либо ЕР-ЕМА.

⁵ Для профилактики неконтролируемого лизиса опухоли и кровотечения, особенно при метастазах в головном мозге, целесообразно начинать лечение с режима «щадящей» индукции (этопозид 100 мг/м² в/в кап. и цисплатин 20 мг/м² в/в кап. в 1-й и 2-й дни, повторение курсов еженедельно в течение 1–3 недель до начала стандартной ХТ). У пациентов с метастазами в головном мозге увеличение дозы метотрексата до 1000 мг/м² улучшает проникновение через гематоэнцефалический барьер.

При метастазах в головном мозге возможно стереотаксическое облучение или облучение гамма-ножом, либо ЛТ всего головного мозга в СОД 30 Гр суточными фракциями по 2 Гр одновременно с ХТ. Решение вопроса о ЛТ должно приниматься на консилиуме с участием специалистов, имеющих опыт лечения таких больных.

3.3. Опухоль плацентарного ложа и эпителиоидная трофобластическая опухоль

- Эти опухоли менее чувствительны к ХТ, имеют более высокую вероятность развития резистентности. Первым этапом рекомендуется хирургическое лечение (гистерэктомия с биопсией тазовых л/у, удаление потенциально операбельных метастатических очагов);
- для I стадии болезни после выполнения гистерэктомии возможно наблюдение при четком мониторинге с помощью определения β -ХГЧ или КТ/МРТ (при неинформативности β -ХГЧ) при соблюдении всех следующих условий:
 - интервал от последней беременности менее 2 лет;
 - поверхностная инвазия;
 - отсутствие некротической ткани в опухоли;
 - количество митозов менее 5/10;
- во всех остальных случаях показано проведение системной лекарственной терапии с назначением адъювантной ХТ или ХТ 1-й линии при метастатических формах заболевания [ХТ с включением препаратов платины (ЕМА/ЕР, ЕР/ЕМА) либо другие режимы (ТР/ТЕ, ВЕР, VIP, ICE)].

3.4. Лечение резистентных форм

Резистентность опухоли к ХТ 1-й линии возможна в 5% случаев трофобластической болезни низкого риска и в 30–40% трофобластической неоплазии высокого риска.

Признаками резистентности являются:

- отсутствие снижения β -ХГЧ (плато) или снижение уровня β -ХГЧ менее чем на 10% в трех последовательных анализах крови, сданных в течение 10 дней;
- увеличение уровня β -ХГЧ во время или после окончания ХТ (в ближайшие 6 мес.) в трех последовательных анализах крови, сданных в течение 10 дней.

Необходимо повторное полное клиничико-инструментальное обследование с перерасчетом группы риска по FIGO (в соответствии с новой суммой баллов, табл. 3), лекарственное/комбинированное лечение (табл. 7).

Таблица 7. Лечение резистентных форм трофобластических опухолей.

Группа риска	Режим химиотерапии
Низкий риск ¹	• дактиномицин² 500 мкг в/в струйно в 1–5-й дни (с противорвотной терапией); повторение курсов с 15-го дня, считая от 1-го дня предыдущего курса. • ЕМА-СО³ (см. табл. 6)
Высокий риск ¹	• ЕМА-ЕР (см. табл. 6) • ЕР-ЕМА (см. табл. 6) • ТР/ТЕ (чередование режимов с повторением курсов с 15-го дня, считая от первого дня предыдущего курса): – ТР: • паклитаксел 135 мг/м² в/в в 1-й день • цисплатин 60–75 мг/м² в/в в 1-й день – ТЕ: • паклитаксел 135 мг/м² в/в в 1-й день • этопозид 150 мг/м² в/в в 1-й день - Г-КСФ (пролонгированного действия) 6 мг п/к во 2-й и в 16-й дни • ВЕР: – блеомицин 30 мг в/в в 1-й, 3-й, 5-й дни или в 1-й, 8-й, 15-й дни – этопозид 100 мг/м² в/в в 1–5-й дни – цисплатин 20 мг/м² в/в в 1–5-й дни - Г-КСФ⁴ (пролонгированного действия) 6 мг в 8-й день или - Г-КСФ⁴ (короткого действия) 5 мкг/кг п/к в 6–14-й дни - Повторение курсов каждые 3 нед., считая от первого дня предыдущего курса • VIP – этопозид 75 мг/м² в/в в 1–5-й дни – ифосфамид 1200 мг/м² в/в в 1–5-й дни • месна 100% от дозы ифосфамида в/в болюсно за 15 мин. до введения ифосфамида, затем — через 4 и 8 часов после введения ифосфамида в 1–5-й дни – цисплатин 20 мг/м² в/в в 1–5-й дни - Г-КСФ (пролонгированного действия) 6 мг в 8-й день или - Г-КСФ (короткого действия) 5 мкг/кг п/к в 6–14-й дни - Повторение курсов каждые 3 нед., считая от первого дня предыдущего курса • ICE: – ифосфамид 1200 мг/м² в/в в 1–3-й дни • месна 100% от дозы ифосфамида в/в болюсно за 15 мин. до введения ифосфамида, затем — через 4 и 8 часов после введения ифосфамида в 1–3-й дни – карбоплатин АUC4 в/в в 1-й день – этопозид 75 мг/м² в/в в 1–3-й дни - Г-КСФ (пролонгированного действия) 6 мг п/к в 4-й день или - Г-КСФ (короткого действия) 5 мкг/кг п/к в 6–14-й дни - Повторение курсов каждые 3 нед., считая от первого дня предыдущего курса • TIP: – паклитаксел 250 мг/м² в/в в 1-й день – ифосфамид 1500 мг/м² в/в во 2–5-й дни • месна 100% от дозы ифосфамида в/в болюсно за 15 мин. до введения ифосфамида, затем — через 4 и 8 часов после введения ифосфамида во 2–5-й дни – цисплатин 25 мг/м² в/в во 2–5-й дни - Повторение курсов каждые 3 нед., считая от первого дня предыдущего курса • Дополнительные режимы:⁵ – авелумаб 800 мг в/в каждые 2 нед. – пембролизумаб 200 мг в/в каждые 3 нед. или 400 мг в/в каждые 6 нед. – ниволумаб 240 мг в/в каждые 2 нед. или 480 мг в/в каждые 4 нед.

¹ Хирургическое лечение (гистерэктомия с сальпингэктомией или повторное выскабливание полости матки) в дополнение к лекарственному лечению могут быть рассмотрены, если заболевание локализовано только в матке. Гистерэктомия предпочтительнее, когда сохранение фертильности не требуется. Сохранение яичников целесообразно даже при наличии текалютеиновых кист.

² Хороший ответ на первоначальную терапию, но с последующим выходом на плато уровня β -ХГЧ (<300 МЕ/мл).

³ Хороший ответ на первоначальную терапию, но с последующим быстрым повышением уровня β -ХГЧ (≥ 300 МЕ/мл) либо отсутствие ответа на первоначальную терапию.

⁴ По показаниям.

⁵ Лекарственные препараты, продемонстрировавшие в ряде исследований эффективность в лечении резистентных форм.

3.5. Трофобластическая болезнь на фоне развивающейся беременности

Трофобластическая болезнь на фоне успешно развивающейся беременности — крайне редкое состояние и встречается с частотой 1 случай на 22–100 тыс. беременностей; наблюдается при бихориальных беременностях (на фоне замещения пузырным заносом одного из плодов), крайне редко — при монохориальных беременностях (в случае интраплацентарной хориокарциномы). Существует возможность пролонгирования таких беременностей.

Диагностика

- гистологической верификации не требуется;
- УЗИ малого таза, брюшной полости;
- МРТ малого таза, брюшной полости без контрастирования;
- оценка уровня β -ХГЧ в динамике;
- рентгенография легких с экранированием области матки или МРТ легких;
- пренатальное инвазивное тестирование кариотипа плода в случае сомнения, является ли беременность полным пузырным заносом с сосуществующим нормальным близнецом или возможной одноплодной беременностью при частичном пузырном заносом;
- пренатальное инвазивное тестирование кариотипа плода при монохориальной беременности в случаях подозрения на интраплацентарную хориокарциному;
- оценка функции щитовидной железы;
- оценка акушерских рисков.

Необходимо совместное принятие решения о пролонгировании/прерывании беременности междисциплинарным консилиумом с участием онколога, акушера-гинеколога, неонатолога. В случае пролонгирования беременности существует риск преждевременных родов, замершей беременности, кровотечения, перинатальных осложнений.

Ведение пациентки осуществляется акушером-гинекологом, онкологом. Наблюдение и родоразрешение должны осуществляться в специализированном перинатальном центре, имеющем опыт ведения таких пациенток.

В случае пролонгирования беременности после родов обязательно гистологическое исследование опухоли, мониторинг уровня β -ХГЧ, мониторинг инволюции матки, КТ грудной, брюшной полости.

3.6. Лечение пациенток с остаточной опухолью

В составе комбинированного лечения резистентных опухолей рассматривается в том числе хирургический метод лечения (гистеротомия, гистерэктомия, метастазэктомия).

Остаточные «опухолевые узлы» после завершения лечения и нормализации уровня β -ХГЧ не всегда требуют хирургического удаления, возможно их динамическое наблюдение. Нормальный уровень β -ХГЧ даже при наличии визуализируемой «остаточной опухоли» в матке или других локализаций свидетельствует о ремиссии и дополнительного лечения не требует.

Повышение уровня β -ХГЧ (в 3 последовательных исследованиях в течение 14 дней) в период ремиссии у больных с «остаточной опухолью» свидетельствует о неизлеченности (резистентности) опухоли. Если после тщательного обследования «остаточная опухоль» является единственной локализацией, следует рассмотреть вопрос о хирургическом лечении.

3.7. Наблюдение

Необходим тщательный мониторинг за больными трофобластическими новообразованиями:

- после удаления частичного пузырного заноса наблюдение завершается после двух отрицательных результатов β -ХГЧ, полученных с интервалом 4 нед. (получение отрицательного результата, далее — контроль через 4 нед., при отрицательном β -ХГЧ наблюдение завершается);
- после удаления полного пузырного заноса и нормализации уровня β -ХГЧ в течение 56 дней наблюдение следует продолжать еще 6 мес. от момента удаления пузырного заноса (с ежемесячным определением β -ХГЧ);
- после удаления полного пузырного заноса в отсутствие нормализации β -ХГЧ в течение 56 дней следует продолжать наблюдение до его нормализации и далее в течение еще 6 мес. от момента нормализации β -ХГЧ (с ежемесячным определением β -ХГЧ);
- после окончания лечения по поводу злокачественной трофобластической болезни рекомендуется ежемесячное определение β -ХГЧ в течение года;
- контрацепция после окончания лечения злокачественной трофобластической болезни рекомендуется в течение 1 года, предпочтение отдается гормональным контрацептивам.

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-287-306

Цитирование: Строяковский Д.Л., Абдулоева Н.Х., 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, 2022 (том 12). 287–306.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

Коллектив авторов: Строяковский Д.Л., Абдулоева Н.Х., Демидов Л.В., Жукова Н.В., Новик А.В., Орлова К.В., Проценко С.А., Самойленко И.В., 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.

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	

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.

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 микросателлитных 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 микросателлитных метастазов	
• N1a	Один пораженный клинически не определяемый регионарный лимфоузел (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	IB
T2b	N0	M0	IIA
T3a	N0	M0	

T3b	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	
T4b	N0	M0	IIC
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
Тлюбая, 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;
- R-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 мм²) 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).

Пациентам с меланомой кожи IIB и IIC стадии в адъювантном режиме рекомендовано применение анти-PD1 терапия препаратом пембролизумаб суммарно до 12 месяцев. В случае недоступности анти-PD1 терапии — возможно назначение ИФН. (Таблица 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 анти PD1 препаратами и ИФН-α в адъювантной терапии меланомы кожи¹ IIB/IIC стадии.

Стадия	Наличие мутации в гене BRAF V600	Рекомендуемый объем лечения	Объем лечения (при недоступности рекомендуемого)
IIB, IIC	BRAFV600 wt/BRAF V600 mut	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.

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 методик 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.

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/кх3 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 иммунотерапия «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 иммунотерапия (анти-PD1 + анти-CTLA-4)	
• 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.
• Пембролизумаб 200 мг в/в капельно + ипилиумаб 1 мг/кг в/в капельно 1 раз в в 21 день (суммарно 4 введения) - затем • 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.
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-CTLA-4	
• 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, прогалиниаком прекращают при наступлении одного из следующих событий:

- доказанное прогрессирование заболевания (исключить явления псевдопрогрессии);
- развитие тяжёлых нежелательных явлений (в том числе иммуноопосредованных, т. е., связанных с применением препарата);
- достижение полной регрессии опухоли, подтверждённой 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 ипилиумаба 1 мг/кг и ниволумаба 3 мг/кг по сравнению с дозировками ипилиумаба 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» допустимо 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	

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 кобиметинибом 60 мг (три таблетки по 20 мг) перорально 1 раз в сутки с 1 по 21 день с последующим приемом вемурафениба 720 мг (три таблетки по 240 мг) перорально два раза в сутки с 22 по 28 дни. Период тройной комбинации (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 кобиметиниба) 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

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни введения	Длительность цикла, дни, режим
	траметиниб	2 мг 1 раз/сут.	Внутрь	Ежедневно	Длительно
	пембролизумаб	200 мг	в/в	День 1, 22	Каждые 21 день
	пембролизумаб	400 мг	в/в	1	Каждые 42 дня

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. 8).

Таблица 8. 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 4 нед.
ломустин 100–130 мг/м ² внутрь в 1-й день, каждые 6 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. 9).

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 9. 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.

Пациентам с BRAF мутированной метастатической меланомой кожи с симптомными метастазами в головной мозг предпочтительнее назначение комбинированной иммунотаргетной терапии- iBRAF/MEK+анти-PD1/PDL1-ингибиторами, в случае отсутствия комбинированной иммунотаргетной терапии, предпочтительно назначение таргетной терапии BRAF+MEK ингибиторами.

У пациентов с наличием бессимптомного поражения головного мозга, вне зависимости от наличия мутации в гене BRAF, предпочтительнее назначение комбинированной иммунотерапии (анти-PD1+анти-CTLA4).

Среди химиопрепаратов целесообразно отдать предпочтение липофильным лекарственным формам: темозоломиду и производным нитрозомочевины (ломустин).

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. 10. 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 10. 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 AUC5–6 в/в в 1-й день, каждые 3 нед.
темозолomid 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 ^{18}F -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 отдалёнными экстракраниальными метастазами без неврологических симптомов следует проводить каждые 6–12 мес.

В табл. 11 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 11. 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
IIC–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

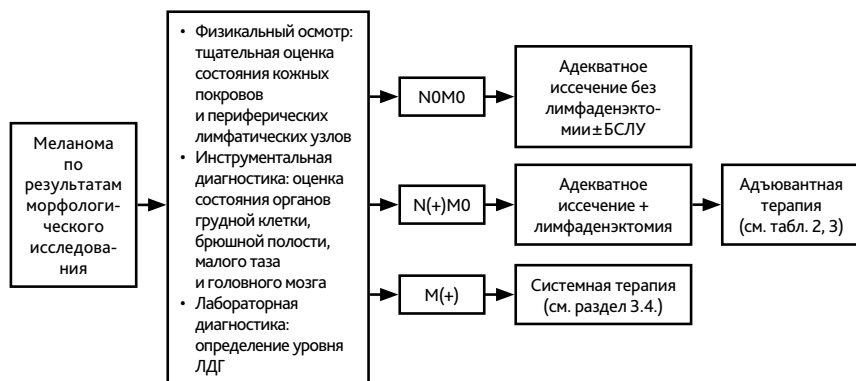


Рисунок 1. Рекомендуемый алгоритм первичного обследования и лечения меланомы.

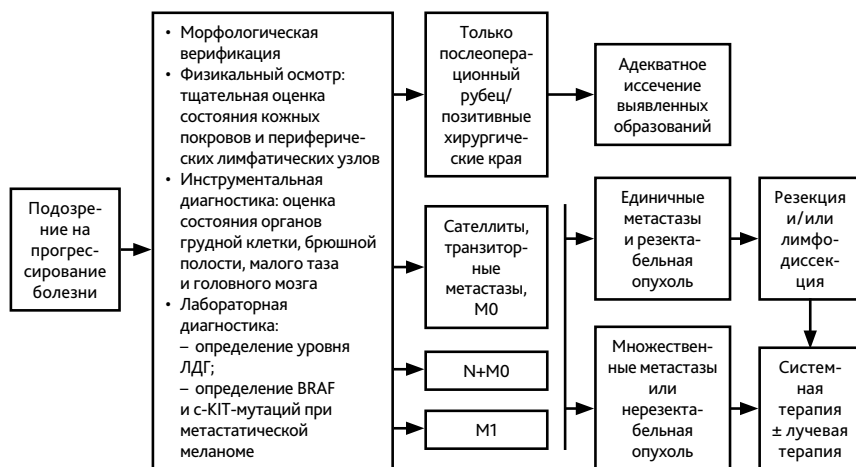


Рисунок 2. Рекомендуемый диагностики и лечения рецидивов меланомы.

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-307-329

Цитирование: Валиев А.К., Тепляков В.В., Мусаев Э.Р., Рогожин Д.В., Сушенцов Е.А., Мачак Г.Н. и соавт. Практические рекомендации по лечению первичных злокачественных опухолей костей. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 307–329.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ПЕРВИЧНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ КОСТЕЙ

Коллектив авторов: Валиев А.К., Тепляков В.В., Мусаев Э.Р., Рогожин Д.В., Сушенцов Е.А., Мачак Г.Н., Курильчик А.А., Тарарыкова А.А., Федорова А.В., Федосеенко Д.И.

Ключевые слова: саркома кости, остеосаркома, саркома Юинга, хондросаркома, хордома, гигантоклеточная опухоль кости, комбинированное лечение, химиотерапия, таргетная терапия

Первичные злокачественные опухоли костей скелета имеют мезенхимальное происхождение и представляют собой множество различных подтипов, которые составляют от 0,2% до 1% среди всех новообразований человека. В России ежегодно диагностируются не более 1500 новых случаев заболевания. Заболеваемость злокачественными новообразованиями костей в России в 2020 г. для обоих полов составила 0,81 на 100000 населения (0,92 и 0,73 — для мужчин и женщин соответственно). Остеосаркома является наиболее распространенной первичной злокачественной опухолью кости. В возрасте от 15 до 29 лет на долю опухолей костей скелета приходится 3% всех опухолей, а на остеосаркому — примерно половина этих случаев. Хондросаркома, вторая по частоте встречаемости злокачественная опухоль костей, напротив, характерна для пациентов старшего возраста. Другие наиболее часто встречаемые гистологические типы костных сарком включают в себя саркому Юинга и хордому. Каждый из перечисленных гистологических типов имеет свои особенности течения заболевания, прогноза и тактики лечения, которые указаны в соответствующих разделах главы. Оставшиеся гистологические типы костных сарком (например, недифференцированная плеоморфная саркома кости, ангиосаркома или адамантинома кости) встречаются значительно реже и часто требуют индивидуального подхода в лечении. Гигантоклеточная опухоль кости (ГКО) по данным ВОЗ 2020 г. является опухолью неопределенного характера. Подтверждение диагноза и определение тактики лечения как злокачественных, так и неопределенных опухолей костей скелета должно быть принято в профильных онкоортопедических/саркомных центрах на мультидисциплинарных консилиумах. Состав мультидисциплинарного консилиума должен включать в себя онкоортопеда, химиотерапевта, радиотерапевта, радиолога и морфолога, которые обладают опытом диагностики и лечения данного заболевания. С учетом особенностей клинических проявлений заболевания и его течения рекомендовано привлечение к обсуждению тактики лечения невролога и врача-реабилитолога, а при наличии опухолей больших размеров — специалистов пластической хирургии

для определения оптимального способа закрытия дефекта после хирургического лечения. Лечение пациентов с первичными опухолями костей скелета требует комбинированного подхода, благодаря которому 5-летняя выживаемость в этой группе пациентов может достигать в ряде случаев 70%.

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

На выбор тактики лечения и онкологический прогноз влияет правильное стадирование в момент постановки диагноза и включает оценку локальной распространенности опухоли, степень дифференцировки и наличие отдаленных метастазов. Для стадирования используется TNM классификация, 8-е издание, 2017 г. (табл. 1, 2). Классификация применяется ко всем первичным злокачественным опухолям костей, кроме злокачественной лимфомы, множественной миеломы, поверхностной/юкстакортикальной остеосаркомы и юкстакортикальной хондросаркомы. Стадия заболевания не выставляется при первичной локализации опухоли в позвоночнике или костях таза. Общепринятой градации степени злокачественности костных сарком, как при саркомах мягких тканей (FNCLCC), в настоящее время нет. Гистологический тип костной саркомы часто определяет клиническое течение и степень злокачественности соответственно. Например, саркома Юинга (СЮ), дедифференцированная и мезенхимальная хондросаркомы по своему определению обладают только высокой степенью злокачественности (G3), в то время как паростальная остеосаркома — низкой степенью злокачественности (G1). Исключения: классическая хондросаркома (градируется как G1, G2 или G3); хордома не подлежит градации по степени злокачественности.

Таблица 1. Классификация категорий TNM при первичных злокачественных опухолях костей скелета.

Категория T	Оценка локальной распространённости
Для опухолей конечностей, туловища, черепа и лицевого скелета	
Tx	Опухоль не может быть оценена
T0	Нет признаков первичной опухоли
T1	Опухоль менее 8 см в наибольшем измерении
T2	Опухоль более 8 см в наибольшем измерении
T3	Множественное поражение в первичном очаге
Для опухолей позвоночника	
Tx	Опухоль не может быть оценена
T0	Нет признаков первичной опухоли
T1	Опухоль поражает один позвонок или два смежных
T2	Опухоль поражает три смежных позвонка
T3	Опухоль поражает четыре и более смежных позвонков или имеется поражение несмежного сегмента позвоночника

T4	Опухоль распространяется в спинномозговой канал или на магистральные сосуды
T4a	Распространение в спинномозговой канал
T4b	Опухоль прорастает в сосуды или вызывает тромбоз в магистральных сосудах
Для опухолей костей таза	
Tx	Опухоль не может быть оценена
T0	Нет признаков первичной опухоли
T1	Опухоль поражает один сегмент тазовой кости без мягкотканного компонента
T1a	Опухоль менее 8 см в наибольшем измерении
T1b	Опухоль более 8 см в наибольшем измерении
T2	Опухоль поражает один сегмент тазовой кости с наличием мягкотканного компонента или два сегмента без внекостного компонента
T2a	Опухоль менее 8 см в наибольшем измерении
T2b	Опухоль более 8 см в наибольшем измерении
T3	Опухоль вовлекает два сегмента костей таза с наличием внекостного компонента
T3a	Опухоль менее 8 см в наибольшем измерении
T3b	Опухоль более 8 см в наибольшем измерении
T4	Опухоль вовлекает три сегмента тазовой кости или распространяется на крестцово-подвздошное сочленение
T4a	Опухоль вовлекает крестцово-подвздошное сочленение и распространяется медиальнее крестцовых отверстий
T4b	Опухоль распространяется на наружные подвздошные сосуды или вызывает тромбоз крупных сосудов таза
Категория N	
Nx	Региональные лимфоузлы не могут быть оценены
N0	Метастазы в региональных лимфоузлах отсутствуют
N1	Метастазы в региональных лимфоузлах
Категория M	
M0	Отдаленные метастазы отсутствуют
M1	Наличие отдаленных метастазов
M1a	Отдаленные метастазы в легких
M1b	Отдаленные метастазы в костях или других органах
Категория G	
Gx	Степень дифференцировки опухоли не может быть оценена
G1	Высокодифференцированная опухоль — низкая степень злокачественности (low-grade)
G2	Умереннодифференцированная опухоль — высокая степень злокачественности (high-grade)
G3	Низкодифференцированная опухоль — высокая степень злокачественности (high-grade)

Таблица 2. Классификация первичных злокачественных опухолей костей скелета по стадиям.

Стадия	T	N	M	G
Стадия IA	T1	N0	M0	G1, GX
Стадия IB	T2	N0	M0	G1, GX
	T3	N0	M0	G1, GX
Стадия IIA	T1	N0	M0	G2, G3
Стадия IIB	T2	N0	M0	G2, G3
Стадия III	T3	N0	M0	G2, G3
Стадия IVA	Любое T	N0	M1a	Любое G
Стадия IVB	Любое T	N1	Любое M	Любое G
	Любое T	Любое N	M1b	Любое G

2. ДИАГНОСТИКА

2.1. Общие принципы

Наиболее частым клиническим проявлением костных сарком является постоянный, упорный и прогрессирующий болевой синдром, преимущественно в ночное время. Чаще всего болевой синдром связывают с травмой или ушибом, и в большинстве случаев такие пациенты первоначально обращаются к травматологам или ортопедам, что приводит к увеличению сроков установки правильного диагноза и начала соответствующего лечения. Со временем появляется локальная отечность, гипертермия и гиперемия кожных покровов, что говорит о разрушении опухолью кортикального слоя и вздутии надкостницы. При вовлечении в процесс сустава происходит нарушение функции конечности. Примерно в 10–15% наступают патологические переломы, чаще бедренной и плечевой костей. Анамнез составляет от нескольких недель до месяцев, в среднем — 3–4 мес. Дифференциальный диагноз саркомы кости проводится с остеомиелитом, другими доброкачественными опухолями, но в большей степени с метастатическими, так как метастатическое поражение костей скелета составляет примерно 95% всех опухолевых поражений костей скелета. Дифференциальный диагноз может сильно зависеть от возраста пациента. У пациентов моложе 5 лет деструктивное поражение костей может быть интерпретировано преимущественно либо как метастатическая нейробластома, либо как гистиоцитоз из клеток Лангерганса. Для пациентов в возрасте старше 5 лет вероятность первичной костной саркомы выше. После 40 лет костные метастазы и миелома будут наиболее вероятными диагнозами. Рекомендованный алгоритм диагностики представлен на рис. 1.

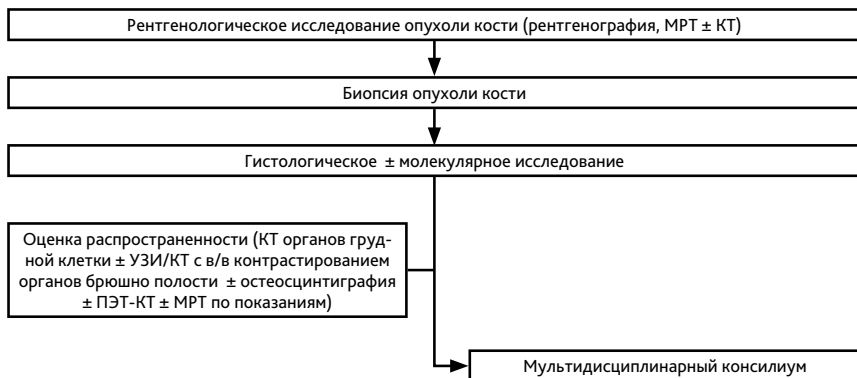


Рисунок 1. Рекомендуемый алгоритм обследования пациентов с опухолью костей скелета.

2.2. Рентгенологическая оценка

Для оценки состояния костной системы используются анатомические и функциональные диагностические методы. К анатомическим методам относятся рентгенография, рентгеновская КТ, МРТ, дополненная в отдельных случаях в/в контрастированием, УЗИ, дополненное в отдельных случаях доплерографией; к функциональным методам относятся радионуклидное исследование (остеосцинтиграфия), ПЭТ. Кроме того, в настоящий момент широко используются такие гибридные методы диагностики, как ОФЭКТ/КТ, ПЭТ-КТ, в отдельных учреждениях начато внедрение ПЭТ/МРТ (ПЭТ, совмещенная с МРТ).

Классическая стандартная рентгенография может быть рекомендована как самый быстрый и простой метод визуализации при подозрении на первичную саркому кости. Для повышения диагностической точности стандартной рентгенографии необходимо выполнение исследования как минимум в двух проекциях для оценки локализации выявленных изменений, также должна быть соблюдена правильная центровка снимка (с захватом ближайших суставов).

КТ является одним из основных методов исследования пациентов с опухолями костей, позволяет более подробно исследовать структуру тканей и за счет возможности построения мультипланарных реконструкций дает возможность более точно оценить взаимоотношения между исследуемыми объектами и характер костеобразования в опухоли. КТ является оптимальным методом навигации при малоинвазивных диагностических процедурах (чрескостная биопсия кости).

МРТ является методом, который наиболее точно позволяет оценить состояние костей и мягких тканей *in vivo*. Метод не связан с рентгеновским облучением и позволяет с высокой точностью отличать солидный (опухолевый) компонент, кистозный компонент, фиброзную ткань, жировую ткань и т. д. *Контрастирование при опухолях костей рутинно не применяется ни при КТ, ни при МРТ. Абсолютным показанием к контрастированию при МРТ костно-мышечной системы является подозрение на метастатическое поражение оболочек*

спинного мозга, которое очень часто не визуализируется при нативном исследовании. В некоторых случаях контрастирование эффективно при выявлении рецидива опухоли малых размеров, при дифференциальной диагностике (по согласованию с рентгенологом), при оценке изменений в костях в динамике (например, на фоне проведения ХТ).

КТ и МРТ не исключают и не заменяют друг друга. Для точной оценки костной патологии, оценки локальной распространенности опухоли и постановки рентгенологического дифференциально-диагностического ряда оптимальным является комплексное обследование пациента с помощью сочетания различных методов — рентгенологического и МРТ (для осевого скелета — КТ + МРТ, для длинных трубчатых костей — рентгенография + МРТ, в отдельных случаях дополненная КТ). Таким образом, при отсутствии противопоказаний МРТ рекомендуется проводить всем пациентам с первичными опухолями костей. Желательно проведение всех диагностических исследований до биопсии, т. к. изменения после биопсии могут затруднить анализ полученных изображений.

В настоящий момент для оценки общей распространенности опухоли и выявления отдаленных метастазов является ПЭТ-КТ. При отсутствии возможности проведения ПЭТ-КТ наличие метастазов в других органах оценивается стандартными общепринятыми методами (КТ — для органов грудной полости, КТ с в/в контрастированием — для органов брюшной полости и малого таза). Для исключения метастазов в головном мозге методом выбора является МРТ с в/в контрастированием. При подозрении на метастатическое поражение костей на первом этапе проводится остеосцинтиграфия либо ОФЭКТ, которые по показаниям дополняются КТ или МРТ до полного объяснения всех находок по данным функциональных методов. УЗИ возможно использовать для оценки поражения лимфатических узлов, а также выявления малых размеров рецидивов опухоли в мягких тканях. В табл. 3 представлен оптимальный алгоритм рентгенологического обследования пациентов с опухолями костей.

Таблица 3. Рекомендуемый алгоритм рентгенологической диагностики опухолей костей скелета.

Опухоль	Минимальный обязательный комплекс обследований	Дополнительные методы
Остеосаркома	- Рентгенография, - КТ, МРТ первичного очага - КТ ОГК - УЗИ/КТ с в/в контрастированием ОБП¹	- ПЭТ-КТ, - МРТ головного мозга по показаниям
Хондросаркома	- Рентгенография - КТ, МРТ первичного очага - КТ ОГК - УЗИ/КТ с в/в контрастированием ОБП	Остеосцинтиграфия при подозрении на вторичную хондросаркому (на фоне множественных доброкачественных хрящобразующих опухолей)

Опухоль	Минимальный обязательный комплекс обследований	Дополнительные методы
Саркома Юинга	- Рентгенография, - МРТ первичного очага - КТ ОГК - УЗИ/КТ с в/в контрастированием ОБП	- КТ первичного очага - Остеосцинтиграфия - ПЭТ-КТ - МРТ головного мозга по показаниям
Хордома	- МРТ первичного очага - КТ ОГК²	РКТ первичного очага
Гигантоклеточная опухоль	- Рентгенография - КТ первичного очага - МРТ первичного очага - КТ ОГК	- В динамике в процессе терапии деносумабом: - КТ + МРТ первичного очага - КТ ОГК при наличии метастазов в легких
Другие опухоли костей	- Рентгенография, - МРТ первичного очага	- КТ (по показаниям) - КТ ОГК - КТ ОБП (с в/в контрастированием) - МРТ головного мозга - ПЭТ-КТ - остеосцинтиграфия и др.

¹ ОБП — органы брюшной полости.

² ОГК — органы грудной клетки.

2.3. Принципы выполнения биопсии

Биопсия опухоли, необходимая для гистологического исследования, является ключевым моментом в диагностике саркомы кости. Предпочтительным методом получения материала является трепан-биопсия под различными видами навигационного контроля, которая позволяет наиболее быстрым способом получить морфологический материал для исследования. При неинформативном ответе (и стабильной клинической картине) трепан-биопсия выполняется повторно. В том случае, если трепан-биопсия не позволяет получить информативный материал дважды, показано выполнение открытой биопсии опухоли. При этом зона биопсии опухоли должна обязательно проходить в проекции хирургического доступа во время плановой операции, а биопсийный тракт должен включаться в препарат и удаляться вместе с опухолью. Доступ при выполнении биопсии должен проходить в стороне от магистральных сосудистых и нервных пучков. При выполнении открытой биопсии опухоли, имеющей внутрикостное распространение, необходимо выполнять небольшую остеотомию при помощи долота или пилы и оценивать угрозу возникновения патологического перелома. Выполнение открытой биопсии опухоли первым этапом показано в случае невозможности получения морфологического материала путем трепан-биопсии.

2.4. Морфологическое исследование опухолей костей

Морфологическая диагностика опухолей костей представляет собой большую сложность, что связано с большим разнообразием нозологических форм и подтипов опухоли.

Достаточным может считаться объем материала, необходимый для достоверной верификации клинического диагноза и может варьировать от 3–5 мм диаметром до 1–1,5 см в наибольшем измерении. При невозможности избежать фрагментации материала суммарный объем должен составлять не менее 1,5 см³. Полученный после хирургических манипуляций материал сразу помещается в раствор 10% забуференного (pH 7,4) раствора формалина (с соответствующей разборчивой маркировкой) и направляется в патологоанатомическое отделение не позднее 1 суток с момента биопсии/операции. Крупные объекты исследования описываются (размер, цвет, состояние краев резекции и др.), производится распил по длиннику кости (опухоли), после чего производится параллельный распил с целью получения пластинки макропрепарата толщиной не более 0,3–0,4 см. После декальцинации (только с использованием специальных декальцинирующих растворов) производится разметка на квадранты, полученная карта макропрепарата фиксируется в протоколе исследования. Если при макроскопическом исследовании не представляется возможным судить о радикальности иссечения опухоли, применяют специальные окраски для маркировки краев резекции (отмечается в протоколе исследования). Сроки выполнения исследования не должны превышать 14 рабочих дней (включая все этапы: фиксация, декальцинация, гистологическая проводка, микротомия, окраска и заключение срезов).

В случае необходимости выполнения ИГХ исследования срок не должен превышать 5 рабочих дней. Для диагностики конвенциональной остеосаркомы следует ориентироваться на наличие признаков выраженной клеточной атипии и продукцию патологического остеоида. Для диагностики хондросаркомы следует ориентироваться на повышенную клеточность, инвазивный характер роста, миксоидный матрикс, наличие фигур митозов. Для диагностики саркомы Юинга необходимо провести ИГХ исследование (как минимум CD99-мембранный локус экспрессии) с последующим цитогенетическим исследованием (перестройка гена EWSR1/FUS). Для диагностики конвенциональной хордомы следует ориентироваться на локализацию (аксиальный скелет), эпителиоидную морфологию клеток с признаками нотохордальной дифференцировки, миксоидный матрикс; при ИГХ исследовании — на экспрессию brachyury и pan-cytokeratin. Для диагностики гиганто-клеточной опухоли следует ориентироваться на наличие мононуклеарного неопластического компонента, гигантских многоядерных остеокластоподобных клеток; при ИГХ исследовании — на экспрессию G34W (H3F3A). Мутации IDH1 и IDH2 при классической хондросаркоме и амплификация MDM2 при паростальной и интрамедуллярной остеосаркоме низкой степени злокачественности не являются обязательными, но могут быть полезными для дифференциального диагноза.

Заключение формулируется с указанием локализации патологического процесса, конкретной нозологической единицы, с обязательным указанием кода по МКБ. Помимо этого, для опухолей костей необходимо указать ICD-O код. Например: *конвенциональная остеосаркома дистального метадиафиза правой бедренной кости, хондробластический вариант. ICD-O code 9180/3. МКБ-10 C40.2*. При наличии достаточной клинической информации производится стадирование по системе pTNM.

3. ЛЕЧЕНИЕ

3.1. Общие принципы лечения опухолей костей скелета

В связи с редкостью патологии и сложностью лечения, общепринятым является лечение в референсных саркомных центрах, способных обеспечить доступ к полному спектру медицинской помощи и экспертным мнениям. В таких центрах терапия проводится либо в рамках проспективных, часто совместных клинических исследований, либо в рамках установленных протоколов лечения. Далее приведены общие принципы лечения пациентов с саркомами костей скелета и более детально — особенности наиболее частых типов сарком костей.

3.1.1. Хирургическое лечение

Хирургическое лечение пациентов со злокачественными опухолями костей является одним из важнейших и ключевых в комбинированном лечении, поэтому оно должно выполняться в специализированных многопрофильных онкологических клиниках с врачебным персоналом, имеющим опыт лечения данной категории больных. Основной целью хирургического лечения является радикальное удаление опухоли с максимальной возможностью выполнения органосохраняющего вмешательства, главным условием которого является абластичное удаление опухоли. Радикальные органосохраняющие операции на костях конечностей подразумевают под собой сегментарные резекции кости с удалением опухоли *en block* (в пределах здоровых тканей) с отступом от края опухоли не менее 3–5 см (при отсутствии опухолевого поражения в костномозговом канале оставшейся части кости), с замещением дефекта эндопротезом удаленного фрагмента скелета. При выборе вида эндопротеза предпочтение должно отдаваться современным модульным системам онкологического протезирования. При выполнении радикального хирургического лечения в редких анатомических локализациях может быть рассмотрен вариант замещения дефекта индивидуальными системами протезирования.

В случае невозможности выполнения радикальной органосохраняющей операции показаны радикальные калечащие операции, которые выполняются при:

- поражении магистральных сосудисто-нервных структур, при которых невозможно выполнение реконструктивно-пластических операций;
- обширном местнораспространенном опухолевом процессе;
- вовлечении в опухолевый процесс всех мышечных футляров;
- по жизненным показаниям (угроза кровотечения, распад опухоли).

При небольших по размеру хондросаркомах G1 и гигантоклеточной опухоли возможно выполнение радикального хирургического лечения в объеме экзкохлеации опухоли с обязательной обработкой полости локальными адъювантами (бор (механический), спирт 96% и т. д.).

3.1.2. Лекарственное лечение

Периоперационная ХТ как часть комбинированного лечения пациентов с локализованной остеосаркомой и СЮ значительно улучшает 5-летнюю выживаемость (до 60% и 75% соответственно). Общая продолжительность комбинированного лечения СЮ составляет не менее 12 месяцев. Классическая хондросаркома и хордома, напротив, обладают низкой чувствительностью к ХТ, поэтому лекарственная терапия при данных типах костных сарком применяется в случае невозможности выполнения хирургического лечения или ЛТ, а проявления заболевания являются клинически значимыми (например, выраженный болевой синдром). Особенности лекарственной терапии наиболее частых гистологических типов описаны ниже.

3.1.3. Лучевая терапия

Костные саркомы обладают низкой чувствительностью к ЛТ, поэтому решение о проведении облучения должно быть принято только на консилиуме. При наличии показаний возможно рассмотреть вопрос о проведении стереотаксической радиохирургии, стереотаксической ЛТ, протонной ЛТ. В случае множественных метастазов рекомендуется рассмотреть возможность проведения системной радиотерапии Sm^{153} -EDTMP. В случае олигометастатического поражения рекомендуется рассмотреть возможность проведения стереотаксической ЛТ или радиохирургии. Подобно хирургическому и лекарственному лечению проведение ЛТ рекомендуется в одном специализированном медицинском учреждении с большим опытом работы.

3.2. ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ КОСТЕЙ СКЕЛЕТА

3.2.1. Остеосаркома

Остеосаркома (ОС) — это злокачественная опухоль, клетки которой продуцируют остеоид или незрелую кость. Новообразование может возникать интрамедуллярно (80% случаев), юстакортикально или в мягких тканях. Остеосаркома развивается преимущественно у детей и подростков (70% случаев), при этом второй пик приходится на возраст старше 40 лет (30%), медиана возраста при всех остеосаркомах равна 20 годам. Заболеваемость составляет от 1 до 3 случаев на 1 миллион населения. Лица мужского пола болеют в полтора раза чаще. Классическая остеосаркома чаще поражает метафизарные отделы длинных трубчатых костей, в частности кости, формирующие коленный сустав. С учетом локализации и степени дифференцировки выделяют следующие типы остеосарком:

- интрамедуллярные:
 - 1) высокой степени злокачественности (80% случаев всех остеосарком)
 - 2) низкой степени злокачественности (2%)
- юстакортикальные:
 - 1) паростальные (низкая степень злокачественности)
 - 2) периостальные (промежуточная степень злокачественности)
 - 3) поверхностная остеосаркома высокой степени злокачественности.

У 80% пациентов диагностируется локализованная форма (стадия IIB), а у 20% больных — генерализованная (метастатическая), IIIB стадия. В подавляющем большинстве случаев наступает гематогенное метастазирование в легкие (90%). Клинически проявления соответствуют костным саркомам в общем. Исходно высокие уровни ЩФ и ЛДГ могут снижаться на фоне предоперационной терапии и, наряду с другими методами, рекомендуются в качестве маркеров эффективности лечения.

Особые формы ОС это мелкоклеточная (МКОС) и телеангиэктатическая (ТАЭОС) остеосаркомы. МКОС часто напоминает классическую остеосаркому, но иногда имеет преимущественно литический неминерализованный вид, который может напоминать саркому Юинга, особенно при поражении диафиза длинной кости. ТАЭОС ассоциируется с агрессивным разрушением кости, экспансивным ремоделированием, наличием внекостного компонента и часто патологическим переломом. ТАЭОС может напоминать аневризмальную костную кисту, но обычно проявляется более агрессивно, с утолщением перегородок и узловыми/солидными компонентами, которые активно накапливают контрастное вещество.

Периоперационная химиотерапия. Неоадьювантная и адьювантная ХТ в сочетании с радикальным хирургическим лечением позволяет повысить общую 5-летнюю выживаемость при остеосаркоме до 71%, а при локализованной форме — приблизить к 80%. Оптимальное начало индукционной ХТ — не позднее 3–4 недель с момента диагностической биопсии. Режимы ХТ при локализованной и генерализованной остеосаркоме представлены в табл. 4 и 7.

Таблица 4. Выбор схемы химиотерапии при остеосаркоме.

	Предпочтительные схемы	Альтернативные схемы
Неоадьювантная терапия, 2–4 курса (первая линия, 6 курсов)	• AP • MAP	• HD I
Адьювантная терапия при лечебном патоморфозе > III степени (некроз опухоли более 90 %), 2–4 курса	• AP • MAP	• HD I
Адьювантная терапия при лечебном патоморфозе < III степени (некроз опухоли менее 90 %), 6 курсов	• HD I	• GemTax
Последующие линии ХТ	• HD I, 6–8 курсов • GemTax, 6–8 курсов • регорафениб, до прогрессирования или неприемлемой токсичности • сорафениб, до прогрессирования или неприемлемой токсичности	• кабозантиниб, до прогрессирования или неприемлемой токсичности • циклофосамид + топотекан, 6 курсов • сорафениб + эверолимус, до прогрессирования или неприемлемой токсичности • HD Mtx, 6–10 курсов

Предоперационное лекарственное лечение оказывает раннее воздействие на микрометастазы и улучшает условия для радикального локального лечения. Для промежуточной

оценки эффекта (в специализированных центрах) должны использоваться клинические, инструментальные и лабораторные критерии, позволяющие при необходимости сменить режим ХТ. 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 40 лет сомнительна, поэтому у данного контингента в качестве первой линии рассматривается схема AP. Послеоперационная ХТ направлена на продолжение системного воздействия на микрометастазы и консолидацию лечебного эффекта после радикального удаления первичной опухоли. Лечебный патоморфоз (степень некротизации, оцененная при тщательном изучении всей удаленной опухоли) продолжает оставаться независимым фактором прогноза. При выраженном гистологическом ответе на предоперационную ХТ (некроз опухоли > 90%) рекомендуется продолжить лечение теми же препаратами. 5-летняя безрецидивная выживаемость в данной клинической ситуации достигает 70–80%. В то же время в случае слабо выраженного ответа (некроз опухоли < 90%) и переходе на альтернативные схемы адъювантной ХТ или добавлении новых цитостатиков 5-летняя безрецидивная выживаемость составляет около 45–57%.

Хирургическое лечение. Органосохраняющие операции являются современным стандартом лечения пациентов с остеосаркомой. Принципы хирургического лечения для остеосаркомы соответствуют общим принципам хирургического лечения костных сарком. Главным условием операбельности является возможность радикального удаления опухоли, что гарантирует отсутствие местного рецидива. В случае невозможности выполнения радикальной органосохраняющей операции рекомендовано выполнение калечащих радикальных вмешательств в объеме ампутации или экзартикуляции конечности.

Особенности хирургической тактики в зависимости от рентгеноморфологического варианта остеосаркомы

- параостальная остеосаркома: только радикальное хирургическое лечение (вне зависимости от степени распространения опухоли);
- периостальная остеосаркома: радикальное хирургическое лечение. При периостальной остеосаркоме показания для комбинированного лечения требуют обсуждения в каждом конкретном случае. Преимущества комбинированного подхода включают в себя уменьшение размера первичного очага и метастазов опухоли, ограничение опухоли псевдо-капсулой и перевод ее в резектабельное состояние;
- остеосаркома высокой степени злокачественности: комбинированное лечение, включающее неоадъювантную ХТ, радикальное хирургическое лечение, адъювантную ХТ.

При первично-диссеминированном заболевании локальное лечение метастазов (хирургическое или абляция при невозможности выполнить операцию) должно обсуждаться на консилиуме после удаления первичной опухоли и окончании программной терапии.

Лучевая терапия. Проведение ЛТ следует рассмотреть при R1 или R2 резекции, а также в случае невозможности выполнения оперативного лечения:

- послеоперационный курс дистанционной ЛТ проводится в режиме стандартного фракционирования РОД 2 Гр до СОД 54 Гр на ложе удаленной опухоли, СОД 64–68 Гр на область R1 или R2 резекции;
- при невозможности выполнения радикального хирургического лечения показано проведение курса дистанционной ЛТ на область опухоли в РОД 2 Гр до СОД 60–70 Гр (в зависимости от толерантности окружающих тканей).

Лечение рецидива заболевания. Примерно у 30–40% пациентов со IIB стадией и у 80% больных с IIIB стадией развивается прогрессирование в течение первых двух лет после окончания программной терапии. При возникновении рецидива заболевания лечение направлено на достижение второй ремиссии путем хирургического удаления всех опухолевых образований или применения аблативных методик. При рефрактерном течении остеосаркомы и раннем прогрессировании выбор второй линии ХТ зависит от первичного лечения (табл. 4 и 7). При позднем прогрессировании возможно возвращении к ранее использованному режиму ХТ.

Факторы прогноза. Наиболее существенными факторами неблагоприятного прогноза считаются наличие метастазов в момент установления диагноза, слабо выраженный лечебный патоморфоз после предоперационной ХТ, нерадикальное хирургическое вмешательство. При локализованной форме, некрозе опухоли > 90% и радикальной операции 5-летняя выживаемость превышает 80%. При метастатической остеосаркоме более благоприятный исход ассоциируется с небольшим количеством метастатических узлов (1–2) и достижением полной хирургической ремиссии.

3.2.2. Саркома Юинга

Саркома Юинга (СЮ) является редкой круглоклеточной высоко злокачественной опухолью, которая, согласно классификации ВОЗ 2020 г., относится к группе недифференцированных мелкокруглоклеточных сарком костей и мягких тканей. Саркома Юинга характеризуется слиянием гена EWS (EWSR1) на хромосоме 22q12 с различными членами семейства генов ETS (FLI1, ERG, ETV1, ETV4 и FEV). Слияние EWS и FLI1 на хромосоме 11 и соответствующая хромосомная транслокация t (11;22) (q24; q12) выявляется примерно у 85% пациентов. СЮ чаще встречаются у пациентов молодого возраста и составляют до 20% всех первичных опухолей костей. Средний возраст при постановке диагноза составляет 15 лет, преобладают мужчины. Наиболее распространенными первичными локализациями СЮ являются кости конечностей (50%), за которыми следуют таз, ребра и позвоночник. Потенциально может поражаться любая кость, однако возможно и экстраскелетное происхождение, особенно среди взрослых (30%).

СЮ в настоящее время считается отличной от более редких и недавно выявленных орм, таких как:

- круглоклеточная саркома с транслокацией химерного гена EWSR7-non-ETS;
- саркома с перестройкой гена CIC (CIC-DUX4);
- саркома с перестройкой гена BCOR.

Среди мелкокруглоклеточных сарком при круглоклеточной саркоме с транслокацией химерного гена EWSR7-non-ET отмечается преобладание мужчин, в основном пожилого

возраста, поражаются чаще всего кости скелета. Саркомы с перестройкой гена CIC в основном поражают мягкие ткани и редко кости. Среди сарком с перестройкой гена BCOR вариант BCOR-CCNB3 встречается в основном в костях и преимущественно у пациентов детского возраста, тогда как BCOR с внутренней tandemной дупликацией был описан при опухолях мягких тканей у младенцев.

У 25% пациентов при постановке диагноза выявляется отдаленное метастазирование. Наиболее частыми локализациями первичного очага являются кости таза, бедренная кость и кости грудной клетки, хотя СЮ может поражать любую кость. Как правило, причиной обращения пациентов становится характерный для всех костных сарком болевой синдром и отек в области пораженной кости, а также лихорадка, потеря веса и утомляемость. В анализах крови может быть выявлен лейкоцитоз, повышенный уровень ЛДГ.

Особенности комбинированного лечения. Лечение пациентов со злокачественными опухолями костей скелета требует мультидисциплинарного комбинированного подхода, благодаря которому 5-летняя выживаемость этой группы пациентов может достигать в ряде случаев 70%. Наиболее часто данной патологией страдают люди молодого и трудоспособного возраста, чем обусловлена высокая социальная значимость проблемы лечения пациентов с саркомами костей. Лечение СЮ требует комплексного подхода и должно быть назначено мультидисциплинарным консилиумом в референсных саркомных центрах. Комбинация ХТ, операции и/или ЛТ позволяет достичь 5-летней выживаемости, равной 75%. Лечение практически всегда начинается с ХТ независимо от того, локализованный это процесс или диссеминированный. Проводятся 4–6 курсов ХТ (табл. 5 и 7) каждые 3 недели с последующим этапом локального контроля (хирургическое лечение и/или ЛТ). Наиболее эффективной считаются альтернирующая комбинация циклофосфана, винкристина, доксорубицина, ифосфамида и этопозиды (VAC/IE).

Выполнение радикальной операции является оптимальным вариантом локального контроля. Приоритетом является выполнение органосохраняющих операций. Оперативным является процесс, при котором выполнимо радикальное удаление опухоли, что гарантирует отсутствие местного рецидива. В специализированных центрах органосохраняющие операции выполняются у 80% пациентов. При первично резектабельной опухоли, а также в случаях, когда первично не резектабельная опухоль стала резектабельной после 4–6 курсов индукционной ХТ, производится хирургическое лечение. При поражении ребер, диафизарных локализациях, протяженных поражениях по костномозговому каналу стабилизации в результате лекарственной терапии выполняется эктирпация кости. Зона предшествующей биопсии обязательно включается в блок удаляемых тканей! При исходном поражении регионарных лимфатических узлов выполняется регионарная лимфаденэктомия. При полной или значительной клинической регрессии опухоли в результате индукционной ХТ, особенно при сложных локализациях (позвоночник, кости таза), альтернативой хирургическому вмешательству может быть ЛТ. При невозможности выполнения органосохраняющих операций, сложной анатомической локализации или в случае нерадикальной операции целесообразно рассмотреть возможность проведения ЛТ.

После этапа локального контроля возобновляется проведение адъювантной или лечебной ХТ; проводится от 6 до 10 курсов ХТ в зависимости от эффективности предоперационного лечения. Хорошим лечебным патоморфозом является определение менее 10% жизнеспособных опухолевых клеток, в этом случае после операции проводится ХТ по той же схеме. При метастатическом поражении легких выполнение метастазэктомии или проведение ЛТ метастазов в легкие увеличивает выживаемость пациентов.

Таблица 5. Выбор схемы химиотерапии при саркоме Юинга.

	Предпочтительные схемы
Неoadъювантная терапия, 4–6 курсов (первая линия, 12–14 курсов)	• VAC/IE
Адъювантная терапия при лечебном патоморфозе > III степени (некроз опухоли более 90%), 6–8 курсов	• VAC/IE
Адъювантная терапия при лечебном патоморфозе < III степени (некроз опухоли менее 90%), 6–10 курсов	• темозоломид + иринотекан ± винкристин • GemTax
Последующие линии	• темозоломид + иринотекан ± винкристин, 6–12 курсов • GemTax, 6–12 курсов • HD I, 6–8 курсов • циклофосфамид + топотекан, 6–12 курсов • кабозантиниб, до прогрессирования или неприемлемой токсичности • пазопаниб, до прогрессирования или неприемлемой токсичности

Лучевая терапия. ЛТ — важный компонент лечения пациентов с СЮ. В зависимости от клинической ситуации возможно проведение консолидирующего, предоперационного или послеоперационного курсов дистанционной ЛТ области первичного очага, также возможно проведение ЛТ по поводу отдаленных метастазов. Проведение консолидирующего курса дистанционной ЛТ показано при невозможности проведения радикального хирургического лечения. Облучение следует начать на 12–18 неделе ХТ. ЛТ проводится в РОД 2 Гр, СОД 44 Гр на область первичной опухоли до начала проведения лекарственного лечения (максимальный размер опухоли по первичной МРТ) с включением в объем облучения 1–1.5 см окружающих тканей, СОД 54 Гр на область первичной опухоли после проведения лекарственного лечения (определяется по МРТ, выполненному перед ЛТ) с включением в объем облучения 1–1.5 см окружающих тканей.

Проведение предоперационного курса дистанционной ЛТ рекомендуется при высокой вероятности R1 или R2 резекции. ЛТ проводится в режиме стандартного фракционирования с РОД 2 Гр, СОД 44 Гр на область исходного распространения опухоли до проведения лекарственного лечения (максимальный размер опухоли по МРТ) с включением в объем облучения 2 см окружающих тканей.

Послеоперационный курс дистанционной ЛТ нужно начать в срок не позднее 60 дней после операции. При R0 резекции облучение проводится в случае неполного патоморфологического ответа. ЛТ в режиме стандартного фракционирования в РОД 2 Гр, СОД 44 Гр

на область исходного распространения опухоли до проведения лекарственного лечения (максимальный размер опухоли по МРТ) с включением в объем облучения 1–1,5 см окружающих тканей. При R1 резекции объем облучения, РОД и СОД такие же. При R2 резекции следует дополнительно эскалировать СОД на область остаточной опухоли и окружающие ткани в пределах 1–1,5 см до 54 Гр.

При метастатическом поражении легких, в случае достижения полного клинического ответа, возможно рассмотреть вариант облучения всего объема легких. Облучение проводится в режиме РОД 1,5 Гр до СОД 18 Гр.

Лечение рецидива заболевания. При позднем прогрессировании заболевания возможно возобновление применявшихся ранее схем ХТ (например, VAC/IE, если не достигнута максимально допустимая кумулятивная доза доксорубицина). При раннем прогрессировании целесообразно применение схем второй и последующих линий ХТ (табл. 5 и 7). К ним относятся комбинации темозоломида с иринотеканом ± винкристин и комбинацию гемцитабина с доцетакселом. В единственном рандомизированном исследовании III фазы при рефрактерной и/или рецидивной саркоме Юинга была показана эффективность высокодозного ифосфамида по сравнению с комбинацией циклофосфамида и топотекана, при этом введение высокодозного ифосфамида требует адекватной функции почек с учетом предлеченности пациентов. При последующем прогрессировании возможно назначение ингибиторов тирозинкиназ, в том числе кабозантиниба. В одноцентровом исследовании II фазы у пациентов с диссеминированной СЮ частичный ответ был достигнут в 25 % случаев.

Факторы прогноза. Локализация первичного очага в позвоночнике или крестце является неблагоприятным фактором прогноза. Поздний рецидив (≥ 2 лет с момента постановки диагноза), изолированное поражение легких, местный рецидив, который возможно радикально удалить, а также возможность проведения высокодозной ХТ являются наиболее благоприятными прогностическими факторами, в то время как ранний рецидив (< 2 лет с момента постановки диагноза) в сочетании или без метастатического поражения легких и/или метастазов других локализаций, повышенный уровень ЛДГ при постановке первичного диагноза считаются неблагоприятными прогностическими факторами. Примерно у 30–40 % пациентов с СЮ возникают ранние рецидивы заболевания (локальные и/или отдаленные). Пациенты с метастатическим поражением костей и/или костного мозга имеют неблагоприятный прогноз (5-летняя выживаемость менее 20 %). Пациенты с длительным временем без прогрессирования имеют больше шансов на положительный эффект от проводимого лечения в случае развития рецидива.

3.2.3. Хондросаркома

Хондросаркома занимает второе место среди первичных злокачественных опухолей костей по встречаемости и составляет по различным данным от 20 до 27 % всех первичных сарком костей. Наиболее часто опухоль локализуется в бедренной кости, костях таза, плечевой кости, ребрах, грудине, лопатке. Пик частоты заболевания приходится на возраст после 50 лет, но хондросаркома может встречаться в возрасте от 5 до 85 лет и почти одинаково часто наблюдается как у мужчин, так и у женщин. Хондросаркома делится

на первичную (90%) и вторичную хондросаркому, возникающую на фоне предсуществующих процессов (например болезнь Олье, синдром Мафуччи). Конвекциональная (классическая) форма хондросаркомы составляет около 90% всех случаев; 10–15% всех хондросарком составляют следующие подтипы: светлоклеточная, юстакортикальная, дедифференцированная, миксоидная и мезенхимальная хондросаркома. Очень редко встречаются экстракостеальные хондросаркомы. Клинические проявления при хондросаркоме не имеют своей специфичности и, как правило, проявляются болевым синдромом при той или иной локализации. Как правило, боли носят медленно нарастающий длительный характер.

Особенности лечения. Основным вариантом лечения является хирургическое радикальное удаление опухоли в пределах здоровых тканей, что является прогностически важным фактором. У пациентов с небольшими по размеру опухолями и степенью дифференцировки G1 в ряде случаев возможно выполнение экскохлеации опухоли с тщательной обработкой полости. Классическая хондросаркома отличается низкой чувствительностью к лекарственному лечению. Исключения составляют мезенхимальная и дедифференцированная хондросаркомы, отличающиеся неблагоприятным прогнозом. В отношении данных подтипов рекомендовано проведение тех же принципов лечения, как для СЮ и остеосаркомы соответственно (табл. 6 и 7).

Лучевая терапия. Предоперационный курс дистанционной ЛТ следует проводить в случае опухоли высокой степени злокачественности, распространяющейся за пределы костных структур и только при высоком риске положительных краев резекции. В объем облучения входит вся первичная опухоль. Облучение проводится в режиме стандартного фракционирования РОД 2 Гр до СОД 50 Гр. Послеоперационный курс дистанционной ЛТ проводится только при крае резекции R1 или R2. Показано облучение ложа удаленной опухоли в РОД 2 Гр до СОД 70 Гр при R1, возможна эскалация дозы до СОД 78 Гр при R2. При невозможности выполнения радикальной операции рекомендуется проведение курса дистанционной ЛТ области первичной опухоли РОД 2 Гр до СОД 70–78 Гр (в зависимости от толерантности окружающих тканей). Возможно рассмотреть варианты лечения неоперабельных опухолей при помощи стереотаксической ЛТ или радиохирургии, либо в лечебных учреждениях, располагающих протонной ЛТ.

Факторы прогноза. Основными факторами прогноза при классической хондросаркоме являются степень дифференцировки опухоли, ее размер и возможность радикального хирургического лечения. Редкие подтипы — мезенхимальная и дедифференцированная хондросаркомы, отличаются значительно более неблагоприятным прогнозом.

Таблица 6. Выбор схемы химиотерапии при отдельных типах опухолей костей скелета.

	Предпочтительные схемы
Метастатическая и/или неоперабельная классическая хондросаркома	• дазатиниб, до прогрессирования или непереносимости • пазопаниб, до прогрессирования или непереносимости
Дедифференцированная хондросаркома	• см. раздел «Остеосаркома»

	Предпочтительные схемы
Мезенхимальная хондросаркома	• см. раздел «Саркома Юинга»
Недифференцированная плеоморфная саркома кости	• см. раздел «Остеосаркома»
Хордома	• иматиниб, до прогрессирования или неприемлемой токсичности • дазатиниб, до прогрессирования или неприемлемой токсичности • сунитиниб, до прогрессирования или неприемлемой токсичности • эрлотиниб, до прогрессирования или неприемлемой токсичности • лапатиниб, при EGFR-положительной хордоме до прогрессирования или неприемлемой токсичности • сорафениб, до прогрессирования или неприемлемой токсичности
Гигантоклеточная опухоль кости	• деносумаб, см. табл. 7
MSI-h/dMMR/TMB-h	• пембролизумаб, до прогрессирования или неприемлемой токсичности • ниволумаб + ипилимумаб, до прогрессирования или неприемлемой токсичности

3.2.4. Хордома

Хордома представляет собой низкозлокачественную медленно растущую, но местно-инвазивную и агрессивную опухоль, встречающуюся в структурах основания черепа и осевого скелета. Заболеваемость составляет менее 0,1 случая на 100 000 человек в год. Известно, что хордомы развиваются из остатков нотохорд и чаще всего встречаются в крестце (50%), структурах основания черепа (30%) и подвижной части позвоночника (20%). Несмотря на то, что хордомы относятся к медленно растущим опухолям, они обладают выраженной склонностью к рецидивам и способностью к метастазированию в кости, легкие и печень, частота которого, по данным разных авторов, достигает 43%. Хордомы обычно возникают в возрасте от 40 до 60 лет, но были зарегистрированы у детей и у очень пожилых людей. Хордомы составляют примерно 20% первичных опухолей позвоночника и только 3% всех опухолей костей. Наиболее распространенной локализацией является крестцовая/копчиковая область (50%), за которой следуют сфено-затылочная область (35%) и мобильный отдел позвоночника (около 10–15%). Менее 5% хордом встречаются у детей.

Клиническая картина полностью зависит от расположения хордомы. Пациенты с хордомой основания черепа чаще имеют головные боли и/или дисфункцию черепных нервов. При внутричерепных опухолях наиболее распространенными симптомами являются диплопия и головная боль. Хордомы шейного отдела позвоночника клинически проявляются неспецифической болью в шее, плече или руке. У пациентов с крестцово-копчиковой хордомой клиническая картина зависит от уровня поражения крестца. Выделяют высокие, средние и низкие хордомы, поражающие соответственно S2 позвонок и выше (высокие), до S3 (средние) и до S4 позвонка (низкие). В 50% случаев ввиду вовлечения в опухолевый процесс нервных корешков от уровня S1-S5 заболевание проявляется вегетативными симптомами в виде недержания мочи и дисфункции кишечника. В 30% опухоль про-

является парезом или пlegией нижних конечностей, что связано с распространением опухоли в позвоночные отверстия и сдавлением крестцовых нервных корешков или подвздошно-поясничного нервного ствола. Указанные симптомы часто бывают стертыми и долго проявляются в слабой форме, что обуславливает отсроченное, в среднем в течение 10 месяцев, обращение пациентов к врачу. Гистологически выделяют 3 типа хордом: классическую, низкодифференцированную и дедифференцированную хордомы; кроме того, выделяют хондронную хордому как один из вариантов классической хордомы.

Особенности лечения. Хирургическая *en-bloc* резекция с отрицательными краями является стандартом лечения хордом позвоночника и крестца. Радикальная резекция опухолей с негативными краями резекции связана с более длительной безрецидивной выживаемостью. Однако, радикальное хирургическое лечение не всегда возможно, особенно при локализации в позвоночнике. Кроме того, *en-bloc* резекция сопряжена с высокой частотой развития осложнений. При высоких резекциях крестца радикальное оперативное вмешательство приводит к стойкому нарушению функции тазовых органов и большому риску развития раневой инфекции. В случае положительного края резекции обязательным является проведение послеоперационной ЛТ.

Возможности лекарственной терапии при распространенной хордоме ограничены (табл. 6 и 7). Иматиниб и сорафениб являются агентами с наибольшим доказательством эффективности при прогрессирующей хордоме и представляют разумные варианты паллиативного лечения для замедления прогрессирования заболевания или облегчения симптомов. Дедифференцированные хордомы лечат в соответствии с рекомендациями по лечению саркомы мягких тканей, ХТ проводится при клинических показаниях. Лечение пациентов с хордами должно проводиться в многопрофильных онкологических клиниках группой врачей, которые являются экспертами в области лечения хордом.

Лучевая терапия. Предоперационный курс дистанционной ЛТ при локализации опухоли в позвонках или крестце следует проводить только при большой вероятности R1 или R2 края резекции. Рекомендовано проведение курса дистанционной ЛТ на область первичной опухоли в режиме стандартного фракционирования РОД 2 Гр до СОД 50 Гр. В случае локализации опухоли в костях основания черепа проведение предоперационного курса ЛТ не рекомендуется. Послеоперационный курс дистанционной ЛТ следует проводить только в случае нерадикальной операции. Показано облучение ложа удаленной опухоли в РОД 2 Гр до СОД 70 Гр при R1, эскалация дозы до СОД 72–78 Гр — в случае R2 в крае резекции. При невозможности выполнения радикальной операции показано проведение курса дистанционной ЛТ на область первичной опухоли в РОД 2 Гр до СОД 72–78 Гр. Как и для хондросарком, возможно рассмотреть варианты лечения неоперабельных опухолей при помощи стереотаксической ЛТ или радиохирургии, либо в лечебных учреждениях, располагающих протонной ЛТ.

3.2.5. Гигантоклеточная опухоль

Гигантоклеточная опухоль (ГКО) является относительно редким остеолитическим новообразованием костей скелета, для которого характерны местно-агрессивный характер течения, высокая частота местных рецидивов и низкий метастатический потенциал. В 80% случаев данным заболеванием страдают пациенты в возрасте 20–50 лет с пиком

заболеваемости на третьем десятилетии жизни. Примерно в половине всех случаев заболевания поражается дистальный отдел бедренной кости или проксимальный отдел большеберцовой кости. Менее частые локализации включают тела позвонков (3–6%), кости таза (4–9%), крестец (4–9%), череп и кости лицевого скелета (2–4%), а также мелкие кости кисти и стопы (1–5%).

Хирургическое лечение, возможности лекарственной терапии при ГКО. Радикальное хирургическое лечение является стандартом лечения ГКО и соответствует общим хирургическим принципам лечения костных сарком. Однако, при некоторых локализациях (позвоночник, кости таза, кисть, стопа) или распространенности процесса это не всегда возможно или приводит к ухудшению функциональных результатов и качества жизни пациента. При выполнении нерадикального объема операции функциональные результаты значительно лучше, но при этом риск местного рецидива достигает 60%. Деносумаб снижает потребность в инвалидизирующем хирургическом вмешательстве или откладывает его, приводит к быстрому снижению болевого синдрома, позволяет достичь длительного контроля над заболеванием и, по данным некоторых нерандомизированных исследований, влияет на снижение риска рецидива заболевания (табл. 7). При неоперабельном и/или диссеминированном заболевании рекомендовано длительное лечение, в том числе с переходом на поддерживающую терапию (табл. 7). При операбельной ГКО кости проведение предоперационной терапии деносумабом позволяет выполнить операцию с лучшим функциональным результатом и, в зависимости от объема операции, влияет на риск рецидива заболевания. Минимальная продолжительность предоперационной терапии составляет 6 введений и может быть увеличена при нарастании положительного эффекта на фоне лечения, при анатомически сложных локализациях заболевания и высоких рисках послеоперационных осложнений или рецидива заболевания. Злокачественная ГКО (первичная и вторичная) встречается крайне редко, прогноз значительно хуже, а лечение соответствует протоколам лечения костных сарком. Тактика лечения пациентов с ГКО должна определяться в референтных онкоортопедических центрах.

Лучевая терапия. В случае невозможности выполнения радикальной операции, при прогрессировании или рецидиве, если резервы лекарственного лечения (деносумаб) исчерпаны, рекомендуется проведение курса дистанционной ЛТ области первичной опухоли в режиме стандартного фракционирования с РОД 2 Гр до СОД 50 Гр. Возможна эскалация СОД до 60 Гр. По данным литературы, существует вероятность малигнизации опухоли после проведения облучения (вторично злокачественная ГКО).

3.2.6. Другие опухоли

Тактика лечения редких гистологических типов опухолей костей скелета в обязательном порядке должна быть принята мультидисциплинарным консилиумом в референтных саркомных центрах. В основном при бурном прогрессировании опухоли применяются общие принципы лечения, как при остеосаркоме или СЮ в зависимости от принадлежности опухоли к той или иной гистологической группе (табл. 6 и 7). Проведение иммунотерапии при костных опухолях не является стандартом лечения и на основе имеющихся

исследований показало низкую эффективность. Терапия пембролизумабом или нивалу-мабом + ипилимумабом возможна при отсутствии/исчерпанности стандартных методов лечения, наличии MSI-H и/или высокой мутационной нагрузки в опухоли.

Таблица 7. Рекомендуемые схемы лекарственной терапии при первичных опухолях костей скелета.

Схема	Режим лечения
Химиотерапия при первичных опухолях костей скелета	
VAC-IE	VAC: • День 1: винкристин 2 мг в/в кап. • День 1: доксорубицин 75 мг/м² в/в кап. • День 1: циклофосфамид 1200 мг/м² в/в • День 2–11: филграстим 5 мкг/кг п/к или до восстановления АЧН $\geq 5,0 \times 10^9$/л (или во 2-й день эмпэгфилграстим 7,5 мг п/к или другие формы пегилированных КСФ) Далее через 3 недели IE: • День 1–5: этопозид 100 мг/м² в/в кап. • День 1–5: ифосфамид 1800 мг/м² в/в кап. • День 1–5: месна¹ 100–120% дозы ифосфамида в/в струйно • День 6–15: филграстим 5 мкг/кг п/к или до восстановления уровня нейтрофилов $> 5,0 \times 10^9$/л (или в 6-й день эмпэгфилграстим 7,5 мг п/к или другие формы пегилированных колониестимулирующих факторов) Каждые 3 недели
HD I	• День 1–7: ифосфамид 2000 мг/м² в/в кап 3 часа или инфузия 24 часа ежедневно (суммарная курсовая доза 14000 мг/м²) • День 1–7: месна¹ 100–120% дозы ифосфамида в/в • День 8–17: филграстим 5 мкг/кг п/к или до восстановления АЧН $\geq 5,0 \times 10^9$/л (или в 8-й день эмпэгфилграстим 7,5 мг п/к или другие формы пегилированных КСФ) Каждые 3 недели
AP	• День 1: цисплатин² 120 мг/м² в/в 4-часовая инфузия на фоне гипергидратации • День 1–4: доксорубицин³ 22,5 мг/м² (суммарная курсовая доза 90 мг/м² за 96 часов) в/в 24-часовая инфузия • День 6–15: филграстим 5 мкг/кг п/к или до восстановления АЧН $\geq 5,0 \times 10^9$/л (или в 6-й день эмпэгфилграстим 7,5 мг п/к или другие формы пегилированных КСФ) Каждые 4 недели Или • День 1–3: доксорубицин³ 25 мг/м² в/в (суммарная курсовая доза 75 мг/м² за 72 часа) 24-часовая инфузия • День 4: цисплатин² 100 мг/м² в/в 4-часовая инфузия на фоне гипергидратации • День 5–14: филграстим 5 мкг/кг п/к или до восстановления АЧН $\geq 5,0 \times 10^9$/л (или в 5-й день эмпэгфилграстим 7,5 мг п/к или другие формы пегилированных КСФ) Каждые 3 недели
MAP (для пациентов молодого возраста)	• День 1: цисплатин² 120 мг/м² в/в 4-часовая инфузия на фоне гипергидратации • День 1–3: доксорубицин³ 25 мг/м² в/в (суммарная курсовая доза 75 мг/м² за 72 часа) 24-часовая инфузия • День 5–14: филграстим 5 мкг/кг п/к или до восстановления АЧН $\geq 5,0 \times 10^9$/л (или в 5-й день эмпэгфилграстим 7,5 мг п/к или другие формы пегилированных КСФ) • День 28, 35: метотрексат⁴ 10000–12000 мг/м² в/в с последующей инфузией кальция фолината и контролем концентрации метотрексата в крови Каждые 6 недель

Схема	Режим лечения
HD Mtx (для пациентов молодого возраста)	День 1: метотрексат* 12000 мг/м² в/в с последующей инфузией кальция фолината и контролем концентрации метотрексата в крови Каждые 2 недели
GemTax	Стандартный режим: - День 1, 8: гемцитабин 900 мг/м² в/в кап 90-минутная инфузия - День 8: доцетаксел 100 мг/м² в/в кап 60 мин. - День 9–15: филграстим 5 мкг/кг п/к или до восстановления АЧН $\geq 5,0 \times 10^9/\text{л}$ (или в 9-й день эмпэгфилграстим 7,5 мг п/к или другие формы пегилированных КСФ) Каждые 3 недели или Режим для пациентов, ранее получавших системную ХТ с эпизодами гематологической токсичности 3–4 степени и/или после ЛТ костей таза: - День 1, 8: гемцитабин 675 мг/м² в/в кап 90-минутная инфузия - День 8: доцетаксел 75 мг/м² в/в кап 60 мин. - День 9–15: филграстим 5 мкг/кг п/к или до восстановления АЧН $\geq 5,0 \times 10^9/\text{л}$ (или в 9-й день эмпэгфилграстим 7,5 мг п/к или другие формы пегилированных КСФ) Каждые 3 недели
темозолomid + иринотекан	- День 1–5: темозоломид 100 мг/м² в/в кап. - День 1–5: иринотекан 40 мг/м² в/в кап. Каждые 4 недели
винкристин + темозоломид + иринотекан	- День 1: винкристин 2 мг в/в кап. - День 1–5: темозоломид 125 мг/м² в/в кап. - День 1–5: иринотекан 50 мг/м² в/в кап. Каждые 3–4 недели
циклофосфамид + топотекан	- День 1–5: циклофосфамид 250 мг/м² в/в кап. - День 1–5: топотекан 0,75 мг/м² в/в кап. Каждые 4 недели
Таргетная и иммунотерапия при первичных опухолях костей	
пазопаниб	800 мг в сутки внутрь
дазатиниб	70 мг × 2 раза в сутки внутрь
иматиниб	400 мг × 1 раз сутки внутрь
сунитиниб	37,5 мг внутрь
сорафениб + эверолимус	Сорафениб 400 мг × 2 раза в сутки внутрь + эверолимус 5мг × 1 раз в сутки внутрь
сорафениб	400 мг × 2 раза в сутки внутрь
кабозантиниб	60 мг в сутки внутрь
регорафениб	160 мг 1 раз в сутки внутрь с 1-го по 21-й день, каждые 4 недели
эрлотиниб	150 мг в сутки внутрь
лапатиниб	1500 мг в сутки внутрь
деносумаб	День 1, 8, 15, 28: 120 мг п/к, далее – 1 раз в 28 дней, предоперационная длительность введения в зависимости от объема операции и локализации опухоли Поддерживающая терапия: 120 мг п/к 1 раз в 3 месяца, длительно

Схема	Режим лечения
пембролизумаб	200 мг в/в кап. каждые 3 недели или 400 мг в/в кап каждые 6 недель
ниволумаб + ипилимумаб	День 1: ниволумаб 240 мг в/в кап каждые 2 недели День 1: ипилимумаб 1 мг/кг в/в кап каждые 6 недель

¹ Месна применяется в суточной дозе, составляющей 100–120% от дозы ифосфамида и разделенной на 3 введения в течение дня: вместе с введением ифосфамида и далее через 4 и 8 часов от завершения его инфузии. Суточную инфузию ифосфамида следует сопровождать 24 инфузией месны в дозе, составляющей 100–120% от разовой дозы ифосфамида.

² Цисплатин вводится на фоне гипергидратации солевых растворов с форсированным маннытоловым диурезом и комбинированной антиэметической терапией.

³ Доксорубицин вводится в центральную вену в виде суточной инфузии с помощью инфузомата или помпы.

⁴ Метотрексат вводится на фоне гипергидратации, подщелачивания и антидотной терапии лейковорином в дозе 15 мг/м² начиная с 24ч от начала инфузии метотрексата каждые 6 часов до снижения концентрации метотрексата в крови до уровня менее 0,1 мМ. Контроль концентрации метотрексата в конце 4 часа инфузии, и далее каждые 24 часа от начала инфузии метотрексата.

4. НАБЛЮДЕНИЕ

Пациенты с костной саркомой, закончившие программное лечение, должны наблюдаться с периодичностью 1 раз в 3 мес. в течение первых 2 лет, в третий год — 1 раз в 4 мес., далее — 1 раз в 6 мес. в течение 4–5 года. Обязательными процедурами являются выяснение жалоб, осмотр, рентгенография органов грудной клетки (КТ — по показаниям), УЗИ области послеоперационного рубца, рентгенография зоны костного поражения, определение уровня ЩФ, остеосцинтиграфия и ПЭТ-КТ (по показаниям).

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-330-352

Цитирование: Егоренков В.В., Бохан А.Ю., Нестерова А.И., Тарарыкова А.А., Тюляндина А.С., Шарабура Т.М. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению сарком мягких тканей. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 330–352.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

РЕКОМЕНДАЦИИ ВОСТОЧНО-ЕВРОПЕЙСКОЙ ГРУППЫ
ПО ИЗУЧЕНИЮ САРКОМ

Коллектив авторов: Егоренков В.В., Бохан А.Ю., Нестерова А.И., Тарарыкова А.А., Тюляндина А.С., Шарабура Т.М., Шелехова К.В., Феденко А.А.

Ключевые слова: саркомы мягких тканей, диагностика, лечение

Саркомы мягких тканей (СМТ) — группа злокачественных опухолей, развивающихся в мягких соединительных тканях организма, включая мышцы, нервы, сухожилия, жир и стенки кровеносных и лимфатических сосудов. Могут возникать практически в любом месте тела, включая голову, шею и туловище, но чаще всего встречаются на руках, ногах и забрюшинном пространстве.

1. TNM И СТАДИРОВАНИЕ

1.1. Определение pT

В действующей классификации критерий размера опухоли варьирует в зависимости от анатомической локализации.

Первичная опухоль (pT): конечности, туловище и забрюшинное пространство

- _pTx: первичная опухоль не может быть определена;
- _pT0: нет признаков первичной опухоли;
- _pT1: опухоль 5 см и менее в наибольшем измерении;
- _pT2: опухоль более 5 см, но менее 10 см в наибольшем измерении;
- _pT3: опухоль более 10 см, но не более 15 см в наибольшем измерении;
- _pT4: опухоль более 15 см в наибольшем измерении.

Первичная опухоль (pT): голова и шея

- _pTx: первичная опухоль не может быть определена;
- _pT0: нет признаков первичной опухоли;
- _pT1: опухоль 2 см и менее в наибольшем измерении;

- _pT2: опухоль более 2 см, но менее 4 см в наибольшем измерении;
- _pT3: опухоль более 4 см в наибольшем измерении;
- _pT4a: опухоль инвазирует ткани орбиты, основания черепа и твердую мозговую оболочку, центральный висцеральный компартмент¹, лицевой скелет и/или крыловидную мышцу;
- _pT4b: опухоль инвазирует паренхиму мозга, вовлекает сонную артерию, инвазирует превертебральные мышцы и вовлекает ЦНС путем периневрального распространения.

Первичная опухоль (pT): органы грудной и брюшной полости

- _pTx: первичная опухоль не может быть определена;
- _pT0: нет признаков первичной опухоли;
- _pT1: опухоль ограничена одним органом;
- _pT2a: опухоль инвазирует серозу или висцеральный перитонеум;
- _pT2b: опухоль с микроскопическим распространением за пределы серозы;
- _pT3: опухоль инвазирует другие органы и макроскопически распространяется за пределы серозы;
- _pT4a: мультифокальная опухоль вовлекает не более 2 участков в одном органе;
- _pT4b: мультифокальная опухоль вовлекает более 2, но менее 5 участков в одном органе;
- _pT4c: мультифокальная опухоль вовлекает более 5 участков.

1.2. Глубина

В 8-й редакции классификации TNM критерий глубины больше не используется из-за ограниченного влияния на прогноз. В предыдущих изданиях глубина расположения опухоли оценивалась относительно той или иной фасции конечности или туловища. Поверхностные образования определялись как лишенные любого вовлечения поверхностной окружающей мышечной фасции конечности или туловища. Для стадирования все забрюшинные и висцеральные новообразования расценивались как глубокие.

1.3. Региональные лимфатические узлы

Метастазы CMT взрослых в лимфатических узлах редки, но, когда встречаются, делают прогноз крайне неблагоприятным. Наличие позитивных лимфатических узлов (N1) в отсутствие отдаленных метастазов классифицируется как IIIB стадия. Клинически

¹ Центральным висцеральным компартментом головы и шеи — неоднозначный термин: по данным большинства авторов, представляет собой анатомическое пространство, включающее щитовидную железу, гортань, трахею, шейную часть пищевода, гортаноглотку и, по некоторым определениям, ротоглотку и носоглотку.

или патоморфологически негативные лимфоузлы должны обозначаться как N0; характеристика Nx использоваться не должна.

Региональные лимфатические узлы (pN)

- _pNx: региональные лимфатические узлы не могут быть определены;
- _pN0: нет метастазов в региональных лимфатических узлах;
- _pN1: метастазы в региональных лимфатических узлах.

1.4. Рестадирование рецидивных опухолей

Аналогичный принцип должен применяться при рестадировании в случае рецидива саркомы. В таких заключениях необходимо точно указывать, имеется ли первичная опухоль или рецидив ранее пролеченного новообразования. По возможности, следует указывать предполагаемый этиологический фактор, например, радиация, врожденные или приобретенные генетические синдромы.

1.5. TNM классификация

Для идентификации особенных случаев TNM или pTNM классификаций используется суффикс «m» и префиксы «у» и «г». Они указывают на то, что случай нуждается в отдельном анализе.

Суффикс «m» указывает на наличие множественной первичной опухоли одной локализации и записывается в круглых скобках: pT(m)NM.

Префикс «у» обозначает те случаи, когда стадирование проводится во время или после комплексного лечения. Категория «у» не оценивает опухоль до лечения.

Префикс «г» указывает на рецидивную опухоль после документированного безопухолевого интервала и обозначается как gTNM.

1.6. Обобщение по категории M

pMx и pM0 (отсутствие отдаленных метастазов) не несут значимой информации для клиницистов и статистиков и иногда могут создать путаницу в стадировании.

1.7. Группировка по стадиям

1.7.1. Для СМТ головы и шеи, висцеральных органов брюшной и грудной полостей, орбиты нет системы группировки по стадиям.

1.7.2. Группировка по стадиям для СМТ туловища, конечностей и забрюшинного пространства представлена в табл. 1.

Таблица 1. Группировка по стадиям для СМТ туловища, конечностей и забрюшинного пространства.

Стадия	T	N	M	G	Степень злокачественности
IA	T1	N0	M0	G1, Gx	Low-grade
IB	T2	N0	M0	G1, Gx	Low-grade
	T3	N0	M0	G1, Gx	Low-grade
	T4	N0	M0	G1, Gx	Low-grade
II	T1	N0	M0	G2, G3	High-grade
IIIA	T2	N0	M0	G2, G3	High-grade
IIIB	T3	N0	M0	G2, G3	High-grade
	T4	N0	M0	G2, G3	High-grade
	Любая T	N11	M0	Любая G	Любой grade
IV	Любая T	Любое N	M1	Любая G	Любой grade

¹ AJCC (Американский объединенный комитет по раку) классифицирует N1 как IV стадию для СМТ конечностей и поверхностных мягких тканей туловища с целью упрощения, на основании идентичного биологического поведения заболевания N1 как при III стадии, так и при IV стадии.

1.8. Дополнительные характеристики

Опухоль, оставшаяся у пациента после терапии (например, хирургическая резекция), обозначается как категория R и классифицируется следующим образом:

- Rx —наличие остаточной опухоли не может быть оценено
- R0 — нет остаточной опухоли
- R1 — микроскопическая остаточная опухоль
- R2 — макроскопическая остаточная опухоль.

Для хирургов R классификация может быть полезна с точки зрения оценки полноты хирургической экцизии. Для патологов R классификация значима для оценки статуса края резекции макропрепарата. Опухоль, вовлекающая край резекции при патоморфологическом исследовании, может быть обозначена как остаточная и классифицирована как макроскопическая или микроскопическая согласно находкам в краях резекции.

1.9. Лимфатические узлы

За исключением эпителиоидной и светлоклеточной СМТ, метастазы других СМТ в региональных лимфатических узлах редки. Обычно нет необходимости тщательно

исследовать лимфатические узлы. Наличие метастазов в региональных лимфатических узлах имеет прогностическое значение и должно быть указано. Согласно 8-й редакции классификации TNM, для СМТ, локализующихся на теле, конечностях и в забрюшинном пространстве, N1M0 заболевание должно быть расценено как стадия IIIB, а не стадия IV.

1.10. Края резекции

Расстояние от опухоли до краев резекции указывается в сантиметрах. Рекомендуется исследовать края резекции, если расстояние до опухоли составляет менее 2 см. Несмотря на то, что нет полного согласия по этому вопросу, рекомендуется специфицировать локализацию и расстояние до краев резекции менее 2 см. Если в образце ткани присутствует не пораженная опухолью кость или опухоль находится на расстоянии более 2 см от края резекции, костный мозг может быть выскоблен и обозначен как край резекции.

1.11. Лимфо-сосудистая инвазия

Включает инвазию в лимфатические узлы и микрососуды. Согласно AJCC/UICC, лимфо-сосудистая инвазия не затрагивает категорию T, отражающую местное распространение опухоли, если это не включено в определение категории T.

1.12. Патоморфоз

Хотя согласие по оценке патоморфоза СМТ не достигнуто, должны предприниматься попытки для измерения эффекта неoadъювантной терапии, особенно в исследовательских целях. Терапевтический эффект выражается как видимый процент некротизированной опухолевой ткани от общей опухолевой массы. Для исследования выбираются образцы неразжиженной опухолевой ткани. Как минимум один образец некротизированной опухолевой ткани (всегда на границе с видимой опухолью) должен быть взят на исследование для верификации некроза, поскольку макроскопически похожий вид могут иметь участки миксоматоза.

2. ДИАГНОСТИКА

2.1. Методы диагностики

СМТ диагностируются с помощью биопсии. Тип биопсии зависит от размера опухоли и её расположения. Могут быть использованы следующие типы биопсии:

- пункционная биопсия — удаление ткани с помощью широкой иглы; процедура проводится под навигационным контролем (УЗИ, КТ, МРТ);
- инцизионная биопсия — удаление части новообразования или образца ткани; может быть выполнена, когда пункционная биопсия небезопасна или ее результаты не ясны.

В тщательном планировании биопсии должны участвовать хирург и врач отделения лучевой диагностики, который использует медицинские изображения для постановки

диагноза. Поскольку диагноз зачастую морфологически трудно интерпретируется, образцы тканей должны быть исследованы патологоанатомом, имеющим опыт диагностики СМТ. Для визуализации СМТ используют различные тесты, такие как:

- первичное обследование больных с подозрением на первичное злокачественное новообразование (рецидив) с помощью УЗИ;
- КТ или МРТ для уточнения всех необходимых характеристик опухоли и степени вовлечения в процесс соседних структур, в т. ч. сосудов;
- ангиография в отдельных случаях (предоперационная лечебная эмболизация, оценка степени васкуляризации опухоли);
- при рецидивах и опухолях больших размеров (более 10 см), особенно тазовой локализации, показано выполнение МРТ.

2.2. Основные параметры морфологического исследования

Протокол патологоанатомического исследования новообразования мягких тканей должен содержать следующую информацию:

- объем хирургического вмешательства, которое было выполнено;
- локализацию опухоли;
- структуры/органы, представленные для исследования;
- размер, гистологический тип (нозологическая форма), grade с применением 2-х или 3-х-ранговой системы (при этом для ряда нозологий, в частности, эмбриональной, альвеолярной рабдомиосаркомы, экстраклеточной миксоидной хондросаркомы, альвеолярной саркомы мягких тканей, светлоклеточной саркомы и эпителиоидной саркомы, указание grade не рекомендовано; оценка grade злокачественных опухолей из оболочек периферических нервов остается дискуссионной);
- распространение неоплазмы в кожу, мышцы, периостеум, кость, суставную полость, вовлеченность крупных сосудов и нервов;
- статус краев резекции с точным указанием расстояния до ближайшего края резекции (менее 2 см);
- наличие отсевов (сателлитов) опухоли в окружающих тканях;
- наличие/отсутствие метастазов, в том числе в лимфатических узлах.

2.2.1. Локализация СМТ

Локализация СМТ имеет большое значение для диагностики нозологии. В 8-й редакции классификации TNM и AJCC руководства по стадированию акцентировано внимание на первичной локализации СМТ как фактора, влияющего на риск рецидивирования и метастазирования. Для СМТ тела и конечностей, забрюшинного пространства, головы и шеи, висцеральной, а также орбитальной локализации разработаны разные системы стадирования.

2.2.1.1. Голова и шея

Система стадирования применяется для СМТ, развившихся в подкожных и глубоких структурах шеи, включая нейро-сосудистые, в полости рта, верхнем дыхательном тракте, включая носовую полость, синусы, глотку, гортань, нижневисочную ямку и жевательное пространство, большие слюнные железы, щитовидную и паращитовидные железы, шейный отдел пищевода и трахеи, а также периферические и черепные нервы. Традиционный порог размера опухоли (5 см) для этой группы не применяется. Опухоли этой локализации имеют больший риск прогрессирования (рецидивы, метастазы) при меньших, по сравнению с другими локализациями, размерах первичного узла.

2.2.1.2. Туловище и конечности

Система стадирования применяется к СМТ, развившимся на туловище и конечностях, включая молочную железу.

2.2.1.3. Грудная и брюшная полость

Система стадирования применяется к СМТ, развившимся в полостных органах, включая пищевод, желудок, тонкую и толстую кишку, а также в паренхиматозных органах (печень, почки, легкие, сердце). СМТ, развившиеся в перитонеальной, плевральной и медиастинальной полостях, но не исходящие из органов, могут стадироваться по системе ретроперитонеальных сарком.

2.2.1.4. Забрюшинное пространство

Система стадирования применяется к СМТ, развившимся в забрюшинном пространстве, перитонеальной, плевральной и медиастинальной полостях, но не исходящим из органов, расположенных в этих пространствах.

2.2.1.5. Орбита

Система стадирования применяется к саркомам, развившимся из структур полости орбиты, включая глазной нерв и его оболочки, слезные железы, экстраокулярные мышцы, фасции, орбитальный жир, сосуды.

3. ЛЕЧЕНИЕ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

3.1. Варианты лечения в зависимости от стадии

3.1.1. Лечение СМТ I стадии может включать следующее:

- удаление опухолевого образования в объеме органосохраняющего широкого иссечения;
- ЛТ до и/или после операции;
- высокодозная ЛТ при опухолях, которые невозможно удалить хирургическим путем.

3.1.2. Лечение СМТ II и III стадий без распространения на регионарные лимфатические узлы может включать следующее:

- удаление опухолевого образования в объеме органосохраняющего широкого иссечения;
- ЛТ до и/или после операции;
- ЛТ и/или ХТ перед органосохраняющей операцией; ЛТ также может быть назначена после операции;
- высокодозная ЛТ при опухолях, которые невозможно удалить хирургическим путем.

3.1.3. Лечение СМТ III стадии с распространением на регионарные лимфатические узлы может включать следующее:

- удаление опухолевого образования в объеме органосохраняющего широкого иссечения с лимфаденэктомией с использованием послеоперационной ЛТ;
- удаление опухолевого образования в объеме органосохраняющего широкого иссечения с неoadъювантной терапией (ХТ и/или ЛТ) или адъювантной терапией (ХТ и/или ЛТ).

3.1.4. Лечение СМТ IV стадии может включать следующее:

- хирургическое вмешательство в объеме широкого иссечения первичной опухоли (в том числе на участках метастазирования) как элемент циторедуктивных вмешательств с использованием реконструктивно-пластического компонента; направлено на снижение объема опухолевой массы и/или ликвидацию нежелательных явлений, связанных с опухолевым ростом;
- химиотерапия;
- таргетная терапия;
- участие в клинических исследованиях.

3.1.5. Лечение рецидивирующей СМТ может включать следующее:

- хирургическое вмешательство в объеме широкого иссечения рецидивной опухоли с использованием реконструктивно-пластического компонента; направлено на снижение объема опухолевой массы и/или ликвидацию нежелательных явлений, связанных с опухолевым ростом;
- циторедуктивные операции, направленные на снижение объема опухолевой массы и/или ликвидацию нежелательных явлений, связанных с опухолевым ростом (распад, кровотечение и т. д.);
- химиотерапия;
- таргетная терапия;
- участие в клинических исследованиях.

3.2. Хирургическое лечение

Хирургическое лечение СМТ тканей является основным, когда речь идет о местном процессе. Достижение высоких показателей выживаемости возможно только при использовании хирургического этапа. Опухоли до 5 см могут быть излечены только оперативным

вмешательством. Опухоли больших размеров подлежат хирургическому удалению после индукционной (предоперационной) терапии. Оперативное вмешательство является обязательным этапом многокомпонентной терапии высоко злокачественных местно-распространенных СМТ.

Широкое иссечение опухоли в пределах здоровых тканей с учетом принципов футлярности и зональности является стандартом хирургического вмешательства. Минимальным считается отступ от новообразования, равный 1 см; удаление опухоли в мышечной фасции или муфте подразумевает край $> 1\text{--}5$ см. Край может быть минимальным при наличии стойкого анатомического барьера, такого как мышечная фасция или надкостница, сухожильный конец мышцы. Краевое иссечение может рассматриваться в исключительных случаях. Критериями радикальности могут служить операционная фотофиксация, разметка краёв хирургом. Край резекции — единственный объективный критерий, определяется совместно хирургом и гистологом. Зону и тракт биопсии необходимо включить в объем окончательного хирургического вмешательства. Наличие микроскопически положительного края является показанием для повторного иссечения и/или послеоперационной ЛТ. Разметка ложа опухоли хирургом должна выполняться для определения полей последующей ЛТ. В отдельных клинических случаях показана ИОЛТ для уменьшения частоты локальных рецидивов.

Радикальное хирургическое вмешательство при СМТ позволяет снизить частоту локальных рецидивов до 15%. Радикальная операция предполагает выполнение вмешательств различного объема: удаление одного или более мышечно-фасциальных футляров, резекцию магистрального сосудистого пучка, резекцию костных структур, обширные резекции грудной и брюшной стенки, резекцию структур позвоночного столба, резекцию костей таза и т. д. Каждое вмешательство необходимо планировать заранее на мультидисциплинарном консилиуме с участием онкоортопеда, нейрохирурга, пластического хирурга, микрохирурга, абдоминального и торакального хирургов, радиолога, химиотерапевта. Выполнение калечащих операций показано в тех случаях, когда достигнуть радикальности R0 (R1) путем органосохраняющего лечения технически невозможно. Выполнение всего объема онкоортопедического хирургического пособия возможно только в крупных саркомных центрах. Хирургические вмешательства должны выполняться специалистами, работающими и/или сертифицированными в онкоортопедических клиниках.

Хирургическое лечение олигометастатической болезни после эффективного лекарственного лечения показано во всех случаях. Использование хирургического пособия (видеоассистированной торакоскопии, торакотомии) при единичных и солитарных очагах после эффективной ХТ увеличивает выживаемость больных с метастазами в легких. Хирургический этап применяется также с диагностической целью при множественных метастазах после длительного положительного эффекта ХТ (для дифференциальной диагностики остаточной опухоли и посттерапевтического фиброза).

Хирургические вмешательства различного объема (вертебропластика, абляция, эмболизация) используются также для минимизации симптомов, связанных с наличием опухоли (боль, кровотечение, компрессия нервных структур и т. д.).

3.3. Принципы лучевой терапии сарком мягких тканей

- 3.3.1.** Лучевая терапия (ЛТ) в комбинации с операцией необходима при высоком риске рецидива для улучшения локального контроля. Факторами высокого риска рецидива являются опухоль > 5 см, G2–3, ожидаемый или подтвержденный положительный или близкий (≤ 10 мм) край резекции.
- 3.3.2.** При локализованных СМТ конечностей и туловища при наличии показаний к ЛТ предпочтительна неoadъювантная ЛТ в связи с меньшим объемом облучения, меньшей суммарной дозой и, как следствие, меньшим риском поздних осложнений (фиброз, отек, тугоподвижность суставов) в сравнении с адъювантной ЛТ, но при более высоком риске послеоперационных осложнений.
- 3.3.3.** Операция на первом этапе с адъювантной ЛТ предпочтительна при осложненном течении заболевания (боль, распад опухоли, кровотечение) и при высоком риске послеоперационных осложнений (опухоль > 10 см, близость опухоли к коже, расположение опухоли на нижних конечностях, курение, диабет, сопутствующие заболевания сосудов, ожирение).
- 3.3.4.** ЛТ не показана при низком риске рецидива: поверхностная опухоль ≤ 5 см, G1, удаление опухоли с широким краем резекции (≥ 1 см).
- 3.3.5.** При ретроперитонеальных саркомах ЛТ не должна применяться рутинно. При высоком риске рецидива предпочтительна неoadъювантная ЛТ.
- 3.3.6.** Для снижения риска лучевых осложнений предпочтительны ЛТ с модуляцией интенсивности (IMRT, VMAT), ЛТ с визуальным контролем (IGRT), протонная ЛТ. 3D-конформная ЛТ возможна в отдельных случаях при обеспечении лучшей защиты органов риска в сравнении с IMRT.
- 3.3.7.** Этап лучевого лечения должен проводиться в центрах, располагающих современным оборудованием, при участии специалистов, имеющих опыт лечения данной патологии.
- 3.3.8.** Схему лечения и последовательность методов определяет междисциплинарная команда, включающая хирурга, химиотерапевта, морфолога и радиотерапевта; учитываются параметры опухоли и ее локализация, морфологический подтип и G, коморбидный статус пациента, возможность радикального удаления без тяжелого функционального и косметического дефекта, риск послеоперационных осложнений, возможность повторной операции в случае рецидива.

3.4. Неоадъювантная лучевая терапия СМТ туловища и конечностей

3.4.1. Преимущества неоадъювантной ЛТ

Связаны с повышением вероятности операции R0, снижением васкуляризации опухоли, формированием псевдокапсулы, что облегчает последующее удаление опухоли.

3.4.2. Показания к неоадъювантной ЛТ

Локализованная первичная опухоль при наличии факторов риска рецидива (опухоль > 5 см, G2–3, ожидаемый положительный или близкий (≤ 10 мм) край резекции).

3.4.3. Схемы дистанционной неоадъювантной ЛТ

- Стандартная доза неоадъювантной ЛТ составляет 50 Гр за 25 фракций по 2,0 Гр или 50,4 Гр за 28 фракций по 1,8 Гр.
- Редукция дозы неоадъювантной ЛТ: в исследовании II фазы DOREMY у пациентов с миксоидной липосаркомой, характеризующейся относительной радиочувствительностью, суммарная доза неоадъювантной ЛТ была снижена до 36 Гр за 18 фракций по 2,0 Гр без ухудшения результатов и при снижении риска послеоперационных осложнений.

ПРИМЕЧАНИЕ

- В связи с низким риском регионарного метастазирования профилактическое облучение регионарных лимфатических узлов не проводится.
- С целью радиосенсибилизации могут применяться физические (гипертермия) факторы и/или ХТ. В связи с отсутствием стандартных схем радиосенсибилизация может применяться в рамках клинических исследований в центрах, располагающих необходимым оборудованием и опытом лечения СМТ.
- Операция выполняется через 4–6 недель после завершения неоадъювантной ЛТ.

3.5. Адъювантная лучевая терапия СМТ туловища и конечностей

3.5.1. Преимущество в сравнении с неоадъювантной ЛТ связано с наличием информации о состоянии края резекции — основного фактора, определяющего риск рецидива, но большая доза и больший объем облучения определяют и более высокий риск поздних лучевых осложнений (фиброз, отек, тугоподвижность суставов).

3.5.2. Показанием к адъювантной ЛТ является наличие одного или нескольких факторов риска рецидива: опухоль > 5 см, G2–3, положительный или близкий (≤ 10 мм) край резекции (допускается минимальный отступ от края опухоли при наличии анатомического барьера: фасция, надкостница, сухожилие).

- 3.5.3.** Схема дистанционной ЛТ: суммарная доза составляет 50 Гр за 25 фракций или 50,4 Гр за 28 фракций по 1,8 Гр на объем CTV1 с дополнительным бустом CTV2 на ложе удаленной опухоли в дозе 10–20 Гр до суммарной дозы 60–70 Гр в зависимости от состояния края резекции.
- 3.5.4.** В центрах, располагающих необходимым оборудованием и опытом, для подведения буста может быть использована ИОЛТ, брахитерапия в режимах высокой (HDR) или низкой мощности дозы (LDR) в эквивалентных дозах.
- 3.5.5.** Адювантную ЛТ начинают в течение 6 недель после операции и при условии заживления послеоперационной раны.

3.6. Лучевая терапия забрюшинных сарком

- 3.6.1.** Результаты европейского рандомизированного исследования EORTC-62092 (STRASS) не выявили статистически значимого улучшения безрецидивной выживаемости при добавлении неоадьювантной ЛТ в дозе 50,4 Гр к операции у пациентов с ретроперитонеальными СМТ, но улучшение локального контроля удалось достичь у пациентов с липосаркомами. Следует воздержаться от рутинного применения ЛТ у пациентов с ретроперитонеальными саркомами; при высоком риске рецидива предпочтительна неоадьювантная ЛТ.
- 3.6.2.** Схемы неоадьювантной ЛТ ретроперитонеальных СМТ (предпочтительны технологии IMRT, VMAT, протонная ЛТ)
- Дистанционная ЛТ с суммарной дозой 50 Гр и разовой дозой 1,8–2,0 Гр.
 - Дистанционная ЛТ с суммарной дозой 45 Гр и разовой дозой 1,8 Гр с одновременным интегрированным бустом до суммарной дозы 57,5 Гр за 25 фракций на объем высокого риска, определяемого совместно с хирургом.
 - Дистанционная ЛТ с суммарной дозой 50 Гр и разовой дозой 1,8–2,0 Гр с ИОЛТ при подтвержденном или предполагаемом положительном крае резекции с дозой 10–12,5 Гр (R1) и 15 Гр (R2).

3.7. Самостоятельная лучевая терапия нерезектабельных сарком

При нерезектабельной опухоли или при отказе от операции проводится самостоятельная ЛТ. Целевые объемы и дозы соответствуют неоадьювантной ЛТ с дополнительным бустом (одновременным или последовательным) до суммарной дозы не менее 63 Гр (при применении современных технологий ЛТ, протонного излучения и с учетом толерантности прилежащих органов доза может быть увеличена до 70–80 Гр). Предпочтительна протонная терапия для достижения большего эффекта и снижения риска осложнений.

3.8. Неоадъювантная/адъювантная терапия операбельных сарком мягких тканей

Решение о проведении неоадъювантной и адъювантной химиотерапии при локализованных саркомах мягких тканей должно быть принято мультидисциплинарным консилиумом в референсных саркомных центрах. Основными показаниями являются высокозлокачественный и чувствительный к химиотерапии морфологический тип саркомы, высокий риск метастазирования и рецидива, размеры и локализация опухоли. Предоперационная химиотерапия увеличивает вероятность выполнения хирургического этапа в объеме R0, улучшает выживаемость до прогрессирования и качество жизни пациента. Проведение неоадъювантной химиотерапии предполагает корректную оценку эффекта терапии с помощью МРТ, ПЭТ-КТ в процессе лечения и оценку степени лечебного патоморфоза в послеоперационном материале. Такая поэтапная оценка эффективности позволяет максимально корректно оценить ответ на терапию и при необходимости сменить режим лечения. У пациентов с незначительным ответом на НАХТ ухудшаются шансы на отделенные результаты лечения, прогноз заболевания становится менее благоприятным. Поэтому им необходимо проводить операцию на более ранних этапах лечения либо использовать альтернативные режимы системного лечения, основываясь на клинических данных.

При саркомах мягких тканей конечностей и туловища III стадии, головы и шеи больше 4 см (в отдельных случаях от 2 до 4 см) неоадъювантная химиотерапия включает 4 курса по схеме доксорубин + ифосфамид. Рекомендована эскалация доз и поддержка ГКСФ при высоком риске местного рецидива и отдаленного метастазирования, а также ECOG 0–1. Исключением для данной комбинации являются отдельные гистологические типы (например, рабдомиосаркома — смотри таблицу 4). При наличии противопоказаний (возраст старше 65 лет, сопутствующие заболевания, ECOG 2) к двухкомпонентной ХТ возможно проведение 2–4 курсов монотерапии доксорубином. При лечебном патоморфозе III степени и выше, рекомендовано проведение 2–4 курсов по прежней схеме. При лечебном патоморфозе < III степени или R1, рекомендовано проведение лучевой терапии в комбинации с ХТ второй линии или без. При отсутствии предоперационной терапии сарком высокого риска рекомендовано проведение адъювантной терапии, включающей лучевую терапию и/или химиотерапию. Адъювантно проводится суммарно 6 курсов по схеме доксорубин + ифосфамид с эскалацией доз при высоком риске местного рецидива и отдаленного метастазирования. При наличии противопоказаний к двухкомпонентной ХТ рекомендовано проведение 6 курсов монотерапии доксорубином. Выбор схемы периоперационной химиотерапии представлен в таблице 2, а режимы представлены в таблице 4.

Для пациентов с забрюшинными саркомами проведение предоперационной химиотерапии может быть рассмотрено при невозможности выполнения радикального хирургического лечения на первом этапе. Сокращение размеров опухоли, увеличение выраженности псевдокапсулы, снижение степени васкуляризации — все эти цели могут быть достигнуты у определенного процента пациентов в результате предоперационной химиотерапии. Адъювантная ХТ может быть рекомендована при саркомах высокого риска.

Применение отдельных вариантов лекарственной терапии, в частности регионарной изолированной перфузии, термохимиотерапии, внутриартериальной химиотерапии требует наличия как современного оборудования, так и наличия высококвалифицированных специалистов. Аппарат искусственного кровообращения, станции локальной и регионарной гипертермии, перфузиолог, ангиохирург — все это неполный перечень высокотехнологичного пособия доступного лишь в крупных онкологических учреждениях.

Таблица 2. Выбор схемы химиотерапии при операбельных СМТ.

	Предпочтительные схемы
Неoadъювантная терапия (2–4 курса)	• Высокодозный «доксорубцин + ифосфамид» • Стандартный «доксорубцин + ифосфамид» • доксорубцин
Адъювантная терапия при лечебном патоморфозе > III степени (2–4 курса)	• Высокодозный «доксорубцин + ифосфамид» • Стандартный «доксорубцин + ифосфамид» • доксорубцин
Адъювантная терапия без предоперационного лечения (6 курсов)	• Высокодозный «доксорубцин + ифосфамид» • Стандартный «доксорубцин + ифосфамид» • доксорубцин
Адъювантная терапия при лечебном патоморфозе < III степени (6 курсов)	• гемцитабин + доцетаксел

3.9. Системная терапия диссеминированных и/или неоперабельных сарком мягких тканей

Режимами выбора первой линии лечения местно-распространенных неоперабельных и/или метастатических сарком мягких тканей являются схемы, содержащие антрациклины. При выборе терапии необходимо учитывать локализацию процесса, возраст пациента, сроки и объемы ранее проведенного лечения, возможности хирургического лечения при олигеметастатическом поражении, морфологический тип опухоли. Как и при первичном и/или локализованном процессе, тактика лечения должна в обязательном порядке обсуждаться на междисциплинарном консилиуме референсного саркомного центра. Комбинированные режимы позволяют достичь улучшения выживаемости без прогрессирования и увеличения частоты объективного ответа по сравнению с монотерапией, в связи с чем данные режимы (доксорубцин и ифосфамид, доксорубцин и дакарбазин, гемцитабин и доцетаксел) используются у пациентов с целью достижения быстрого клинического ответа и возможности выполнения локального контроля. Для пациентов старше 65 лет и/или сопутствующих заболеваний, состоянии средней степени тяжести методом выбора является монотерапия антрациклинами. При удовлетворительном общем состоянии комбинированная химиотерапия предпочтительнее. В зависимости от эффекта на лечение, клинической картины и общего состояния пациентам проводится до 4–6 курсов химиотерапии, увеличение числа курсов до 8 рассматривается индивидуально. При использовании антрациклинсодержащих схем лечения необходим обязатель-

ной мониторинг функции сердца для предупреждения возможной кардиотоксичности. Антрациклины являются основным классом препаратов для лечения сарком мягких тканей, поэтому допускается превышение кумулятивной дозы выше 550 мг/м² в случае нарастания клинического и объективного ответа на терапию при тщательном контроле состояния больного, наблюдении кардиолога, оценке ЭКГ, ЭхоКГ, тропонина I и NTproBNP при каждом последующем курсе лечения. При противопоказаниях в антрациклинсодержащим схемам может быть использован режим второй линии лечения — гемцитабин и доцетаксел. При противопоказаниях к внутривенной терапии, обусловленной общим статусом пациента, режимом выбора первой линии терапии является тирозинкиназный ингибитор — пазопаниб (за исключением липосарком). Режимы дозирования указаны в таблицах 3 и 4.

Существуют особенности выбора терапии первой линии в зависимости от морфологического строения сарком мягких тканей. Для пациентов с экстраоссальной саркомой Юинга/PNET и неплеоморфной рабдомиосаркомы целесообразно использовать режим VAC/IE — альтернирующие курсы комбинаций циклофосамида, доксорубина, винкристина и ифосфамида, этопозида. Данная комбинация демонстрирует высокую активность в лечении мелкоклеточных сарком. Учитывая редкость вышеуказанных гистологических типов, имеются очень ограниченные данные (в основном ретроспективные) по ведению взрослых пациентов с рабдомиосаркомой. Во всех этих исследованиях использовалось комбинированное лечение (операция, лучевая терапия и химиотерапия). Более подробная тактика лечения данной когорты больных указана в главе по лечению саркомы Юинга. Схемы химиотерапии, используемые у взрослых с неплеоморфной рабдомиосаркомой или экстраоссальной саркомой Юинга/PNET, основаны на клинических исследованиях и данных из онкопедиатрии с учетом того, что возраст старше 18 лет является одним из прогностически неблагоприятных факторов.

В качестве первой линии терапии лейомиосарком матки продемонстрировала лучшую эффективность комбинация доксорубин + дакарбазин по сравнению с комбинацией доксорубин + ифосфамид.

Агрессивный фиброматоз относится к редким формам поражения мягких тканей. Рекомендуется при локализациях в анатомических зонах, где рост опухоли не может привести к быстрому появлению угрожающих осложнений (боли, нарушение функции, распад, выраженная неврологическая симптоматика), начать лечение с периода динамического наблюдения с МРТ/КТ контролем. При медленном росте опухоли возможно использование нестероидных противовоспалительных и противоревматических препаратов.

Помимо стандартной комбинации в первую линию может быть назначена таргетная терапия с учетом ее эффективности при определенных гистологических типах (иматиниб при распространенной дерматофибросаркоме, пазопаниб при альвеолярной саркоме). Подробно режимы терапии в зависимости от гистологического подтипа опухоли указаны в таблице 3.

3.9. Системное лечение при прогрессировании сарком мягких тканей

В случае прогрессирования заболевания через 1 год и более после завершения лечения возможно возвращение к ранее проведенному режиму терапии.

При прогрессировании болезни схемой выбора второй линии лечения при удовлетворительном общем статусе пациентов является комбинация гемцитабина с доцетакселом. У пациентов, которые ранее получали цитостатическое лечение с эпизодами гематологической токсичности 3–4 степени или лучевую терапию на кости таза, используется режим с редуцированными дозами гемцитабина и доцетаксела. Для лечения пациентов с липосаркомой и лейомиосаркомой, получавших ранее антрациклины, рекомендовано назначение трабектедина. При прогрессировании липосаркомы рекомендовано назначение эрибулина. Пазопаниб используется в терапии пациентов с диссеминированными саркомой мягких тканей во вторую и последующую линию лечения после применения антрациклинов, за исключением липосаркомы и отдельных редких гистологических типах, когда пазопаниб рекомендован в первую линию. У пациентов, ранее получавших ифосфамид, наибольший эффект наблюдается от использования высокодозных режимов монотерапии ифосфамидом, чем от стандартных схем дозирования. Все другие режимы терапии, указанные в таблице 4, имеют приблизительно равнозначную эффективность.

Существуют ряд препаратов направленного действия, показавших свою эффективность в серии небольших исследований. Назначение данной терапии рекомендовано обсуждать на мультидисциплинарном консилиуме. Регорафениб может быть рассмотрен как вариант лечения прогрессирования распространенной/метастатической саркомы мягких тканей (ангиосаркома, синовиальная саркома, лейомиосаркома и другие гистологические типы, за исключением липосаркомы). При выявлении транслокации NTRK в опухоли может быть назначена терапия ларотектинибом. Для скрининга NTRK-слияния используется иммуногистохимия с pan-NTRK, для подтверждения перестройки NTRK в случае положительной иммуногистохимической экспрессии необходимо выполнять молекулярно-генетическое исследование. При обнаружении микросателлитной нестабильности, высокой мутационной нагрузки в опухоли, описаны случаи успешного лечения с использованием чек-пойнт ингибиторов, например пембролизумаба. При наличии транслокации ALK в случае миофибробластической саркомы показано назначение кризотиниба. У пациентов с CDK-4-амплифицированной, высокодифференцированной или дедифференцированной липосаркомой может быть обсуждено назначение ингибиторов циклинзависимых киназ (CDK) 4 и 6-палбоциклиба.

Возможные варианты терапии и их дозирование при распространенных сарком мягких тканей продемонстрированы в таблице 3 и 4. Варианты системного лечения при редких гистологических типах СМТ представлены в табл. 5.

Таблица 3. Выбор схемы системного лечения в зависимости от гистологического типа саркомы мягких тканей.

Гистологическим тип СМТ	Предпочтительные схемы первой линии	Системное лечение при прогрессировании заболевания
Частые формы сарком мягких тканей, включая лейомиосаркомы, липосаркомы	• доксорубицин + ифосфамид • доксорубицин + дакарбазин (для лейомиосарком матки) При противопоказаниях к комбинированным режимам: • доксорубицин • гемцитабин	• гемцитабин + доцетаксел • пазопаниб (исключение — липосаркома) • трабектидин (для лечения липо- и лейомиосарком после антрациклинов) • эрибулин (преимущественно для липосарком) • ифосфамид • дакарбазин • гемцитабин • регорафениб • ларотрентиниб (NTRK позитивных саркомах) • пембролизумаб (при MSI-h саркомах)
Десмоид (агрессивный фиброматоз)	• сорафениб • метотрексат + винорелбин • метотрексат + винбластин • тамоксифен • иматиниб • липосомальный доксорубицин • доксорубицин ± дакарбазин • пазопаниб • нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты	
Неплеоморфная рабдомиосаркома	• Альтернирующий режим VAC-IE	• темозоламид + иринотекан • темозоламид_иринотекан + винкристин • гемцитабин + доцетаксел • ифосфамид + доксорубицин • винкристин + иринотекан • иринотекан • винорелбин • пазопаниб
Альвеолярная мягкотканная саркома	• сунитиниб • пазопаниб	• пембролизумаб (при MSI-h)

Гистологический тип СМТ	Предпочтительные схемы первой линии	Системное лечение при прогрессировании заболевания
Ангиосаркома	• паклитаксел (для ангио-саркомы кожи) • гемцитабин + доцетаксел	• доксорубицин + ифосфамид • доксорубифин + дакарбазин • доцетаксел • винорелбин • сорафениб • сунитиниб • пембролизумаб • бевацизумаб
Выбухающая дерматофибросаркома	• иматиниб	• При прогрессировании на фоне 1 линии возможно проведение гистотип-неспецифической терапии СМТ
Внескелетная остесаркома	• Лечение по аналогии с саркомами мягких тканей	• цисплатин + доксорубицин • ифосфамид (см главу остеогенные саркомы)
Воспалительная миофибробластическая опухоль, ALK-позитивная	• кризотиниб	
РЕСома, рецидивирующая ангиомио-липому, лимфангиолейомиоматоз	• эверолимус	
Солитарная фиброзная опухоль	• темозоламид + бевацизумаб • сунитиниб • сорафениб • пазопаниб	• антрациклин-содержащие режимы • гемцитабин-содержащие режимы
Теносиновиальная гигантоклеточная опухоль (пигментный виллонодулярный синовиит)	• иматиниб	
Высокодифференцированные/дифференцированные липосаркомы забрюшинного пространства	• палбоциклиб (при амплификации CDK4)	
Саркома Капоши	• пегилированный липосомальный доксорубин	

Таблица 4. Рекомендуемые режимы лекарственной терапии сарком мягких тканей.

Схема	Режим лечения
Схемы выбора первой линии химиотерапии	
доксорубицин	День 1-й: 60–75 мг/м ² в/в кап. каждые 3 нед. ИЛИ День 1–3-й: 20 мг/м ² в/в кап. каждые 3 нед

Схема	Режим лечения
доксорубин + ифосфамид	Высокодозный режим: - День 1–3-й: доксорубин 25 мг/м² в/в кап. 24 часа ежедневно (суммарная курсовая доза 75 мг/м²) ИЛИ - День 1-й: доксорубин 60 мг/м² в/в кап. - День 1–4-й: ифосфамид 2500 мг/м² в/в кап. 3 часа (суммарная курсовая доза 10000 мг/м²) - День 1–4-й: месна¹ 100–120% от дозы ифосфамида в/в - День 5–14-й: филграстим 5 мкг/кг п/к или до восстановления АЧН > 5,0 × 10⁹/л (или эмпегфилграстим 7,5 мг п/к или другие формы пегилированных Г-КСФ в день 5-й) Каждые 3 недели или Стандартный режим: - День 1-й: доксорубин 60 мг/м² в/в кап - День 1–3-й: ифосфамид 2500 мг/м² в/в кап 3 часа (суммарная курсовая доза 7500 мг/м²) - День 1–3-й: месна¹ 100–120% от дозы препарата в/в Каждые 3 недели
доксорубин + дакарбазин	Для лейомиосаркомы матки: - День 1–4-й: доксорубин 15–22,5 мг/м² в/в 24 часа ежедневно (суммарная курсовая доза 60–90 мг/м²) - День 1–4-й: дакарбазин 187,5–250 мг/м² в/в 24 часа ежедневно (суммарная курсовая доза 750–1000 мг/м²) - День 5–14-й: филграстим 5 мкг/кг п/к или до восстановления АЧН > 5,0 × 10⁹/л (или эмпегфилграстим 7,5 мг п/к или другие формы пегилированных Г-КСФ факторов в день 5-й) Каждые 3 недели Для десмоида: - День 1–4-й: доксорубин 20 мг/м² в/в 24 часа (суммарная курсовая доза 80 мг/м²) - День 1–4-й: дакарбазин 150 мг/м² в/в 24 часа (суммарная курсовая доза 600 мг/м²) - День 5–14-й: филграстим 5 мкг/кг п/к или до восстановления АЧН > 5,0 × 10⁹/л (или эмпегфилграстим 7,5 мг п/к или другие формы пегилированных Г-КСФ факторов в день 5-й) Каждые 4 недели ИЛИ - День 1–3-й: доксорубин 20 мг/м² в/в 24 часа (суммарная курсовая доза 60 мг/м²) - День 1–3-й: дакарбазин 300 мг/м² в/в 24 часа (суммарная курсовая доза 900 мг/м²) - День 4–13-й: филграстим 5 мкг/кг п/к или до восстановления АЧН > 5,0 × 10⁹/л (или эмпегфилграстим 7,5 мг п/к или другие формы пегилированных Г-КСФ факторов в день 5-й) Каждые 3 недели

Схема	Режим лечения
Возможные схемы выбора при прогрессировании	
гемцитабин + доцетаксел	Стандартный режим: - День 1-й и 8-й: гемцитабин 900 мг/м² в/в кап 90 мин. - День 8-й: доцетаксел 100 мг/м² в/в кап 60 мин. - День 9–15-й: филграстим 5 мкг/кг п/к или до восстановления АЧН > 5,0 × 10⁹/л (или эмпегфилграстим 7,5 мг п/к или другие формы пегилированных Г-КСФ в день 9-й) Каждые 3 нед. ИЛИ Режим для пациентов, ранее получавших системную ХТ с эпизодами гематологической токсичности 3–4 степени и после лучевой терапии на кости таза: - День 1-й и 8-й: гемцитабин 675 мг/м² в/в кап. 90 мин. - День 8-й: доцетаксел 75 мг/м² в/в кап. 60 мин. - День 9–15-й: филграстим 5 мкг/кг п/к или до восстановления АЧН > 5,0 × 10⁹/л (или эмпегфилграстим 7,5 мг п/к или другие формы пегилированных Г-КСФ в день 9-й) Каждые 3 нед
ифосфамид	- День 1–7-й: ифосфамид 2000 мг/м² в/в кап. 3 часа или инфузия 24 часа ежедневно (суммарная курсовая доза 14000 мг/м²) - День 1–7-й: месна¹ 100–120% от дозы препарата в/в - День 8–17-й: филграстим 5 мкг/кг п/к или до восстановления АЧН > 5,0 × 10⁹/л (или эмпегфилграстим 7,5 мг п/к или другие формы пегилированных Г-КСФ в день 8-й) Каждые 3 недели
трабектедин	День 1-й: трабектедин 1,5 мг/м² в/в кап. 24 ч каждые 3 недели
эрибулин	День 1-й и 8-й: эрибулин 1,4 мг/м² струйно каждые 3 недели
пазопаниб	Ежедневно: пазопаниб 800 мг в сутки внутрь
дакарбазин	- День 1-й: 1000 мг/м² в/в кап. 1 час каждые 4 недели ИЛИ - День 1–5-й: 250 мг/м² в/в кап. каждые 4 недели
гемцитабин	День 1-й и 8-й: гемцитабин 1200 мг/м² в/в кап. 120 мин каждые 3 недели
доцетаксел	День 1-й: доцетаксел 100 мг/м² в/в кап. каждые 3 недели
регорафениб	160 мг 1 раз в день внутрь в 1–21-й дни, 1 неделя перерыв; или 80 мг в сутки внутрь — 1-я неделя, 120 мг в сутки внутрь — 2-я неделя, 160 мг в сутки внутрь — 3-я неделя, затем- 1 неделя перерыв. Эскалация дозы только при удовлетворительной переносимости.
пембролизумаб	День 1-й: пембролизумаб 200 мг в/в кап. каждые 3 недели или 400 мг в/в кап. каждые 6 недель

¹ Месна применяется в суточной дозе, составляющей 100–120% от дозы ифосфамида и разделенной на 3 введения в течение дня: вместе с введением ифосфамида и далее через 4 и 8 часов от завершения его инфузии. Суточную инфузию ифосфамида следует сопровождать 24-часовой инфузией месны в дозе, составляющей 100–120 % разовой дозы ифосфамида.

Таблица 5. Варианты системного лечения при редких гистологических типах сарком мягких тканей.

Схема	Режим лечения
ларотректиниб	Ежедневно: 100 мг 2 раза в сутки внутрь
сорафениб	- Ежедневно: сорафениб 400 мг 2 раза в сутки внутрь - При десмоиде и теносиновиальной гигантоклеточной опухоли: - Ежедневно: сорафениб 400 мг 1 раз в сутки внутрь
метотрексат + винорелбин	При десмоиде - Еженедельно: метотрексат 50 мг в/в струйно - Еженедельно: винорелбин 20 мг/м² внутрь
метотрексат + винбластин	При десмоиде - Еженедельно: метотрексат 30 мг/м² в/в струйно - День 1-й: винбластин 5–6 мг/м² в/в струйно
липсомальный доксорубин	День 1-й: 20 мг/м² в/в кап. каждые 3 нед 60 мин
иматиниб	- Ежедневно: 400 мг 2 раз сутки внутрь - При десмоиде: - Ежедневно: 400 мг 1 раз сутки внутрь
VAC-IE	VAC: - День 1-й: винкристин 1,5 мг/м² в/в кап. 5–10 мин - День 1-й: доксорубин 75 мг/м² в/в кап. струйно - День 1-й: циклофосфамид 1200 мг/м² в/в кап. 30–60 мин - День 2–11-й: филграстим 5 мкг/кг п/к или до восстановления АЧН > 5,0×10⁹/л (или эмпэгфилграстим 7,5 мг п/к или другие формы пегилированных Г-КСФ в день 2-й) Каждые 2–3 недели IE: - День 1–5-й: этопозид 100 мг/м² в/в кап. 1 час - День 1–5-й: ифосфамид 1800 мг/м² в/в кап. 3 часа - День 1–5-й: месна 100% от дозы препарата в/в струйно - День 6–15-й: филграстим 5 мкг/кг п/к или до восстановления АЧН > 5,0×10⁹/л (или эмпэгфилграстим 7,5 мг п/к или другие формы пегилированных Г-КСФ в день 6-й) Каждые 2–3 недели
иринотекан	День 1–5-й: 20 мг/м² в/в кап. каждые 2 недели 1 час
темозоломид + иринотекан	- День 1–5-й: темозоломид 100 мг/м² в/в внутрь ежедневно - День 1–5-й: иринотекан 40 мг/м²/сут. в 1–5-й дни 1 час Каждые 4 недели
винкристин + темозоломид + иринотекан	- День 1-й и 8-й: винкристин 2 мг в/в кап. 5–10 мин - День 1–5-й: темозоломид 100 мг/м² в/в внутрь ежедневно - День 1–5-й и 8–12-й: иринотекан 15 мг/м² в/в кап. 60 мин Каждые 4 недели
винкристин иринотекан	- День 1-й и 8-й: винкристин 2 мг в/в кап. 5–10 мин - День 1–5-й: иринотекан 50 мг/м² в/в кап. 60 мин Каждые 4 недели
винорелбин	День 1-й и 8-й: винорелбин: 30 мг/м² в/в кап. 5–10 мин. каждые 3 недели

Схема	Режим лечения
регорафениб	• 160 мг 1 раз в день внутрь в 1–21 дни, 1 неделя перерыв; или 80 мг в сутки внутрь — 1-я неделя, 120 мг в сутки внутрь — 2-я неделя, 160 мг в сутки внутрь — 3-я неделя, затем — 1 неделя перерыв. Эскалация дозы только при удовлетворительной переносимости.
сунитиниб	• Ежедневно: 37,5 мг внутрь ежедневно
паклитаксел	• День 1-й, 8-й, 15-й: паклитаксел 80 мг/м ² в/в кап. 1 час каждые 4 недели
темозоламид + бевацизумаб	• День 1–7-й, 15–21-й: темозоламид 150 мг/м ² внутрь ежедневно • День 8-й и 22-й: бевацизумаб 5 мг/кг в/в кап. 30–60 мин Каждые 4 недели
бевацизумаб	• День 1-й: 15 мг/кг в/в кап. 30–60 мин каждые 3 недели
кризотиниб	• Ежедневно 200 мг 2 раза в сутки внутрь
тамоксифен	• Ежедневно 20–40 мг 1 раз в сутки внутрь
эверолимус	• Ежедневно 10 мг 1 раз в сутки внутрь
палбоциклиб	• День 1–14-й: 200 мг 1 раз в сутки внутрь каждые 3 недели

4. ПРОФИЛАКТИКА

Специфической профилактики СМТ в настоящий момент не существует. Однако существуют факторы, увеличивающие риск развития саркомы:

- наследственные синдромы: наследственная ретинобластома, синдром Ли-Фраумени, семейный аденоматозный полипоз, нейрофиброматоз, туберозный склероз и синдром Вернера;
- химическое воздействие: гербициды, мышьяк и диоксин;
- радиационное воздействие: предшествующая ЛТ других видов рака (радиоиндуцированные опухоли).

5. ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Рекомендуется проводить динамический контроль — осмотры и обследования пациента согласно следующему графику

- 1-й и 3-й месяцы наблюдения после завершения терапии:
 - консультация врача онколога;
 - УЗИ зоны операции, брюшной полости, забрюшинного пространства, периферических лимфатических узлов;
- 6-й месяц наблюдения после завершения терапии:
 - консультация врача онколога;
 - УЗИ зоны операции, брюшной полости, забрюшинного пространства, периферических лимфатических узлов;
 - МРТ зоны операции;

- КТ органов грудной клетки;
- 9-й месяц наблюдения после завершения терапии — как на 1-й и 3-й месяца;
- 12-й месяц наблюдения после завершения терапии — как на 6-й месяц наблюдения после завершения терапии; далее в течение 4 лет в середине года обследование как на 1-й и 3-й месяца, в конце года — как на 12-й месяц наблюдения;
- далее 1 раз в год:
 - консультация врача-онколога;
 - УЗИ зоны операции, брюшной полости, забрюшинного пространства, периферических лимфатических узлов.

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-353-365

Цитирование: Новик А.В., Gladkov O.A., Имянитов Е.Н., Копп В.М., Новиков С.Н., Проценко С.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению опухолей невыявленной первичной локализации. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 353–365.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ОПУХОЛЕЙ НЕВЫЯВЛЕННОЙ ПЕРВИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

Коллектив авторов: Новик А.В., Gladkov O.A., Имянитов Е.Н., Копп В.М., Новиков С.Н., Проценко С.А.

Ключевые слова: опухоли невыявленной первичной локализации, опухолевые маркеры, молекулярно-генетическое исследование

1. ДИАГНОСТИКА

При опухолях невыявленной первичной локализации (ОНПЛ) обязательными исследованиями являются:

- Сбор анамнеза, включающий выявление информации о ранее проводимых обследованиях (обязательно включая биопсии), наличии 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.
- Оценка состояния органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза. Предпочтительными методом является использование ПЭТ/КТ с ФДГ. Допустимым является выполнение 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 радиофармпрепарата (только у больных, которым не проводилось ПЭТ).
- ЭГДС.
- Фиброколоноскопия.

- Клинический анализ крови.
- Биохимический анализ крови (общий белок, глюкоза, билирубин, креатинин, мочевины, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, ЛДГ, кальций, калий, натрий).
- Общий анализ мочи.
- 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, костей, множественных очагах поражения.
- Определение уровня СА-125 у женщин при поражении органов грудной клетки, наличии плеврита или асцита, забрюшинной опухоли, поражении паховых лимфатических узлов.
- Определение экспрессии РЭ, 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.
- Цитологическое исследование мочи при наличии асцита или забрюшинной опухоли.
- УЗИ мошонки у мужчин при повышении β -ХГЧ или АФП.
- КТ или МРТ головного мозга с контрастированием при подозрении на поражение головного мозга.
- Молекулярно-генетическое исследование 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 соматических мутаций в генах EGFR, KRAS, NRAS, BRAF и транслокаций генов ALK, ROS1, RET; амплификации гена HER2;
 - при наличии семейного онкологического анамнеза — тесты на наследственные мутации;
 - при опухолях мезенхимального происхождения: транслокации, специфические для различных разновидностей сарком;
 - определение MSI с помощью ПЦР (панель мононуклеотидных маркеров, например BAT25, BAT26, NR21, NR24, Mono27) или ИГХ (с антителами к MLH1/MSH2/MSH6/PMS2) необходимо для оценки возможности проведения иммунотерапии пембролизумабом;
 - определение перестроек NTRK.

Целесообразность, спектр и последовательность молекулярно-генетических тестов в значительной мере зависят от конкретной клинической ситуации, поэтому желательно

индивидуально обсуждать каждый конкретный случай со специалистами по молекулярной генетике, которые будут выполнять данный анализ.

Для поиска таргетных генетических нарушений может быть использован метод NGS.

Обследование, которое проводится по показаниям в зависимости от клинической ситуации:

- определение уровня СА19-9 при подозрении на первичную опухоль поджелудочной железы или желчевыводящих путей;
- цистоскопия.

Алгоритмы обследований представлены на рис. 1 и 2.

Лечение больных с использованием данных рекомендаций возможно лишь в тех случаях, когда после завершения всех вышеперечисленных обязательных 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 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). Алгоритм действий представлен на рис. 3.

2.2. Лечение больных аденокарциномой или низкодифференцированной карциномой с изолированным поражением аксиллярных лимфатических узлов

Алгоритм лечения больных с изолированным поражением аксиллярных л/у аденокарциномой представлен на рис. 3.

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.

Алгоритм терапии представлен на рис. 5.

Таблица 1. Рекомендуемые режимы ХТ при низкодифференцированных ОНПЛ с преимущественным поражением лимфоузлов осевой локализации.

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни введения	Длительность цикла, дни
PC	паклитаксел карбоплатин	175 мг/м ² AUC5	В/в В/в	1-й 1-й	21
PC	паклитаксел карбоплатин	80 мг/м ² AUC2	В/в В/в	1, 8, 15-й 1, 8, 15-й	28
CarD	доцетаксел карбоплатин	65 мг/м ² AUC6	В/в В/в	1-й 1-й	21
DC	доцетаксел цисплатин	60–75 мг/м ² 75 мг/м ²	В/в В/в	1-й 1-й	21
GP	гемцитабин цисплатин	1000–1250 мг/м ² 75–100 мг/м ²	В/в В/в	1-й, 8-й 1-й	21
GP	гемцитабин цисплатин	1000 мг/м ² 40 мг/м ²	В/в В/в	1-й, 8-й 1-й, 8-й	21
BER	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

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни введения	Длительность цикла, дни
EP	этопозид цисплатин	120 мг/м ² 60–120 мг/м ²	В/в В/в	1–3-й 1-й	21
EP	этопозид цисплатин	100 мг/м ² 25 мг/м ²	В/в В/в	1–3-й 1–3-й	21
EP	этопозид цисплатин	100 мг/м ² 20 мг/м ²	В/в В/в	1–5-й 1–5-й	21
EP	этопозид карбоплатин	100–120 мг/м ² AUC4–6	В/в В/в	1–3-й 1-й	21

2.4. Лечение больных аденокарциномой или низкодифференцированной карциномой старше 50 лет, а также больных плоскоклеточным раком с преимущественным поражением средостения

Лечение данной категории больных проводится по принципам и рекомендациям, разработанным для немелкоклеточного рака легкого. Алгоритм представлен на рис. 5.

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 у больных напоминает рак яичников. Ведение больных осуществляется на основании рекомендаций для данного заболевания с учетом стадии процесса. Алгоритм лечения представлен на рис. 4.

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. Алгоритм лечения представлен на рис. 3.

2.9. Лечение мужчин с аденокарциномой неясной первичной локализации и остеосклеротическими метастазами в костях и/или повышением ПСА

Течение данного типа ОНПЛ напоминает рак предстательной железы и проводится по стандартам, принятым для данного заболевания.

2.10. Больные меланомой или саркомой невыясненной первичной локализации

Лечение данных категорий больных проводится в соответствии с рекомендациями, разработанными для лечения соответствующей диссеминированной опухоли.

2.11. Лечение больных ОНПЛ, не относящейся к вышеперечисленным группам

В связи с низкой чувствительностью таких опухолей к терапии предпочтение отдается малотоксичным вариантам. 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. Алгоритмы терапии этих больных представлены на рис. 3–5.

При ограничении метастатического поражения одной анатомической зоной (например, изолированные метастазы в печени) рекомендуется применение локальных и локо-регионарных методов лечения (например, резекция очага, абляция очага, ЛТ, в том числе стереотаксическая, изолированная перфузия и др.) в сочетании с системной терапией. При наличии у больных метастатического поражения костей показано применение бисфосфонатов или деносумаба. Алгоритмы терапии представлены на рис. 6.

Таблица 2. Рекомендуемые режимы терапии больных аденокарциномой неясной первичной локализации.

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни введения/приема	Длительность цикла, дни
CarPac	паклитаксел карбоплатин	175–200 мг/м ² AUC5–6	В/в В/в	1-й 1-й	21

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни введения/приема	Длительность цикла, дни
PC	паклитаксел цисплатин	175 мг/м ² 60 мг/м ²	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 AUC6	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
GP	гемцитабин цисплатин	1000 мг/м ² 40 мг/м ²	В/в В/в	1-й, 8-й 1-й, 8-й	
GD	гемцитабин доцетаксел	1000 мг/м ² 75 мг/м ²	В/в В/в	1-й, 8-й 8-й	21
EP	этопозид цисплатин	120 мг/м ² 80 мг/м ²	В/в В/в	1–3-й 1-й	21
EP	этопозид цисплатин	100 мг/м ² 25 мг/м ²	В/в В/в	1–3-й 1–3-й	
EP	этопозид цисплатин	100 мг/м ² 20 мг/м ²	В/в В/в	1–5-й 1–5-й	
EP	этопозид карбоплатин	100–120 мг/м ² AUC4–6	В/в В/в	1–3-й 1-й	
mFOLFOX6	оксалиплатин кальция фолинат 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 р./день	1-й 1–14-й	21
Carl	иринотекан карбоплатин	60 мг/м ² AUC5	В/в В/в	1-й, 8-й, 15-й 1-й	28
GI ¹	иринотекан гемцитабин	100 мг/м ² 1000 мг/м ²	В/в В/в	1-й, 8-й 1-й, 8-й	21
	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
FOLFIRI	иринотекан кальция фолинат фторурацил фторурацил	180 мг/м ² 200 мг/м ² 400 мг/м ² 2400 мг/м ²	В/в В/в В/в, струйно. В/в, 48 ч.	1-й 1-й 1-й 1-й	14

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни введения/приема	Длительность цикла, дни
FOLFIRINOX ³	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 При противопоказаниях к применению препаратов платины.

² Во второй или последующих линиях терапии.

³ При подозрении на источник в ЖКТ и ECOG 0–1 балл.

Таблица 3. Рекомендуемые режимы терапии больных плоскоклеточным раком неясной первичной локализации.

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни введения	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	1–5-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	1–5-й	
mFolFOX 6	оксалиплатин	85 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, стр.	1-й	
	фторурацил	2400 мг/м ²	В/в, 46–48 ч.	1-й	
GP	гемцитабин	1000–1250 мг/м ²	В/в	1-й	21
	цисплатин	75 мг/м ²	В/в	1-й, 8-й	
GP	гемцитабин	1000 мг/м ²	В/в	1-й, 8-й	21
	цисплатин	40 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	AUC5–6	В/в	1-й	
PF	цисплатин	70–80 мг/м ²	В/в	1-й	21
	фторурацил	800–1000 мг/м ²	В/в, 24-часовая инфузия	1–4-й	

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни введения	Длительность цикла, дни
PF	цисплатин	20 мг/м ²	В/в	1–5-й	28
	фторурацил	700 мг/м ²	В/в, 24-часовая инфузия	1–5-й	
DC	доцетаксел	75 мг/м ²	В/в	1-й	21
	цисплатин	75 мг/м ²	В/в	1-й	
	пембролизумаб ¹	2 мг/кг или 200 мг	В/в	1-й	21
	пембролизумаб ¹	400 мг	В/в	1-й	42
	ниволумаб ¹	3 мг/кг	В/в	1-й	14
	ниволумаб ¹	240 мг	В/в	1-й	14
	ниволумаб ¹	480 мг	В/в	1-й	28

¹ Во второй или последующих линиях терапии.

2.12. Лучевая терапия

При олигометастатической болезни (до 3 очагов) возможна стереотаксическая аблативная ЛТ очагов поражения (SABR).

У больных, не относящихся к группам, указанным в разделах 2.1–2.10., при изолированном поражении лимфатических узлов после лимфодиссекции рекомендуется рассмотреть возможность проведения адъювантной ЛТ в следующих случаях:

- поражение лимфоузлов одной зоны с экстранодальным распространением;
- при подтверждении метастатического поражения нескольких лимфатических узлов.

При метастазах в костях возможно проведение ЛТ с обезболивающей целью.

3. ПОСЛЕДУЮЩЕЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Последующее наблюдение за пациентами строится на рекомендациях по лечению соответствующих опухолей, по аналогии с которыми назначалось лечение. Обследование пациента должно проводиться не реже чем 1 раз в 3 месяца.

4. АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОНПЛ

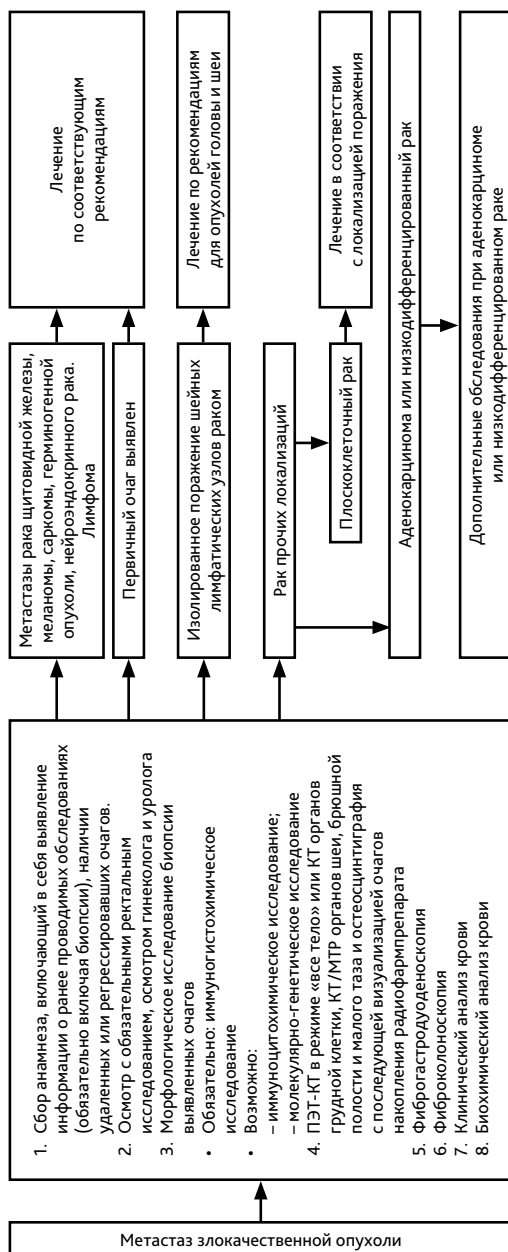


Рисунок 1. Алгоритм обследования больных с ОНПЛ

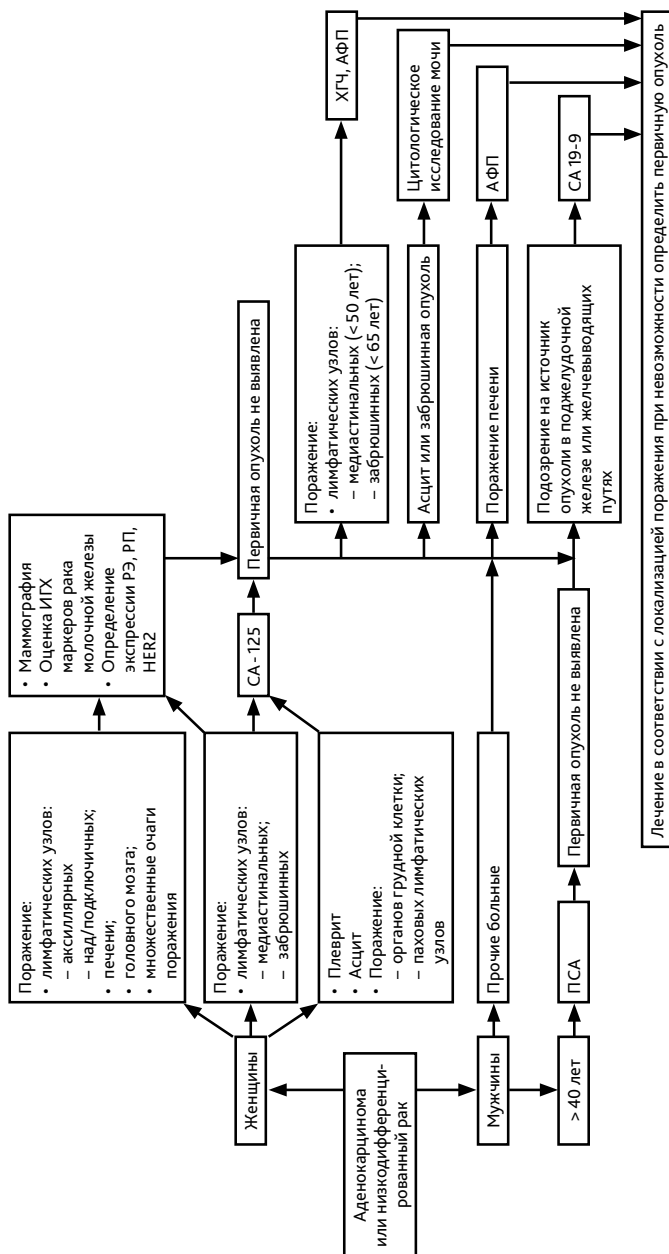


Рисунок 2. Алгоритм дополнительного обследования у больных при аденокарциноме или низкодифференцированном раке невыявленной первичной локализации.

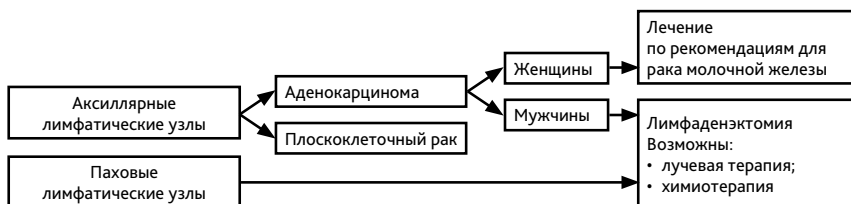


Рисунок 3. Алгоритм лечения больных с изолированными метастазами в лимфатических узлах рака невыясненной первичной локализации.



Рисунок 4. Алгоритм терапии опухолей невыясненной первичной локализации с изолированным поражением легких, брюшины, плевры, печени.



Рисунок 5. Алгоритм лечения опухолей невыясненной первичной локализации с поражением средостения, брюшинного пространства, головного мозга.

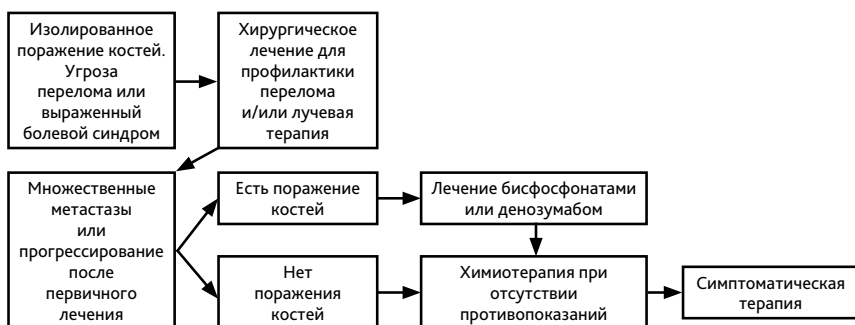


Рисунок 6. Алгоритм лечения опухолей невыясненной первичной локализации с поражением костей и с множественными метастазами.

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-366-381

Цитирование: Трякин А.А., Бесова Н.С., Волков Н.М., Гамаюнов С.В., Кононец П.В., Левченко Е.В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака пищевода и пищеводно-желудочного перехода. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 366–381.

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., Кононец П.В., Левченко Е.В., Тер-Ованесов М.Д., 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 <i>in situ</i> /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 <i>azygos</i>
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 пищеводного 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

В диагнозе указывается отдел, где расположен центр опухоли. Случаи первично-множественного опухолевого поражения пищевода следует классифицировать как ПМЗО, синхронное течение: 1) рак среднегрудного отдела C15.4, 2) рак нижнегрудного отдела C15.5 с указанием стадии по TNM для каждой локализации.

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 стадияются 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 стадияются 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	
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

Клиническая (с)				Патогистологическая (р)			
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
стадия IVa	T1 — T4b	N2	M0		T4a	N0, N1	M0
	T4b	N0, N1, N2	M0	стадия IVa	T4a	N2	M0
	любая Т	N3	M0		T4b	любая N	M0
стадия IVb	любая Т	любая N	M1	стадия IVb	любая Т	N3	M0
					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, аутофлуоресценция;
- 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 внутривенным 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 лимфо-коллекторов; для более точного предоперационного стадирования и определения тактики лечения возможно выполнение пункционной биопсии медиастинальных лимфатических узлов;

- ПЭТ/КТ (с ^{18}F ФДГ) 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 PDL1 (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 c1b–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. azygos. 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 пищевода-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 (неoadъювантная) химиотерапия

До недавнего времени считалось, что выигрыш от предоперационной химиотерапии при плоскоклеточном раке сомнительный. В рандомизированном исследовании, проведенном в Японии и представленном в 2022 году, было показано, что у пациентов с местнораспространенным плоскоклеточным раком пищевода проведение 3 курсов химиотерапии по программе DCF (доцетаксел, цисплатин, фторурацил, каждые 3 недели) оказалось не менее эффективным, чем проведение предоперационной химиолучевой терапии. Режим DCF ассоциировался с высокой токсичностью и большей летальностью, в связи с чем, у ослабленных пациентов он может быть заменен на комбинацию mDCF (4–6 курсов каждые 2 недели).

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).

При аденокарциноме пищевода с гиперэкспрессией HER2neu к периоперационной терапии режимами FLOT, FOLFOX или XELOX может быть добавлен трастузумаб в стандартных дозах.

При аденокарциноме пищевода с высоким уровнем микросателлитной нестабильности к режимам периоперационной терапии FOLFOX или XELOX может быть добавлен ниволумаб, а у ослабленных пациентов — не кандидатов для химиотерапии — предоперационное применение ниволумаба или пембролизумаба на протяжении до 6 месяцев в отсутствии прогрессирования.

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 $\geq$ 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 рТюбаяN1–3M0 или рТ3–4N0M0 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. Нет данных о том, что проведение перед началом ХЛТ неоадъювантной ХТ увеличивает продолжительность жизни больных и поэтому не рекомендуется. Однако у отдельных пациентов (ослабленные, значительная распространенность, невозможность в ближайшее время начать ХЛТ) возможно проведение двух трехнедельных (например, паклитаксел 175 мг/м²+карбоплатин AUC5 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 AUC2 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 пищеводного стента не рекомендуется, так как это повышает риск перфорации опухоли во время или в ближайшие сроки после окончания ЛТ. В то же время 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-

эзофагэктомии 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 или проведение паллиативной ХТ.

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 недели Каждые 4 недели, длительность терапии — 12 месяцев
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 AUC2	1-й день 1-й день	Еженедельно

Схема	Разовая доза	Дни введения	Повторяемость (цикличность)
оксалиплатин капецитабин	85 мг/м ² 1300 мг/м ² в 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 недели
паклитаксел фторурацил	45–50 мг/м ² 300 мг/м ² в 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, 8}	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 цикла до и после операции, предпочтитель- ный 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 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 в 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.
цисплатин капецитабин	75 мг/м ² 2000 мг/м ² /сут.	1-й день 1–14-й дни	Каждые 3 нед.
доцетаксел цисплатин капецитабин ⁷	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 ⁸	130 мг/м ² 2000 мг/м ² в сут.	1 день 1–14-й дни	Каждые 3 нед.
оксалиплатин кальция фолинат фторурацил фторурацил ⁸	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, 46-часовая инфузия 1-й день	Каждые 2 недели

Схема	Разовая доза	Дни введения	Повторяемость (цикличность)
Режимы паллиативной химиотерапии			
ниволумаб оксалиплатин капецитабин ²	360 мг 130 мг/м ² 2000 мг/м ² в сут.	1-й день 1-й день 1–14-й дни	Каждые 3 нед.
ниволумаб оксалиплатин кальция фолиат 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-й день, 46-часовая инфузия 1-й день	Каждые 2 недели
пембролизумаб цисплатин фторурацил ³	200 мг 75–80 мг/м ² 750–800 мг/м ² в 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. 5 мкг/кг	1-й день 1-й день с 1-го по 5-й дни (120-часовая инфузия) 6–12-й дни	Каждые 3 нед.
доцетаксел оксалиплатин кальция фолиат фторурацил ^{7,8}	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 фолиат фторурацил фторурацил ⁷	40 мг/м ² 40 мг/м ² 400 мг/м ² 2000 мг/м ² (по 1000 мг/м ² в 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.
TP (плоскоклеточный рак): паклитаксел карбоплатин	175 мг/м ² AUC5	1-й день 1-й день	Каждые 3 нед.
ТС (плоскоклеточный рак): паклитаксел цисплатин	175 мг/м ² 75 мг/м ²	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 в сут.	1-й день 1–5-й дни (120-часовая инфузия)	Каждые 3 нед.

Схема	Разовая доза	Дни введения	Повторяемость (цикличность)
XELOX: оксалиплатин капецитабин ^а	130 мг/м ² 2000 мг/м ² в сутки	1-й день 1–14-й дни	Каждые 3 недели
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 недели

¹ У пациентов с плоскоклеточным раком или аденокарциномой пищевода с экспрессией PD-L1 CPS $\geq$ 5, которым после ХЛТ выполнено хирургическое вмешательство в объеме R0 и не достигнут полный лечебный патоморфоз.

² I линия терапии, пациенты с аденокарциномой пищевода и пищеодно-желудочного перехода с экспрессией PD-L1 CPS $\geq$ 5.

³ I линия терапии, пациенты плоскоклеточным раком с экспрессией PD-L1 CPS $\geq$ 10.

⁴ II и последующие линии терапии, пациенты плоскоклеточным раком с экспрессией PD-L1 CPS $\geq$ 10.

⁵ II и последующие линии терапии, пациенты плоскоклеточным раком с экспрессией PD-L1 TPS $\geq$ 1.

⁶ I линия терапии, пациенты плоскоклеточным раком с экспрессией PD-L1 TPS $\geq$ 1. Данная комбинация не представлена в клинических рекомендациях Минздрава России.

⁷ Режимы часто требуют применения поддержки филграстимом в течение 3–6 дней или эмпег-филграстима п/к однократно или липегфилграстим 6 мг однократно или пегфилграстим 6 мг однократно.

⁸ При гиперэкспрессии HER2neu к режимам возможно добавление трастузумаба в стандартных дозах (опция не предусмотрена в КР Минздрава России и инструкции по медицинскому применению препарата трастузумаб).

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 $\geq$ 10) или ниволумаба (при TPS $\geq$ 1) в I линии лечения статистически значимо улучшает показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости.

У больных аденокарциномой пищевода и пищеводно-желудочного перехода с экспрессией PD-L1 CPS $\geq$ 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 удается повысить объективный эффект до 48%, однако приводит ли это к увеличению продолжительности жизни — не известно.

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 $\geq$ 10 для пембролизумаба или TPS $\geq$ 1 для ниволумаба) применение пембролизумаба и ниволумаба статистически значимо улучшило продолжительность жизни по сравнению с таксанами.

Другими вариантами II линии является монотерапия таксанами. В небольшом рандомизированном исследовании еженедельный паклитаксел показал преимущество перед доцетакселом каждые 3 недели. У сохраненных пациентов с плоскоклеточным раком пищевода, предлеченных таксанами, препаратами платины и фторурацилом, возможно применение режимов с включением иринотекана (монотерапия, комбинация с фторпиримидинами). 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 внутрипросветных 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 слизистого/подслизистого слоя) и стадии II–III (после самостоятельной 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 с или без химиотерапией или химиолучевой терапией): КТ органов грудной клетки и органов брюшной полости — каждые 6–12 мес. в течение первых 3 лет (определяется индивидуально в зависимости от клинической ситуации), 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: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-382-400

Цитирование: Бесова Н.С., Болотина Л.В., Гамаюнов С.В., Калинин А.Е., Козлов Н.А., Малихова О.А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака желудка. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 382–400.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА ЖЕЛУДКА

Коллектив авторов: Бесова Н.С., Болотина Л.В., Гамаюнов С.В., Калинин А.Е., Козлов Н.А., Малихова О.А., Неред С.Н., Пирогов С.С., Проценко С.А., Стилиди И.С., Тер-Ованесов М.Д., Трякин А.А., Хомяков В.М., Черных М.В.

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 (сTNM); 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. уpTNM.

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 (при наличии опухолевой перфорации, покрывающей эти структуры, опухоль классифицируется как T4).
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. Стадирование рака желудка.

Стадирование РЖ по системе TNM, 8 редакция, 2017 г.										После неадекватной терапии					
Стадирование РЖ по системе TNM, 7 редакция, 2010 г.					Клиническое					Патоморфологическое					
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	–	–	–	–
	T1	N0	M0	I	T1	N0	M0	IA	T1	N0	M0	I	T1	N0	M0
	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
IIIB	T4a	N0	M0	IIIB	T3	N0	M0	IIIB	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	ЭГДС
	T3	N2	M0		T4a	N1, N2 или N3	M0		T3	N2	M0		T3	M2	M0
	T2	N3	M0						T4a	N1 или N2	M0		T2	N3	M0
									T4b	N0					
IIIB	T4b	N0	M0					IIIB	T1	N3b	M0		T4b	N0	M0
		N1							T2	N3b			T4b	N1	
	T4a	N2	M0						T3	N3a	M0		T4a	N2	M0
									T4a	N3a					
	T3	N3	M0						T4b	N1 или N2	M0		T3	N3	M0

Стадирование РЖ по системе TNM, 8 редакция, 2017 г.															
Стадирование РЖ по системе TNM, 7 редакция, 2010 г.					Патоморфологическое										
Клиническое															
Стадия	T	N	M	Стадия	cT	cN	cM	Стадия	pT	pN	M	Стадия	урT	урN	M
IIIC	T4b	N2	M0					IIIC	T3	N3b	M0		T4b	N2	M0
		N3							T4a	N3b			T4b	N3	
	T4a	N3	M0						T4b	N3a или N3b	M0		T4a	N3	M0
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 ступенчатой или петлевой биопсии. Эффективность метода возрастает при использовании современных технологий эндоскопической визуализации (узкоспектральной эндоскопии (NBI), увеличительной узкоспектральной эндоскопии (NBI ME) или близкофокусной узкоспектральной эндоскопии (NBI Dual Focus));
- 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 или эндоскопической резекции слизистой оболочки желудка с диссекцией подслизистого слоя;
- 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);

- тестирование опухоли на наличие MSI для планирования иммунотерапии при диссеминированных процессах и для определения показаний к адъювантной ХТ при операбельных формах;
- исследование опухоли на статус PD-L1 CPS при местно-распространенном неоперабельном или диссеминированном процессе для планирования иммунотерапии;
- 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 резектабельном раке желудка $\geq T2$ перед планированием комбинированного лечения
 - при подозрении на перитонеальный канцероматоз, при невозможности его верификации путем забора асцитической жидкости или чрескожной биопсии брюшины;
 - перед хирургическим вмешательством после неоадъювантной ХТ (для исключения прогрессирования), в том числе при планировании конверсионной хирургии
 - при подозрении на канцероматоз после ранее проведенного хирургического или комбинированного лечения лапароскопия должна сопровождаться забором материала для морфологического исследования обнаруженных изменений и забором смывов с брюшины для цитологического исследования на предмет наличия свободных опухолевых клеток; при обнаружении диссеминации оптимальным является оценка PCI (перитонеальный раковый индекс). 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 значительно 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, СА19-9 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 распространенности (стадий) 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.

Абсолютные показания:

- аденокарцинома дифференцированного типа без изъязвления (U0), без признаков инвазии в подслизистый слой (T1a), размером ≤ 2 см (абсолютное показание к удалению методиками резекции опухоли с окружающей слизистой оболочкой и методикой диссекции подслизистого слоя);
- аденокарцинома дифференцированного типа без изъязвления (U0), без признаков инвазии в подслизистый слой (T1a), размером более 2 см (абсолютное показание к удалению методикой диссекции подслизистого слоя);
- аденокарцинома дифференцированного типа с наличием изъязвления (U1), без признаков инвазии в подслизистый слой (T1a), размером ≤ 3 см (абсолютное показание к удалению методикой диссекции подслизистого слоя).
Расширенные показания
- аденокарцинома недифференцированного типа без изъязвления (U0), без признаков инвазии в подслизистый слой (T1a), размером ≤ 2 см (расширенное показание к удалению методикой диссекции подслизистого слоя);
- аденокарцинома дифференцированного типа без изъязвления (U0), при которой глубина инвазии диагностирована как T1b (sm1, ≤ 500 μ m), отсутствует лимфоваскулярная инвазия, размером ≤ 3 см.

В случае обнаружения при плановом гистологическом исследовании глубокой (более 500 мкм) инвазии опухоли в подслизистый слой, опухолевых клеток в вертикальном крае резекции или наличия лимфоваскулярной 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).

При выявлении опухолевых клеток в горизонтальном крае резекции возможной лечебной тактикой являются: незамедлительное выполнение повторного эндоскопического вмешательства, аргон-плазменной коагуляции, ФДТ или проведение планового хирургического вмешательства в объеме клиновидной резекции желудка.

Для пожилых пациентов с высоким операционным риском и тяжелыми сопутствующими заболеваниями возможно расширение показаний для эндоскопического лечения или выполнение условно-радикальных эндоскопических вмешательств (аргон-плазменная коагуляция, фотодинамическая терапия). Такие клинические ситуации требуют мультидисциплинарного консилиума и рассматриваются как относительные показания, вмешательство может быть выполнено при наличии согласия, полученного от пациента после объяснения риска сохранения резидуальной опухоли и более высокого риска возможного метастазирования в лимфатические узлы.

Вариантом хирургического лечения являются лапароскопические операции: лапароскопическая дистальная субтотальная резекция, лапароскопическая гастрэктомия. Адьювантная 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 адьювантной ХТ. Предпочтительной опцией является периоперационная ХТ.

Операция может быть выполнена как открытым, так и лапароскопическим способом, в том числе и при местнораспространенном РЖ. При раке желудка с распространением на пищевод выше диафрагмы (III тип по Зиверту) возможно применение трансторакальных доступов.

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 в краях резекции опухолевых клеток, 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 45–50,4 Гр в комбинации с ХТ, по окончании комбинированного лечения проводят еще 2 цикла ХТ. ХЛТ неэффективна при диффузном подтипе по классификации Лаурена, 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 курсов до начала ХЛТ	Количество курсов после ХЛТ с началом через 1 мес после окончания ЛТ
капецитабин 1500–2000 мг/м ² /сут. внутрь за два приема в 1–14-й дни	Каждые 21 день	По 1250–1650 мг/м ² /сут. внутрь в два приема в дни ЛТ	1	2
кальция фолинат 400 мг/м ² в/в капельно 2 часа в 1-й день + 5-ФУ 400 мг/м ² в/в струйно в день 1 + 5-фторурацил 2400 мг/м ² в виде непрерывной в/в инфузии не менее 46 часов (т. е. по 1200 мг/м ² в виде непрерывной 24-часовой инфузии в дни 1 и 2)	Каждые 14 дней	5-фторурацил 200–250 мг/м ² /сут. в/в непрерывная 24-часовая инфузия в дни 1–5, ежедневно в течение 5 недель	2	4

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 и последующих ретроспективных мета-анализов на основе объединения индивидуальных данных пациентов резектабельным РЖ исследований MAGIC и CLASSIC, а также MAGIC, CLASSIC, ARTIST и ITACA-S, показавших, что при MSI-H в опухоли добавление ХТ к оперативному лечению не улучшает выживаемость, однако из-за небольшого числа больных с MSI-H в этих исследованиях окончательный вывод об отмене адъювантной или периоперационной ХТ при MSI-H в опухоли и назначении ингибиторов контрольных точек делать преждевременно, необходимы проспективные клинические исследования.

3.1.3.1. Адъювантная химиотерапия при операбельном раке желудка

Рекомендована при опухолях $pT > pN0$ и $pT_{\text{любое}} pN+$ 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 16 лимфоузлов).

3.1.3.2. Периоперационная химиотерапия рака желудка

Рекомендована при опухоли $cT > 1N_{\text{любое}}$ и $cT_{\text{любое}} N+$. Предпочтительной программой является режим FLOT: 4 курса предоперационно, операция — через 4–6 нед. после окончания четвертого курса, через 4–8 (максимум через 12) нед. после операции — проведение еще 4 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 нед. после даты операции, максимально допустимый интервал до начала ХТ — 12 нед. (табл. 4).

В настоящее время активно изучается роль иммунотерапии и анти-HER2 препаратов в комбинированном лечении операбельного РЖ.

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 не операбельного 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

- Двухкомпонентные режимы ХТ (дуплеты), рекомендуемые для лечения аденокарциномы желудка и пищеводно-желудочного перехода, являются равно эффективными и взаимозаменяемыми. Стандартом является комбинация производных платины с фторпиримидином.
- 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. Целью назначения может быть достижение быстрого и максимального эффекта, перевод заболевания из неоперабельного в операбельное состояние, особенно при обширном местном распространении процесса.
- При выборе режима лекарственной терапии необходимо учитывать общее состояние больного, количество и тяжесть сопутствующих заболеваний, токсический профиль режимов, а также HER2-статус опухоли, наличие MSI и уровень экспрессии PD-L1.
- 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.
- При MSI-H или экспрессии PD-L1 CPS $\geq$ 5 к стандартным дуплетам XELOX или mFOLFOX6 1-й линии целесообразно добавление ниволумаба.
- Согласно результатам крупного международного рандомизированного исследования 3 фазы CheckMate 649 комбинация ниволумаба с платиновыми дуплетами XELOX или mFOLFOX6 в I линии при аденокарциноме желудка или пищеводно-желудочного перехода с экспрессией PD-L1 CPS $\geq$ 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 I линии лечения. При MSI-H в опухоли комбинация ниволумаба с ХТ по сравнению с одной только ХТ увеличила объективный эффект с 39% до 55%, медиану общей выживаемости — с 12,3 мес. до 38,7 мес. Лечение проводили до прогрессирования процесса или неприемлемой токсичности, в случае прекращения ХТ до наступления прогрессирования заболевания продолжали монотерапию ниволумабом до регистрации прогрессирования процесса, при его отсутствии — до 2 лет. Единичные публикации свидетельствуют о возможности сокращения длительности терапии ниволумабом до 1 года.
- Применение антрациклинов в терапии I линии не целесообразно: 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, но 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 режимов XELOX/mFOLFOX6 с исходной редукцией доз препаратов до 40% (и возможностью эскалации доз после улучшения состояния) или монокимиотерапия.
- При общем состоянии по шкале ECOG 3 балла, наличии тяжелых сопутствующих заболеваний показана симптоматическая терапия.
- При назначении тройных комбинаций химиотерапии (FLOT, DCF, mDCF, FOLFIRINOX, модифицированный FOLFIRINOX) рекомендовано назначение первичной или вторичной профилактики Г-КСФ: например, филграстим по 5 мкг/кг (возможно округление разовой дозы до 300 мкг) п/к через 24–72 часа после завершения курса терапии и до восстановления нормального АЧН после максимального их падения или эмпэгфилграстим 7,5 мг п/к однократно не менее чем через 24 часа после завершения введения химиопрепаратов.

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 перехода 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, функ-

циональное 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 равно эффективны во II линии ХТ. Вопрос о более высокой эффективности комбинированной терапии по сравнению с монотерапией остается открытым. Результаты сравнительных клинических исследований противоречивы.

При HER2-позитивном диссеминированном РЖ продолжение введения трастузумаба во II линии лечения оказалось неэффективным по сравнению с одной только ХТ. Однако по данным рандомизированного исследования DESTINY — Gastric01 назначение трастузумаба дерукстекана (T-DXd) во II и последующих линиях привело к увеличению медианы выживаемости с 8,9 мес до 12,5 мес [ОР 0,60 (0,42–0,86)] по сравнению со стандартной ХТ. При сохранении HER2-позитивности в опухоли после прогрессирования на I линии может обсуждаться вопрос о продолжении введения трастузумаба со сменой режима ХТ в случае длительного интервала без ХТ.

Согласно результатам рандомизированных исследований применение рамуцирумаба в монорежиме или в комбинации с паклитакселом статистически значимо увеличивает общую выживаемость больных по сравнению с оптимальной симптоматической терапией или паклитакселом, в связи с чем предпочтительно назначение комбинации рамуцирумаба с паклитакселом. При наличии полинейропатии или при прогрессировании болезни на фоне таксанов возможно назначение комбинации рамуцирумаба с иринотеканом или режимом FOLFIRI. Длительность терапии II и последующих линий определяется эффективностью и переносимостью и 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, доступ-

ности 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 общей выживаемости (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.
- в РФ в 2022–2023 гг. 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 общей выживаемости с 3,6 до 5,7 мес. ($p = 0,00029$). После регистрации может быть рекомендован к применению.

После запланированной регистрации в Российской Федерации для лечения опухолей, позитивных по слиянию NTRK генов, вне зависимости от локализации первичного очага во второй линии лечения может быть рекомендовано назначение ларотректиниба по 100 мг 2 раза в день непрерывно до прогрессирования процесса.

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	
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-1	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	
mDCF-2	доцетаксел	40 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	
	цисплатин	40 мг/м ² в/в	1	

Название режима	Препараты	Доза (мг/м ²), способ введения	Дни введения	Цикличность
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 ³ часа	1	
FOLFIRINOX	иринотекан	180 мг/м ² 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	250–400 мг/м ² в/в струйно + 2200–2400 мг/м ² в/в 46–48 часов	1	
N + XELOX (только при экспрессии PD–L1 CPS ≥ 5 или MSI-H)	ниволумаб	360 мг	1	Каждые 3 нед.
	оксалиплатин ¹	100–130 мг/м ² в/в	1	
	капецитабин	2000 мг/м ² в сутки внутрь за два приема	1–14	
N + mFOLFOX6 (только при экспрессии PD–L1 CPS ≥ 5 или MSI-H)	ниволумаб	240 мг	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	
Монотерапия (только для пожилых и ослабленных больных)				
–	5-фторурацил	800 мг/м ² /сут. в/в 24 часа	1, 2, 3, 4, 5	Каждые 3–4 нед.
–	кальция фолинат	200 мг/м ² в/в	1	Каждые 2 нед.
	5-фторурацил	400 мг/м ² в/в струйно + 2400 мг/м ² в/в 46–48 часов	1	
–	капецитабин	2000–2500 мг/м ² в сутки внутрь в два приема	1–14	Каждые 3 нед.
–	иринотекан	250 мг/м ² в/в	1	Каждые 3 нед.
–	иринотекан	150–180 мг/м ² в/в	1	Каждые 2 нед.
–	доцетаксел	60–75 мг/м ² в/в	1	Каждые 3 нед.

Название режима	Препараты	Доза (мг/м ²), способ введения	Дни введения	Цикличность
–	паклитаксел	135–175 мг/м ² в/в	1	Каждые 3 нед.
–	паклитаксел	80 мг/м ² 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.

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
ниволумаб	360 мг в/в	1	Каждые 21 день
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 150–180 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, 8 1, 8	Каждые 21 день
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

Препарат	Доза в мг/м ² , способ введения	Дни введения	Цикличность
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 4 мес., регрессии отдаленных метастазов);
- 4) олигометастатическая болезнь при возможности выполнения R0 операции. Описаны отдельные случаи длительной выживаемости больных после удаления единичных метастазов в печени, забрюшинных лимфоузлах, легких, метастазов Крукенберга.

3.1.5.4.2. ВНУТРИБРЮШИННАЯ ГИПЕРТЕРМИЧЕСКАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ (HIPEC) И ВНУТРИБРЮШИННАЯ АЭРОЗОЛЬНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ ПОД ДАВЛЕНИЕМ (PIPEC)

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.

3.1.5.4.4 ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ДИССЕМИНИРОВАННОМ РАКЕ ЖЕЛУДКА

Лучевая терапия при диссеминированном раке желудка носит паллиативный характер и может применяться:

- с гемостатической целью при рецидивирующих желудочных кровотечениях в случае невозможности выполнения паллиативной резекции желудка. В данной клинической ситуации ЛТ проводят фракциями по 3,7 Гр два раза в день с интервалом не менее 6 часов в течение двух дней до СОД 14,8 Гр;
- с обезболивающей целью в случае поражения костей. Режим ЛТ и объём облучения определяются в зависимости от локализации поражения и, соответственно, располагающихся в зоне облучения органов риска.

DOI:10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-401-454

Цитирование: Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С., Карачун А.М., Козлов Н.А., Мамедли З.З. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки, ректосигмоидного соединения и прямой кишки. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 401–454.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА ОБОДОЧНОЙ КИШКИ, РЕКТОСИГМОИДНОГО СОЕДИНЕНИЯ И ПРЯМОЙ КИШКИ

Коллектив авторов: Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С., Карачун А.М., Козлов Н.А., Мамедли З.З., Рыков И.В., Трякин А.А., Цуканов А.С., Черных М.В.

Ключевые слова: рак ободочной кишки, рак ректосигмоидного соединения, рак прямой кишки, химиотерапия, таргетная терапия, метастазэктомия

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

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 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 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. 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.

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.

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.

⁷ Опухоль всегда соответствует G3. При правосторонней локализации опухоль часто ассоциирована с MSI.

⁸ Является диагнозом исключения: устанавливается только по результатам дополнительных исследований (иммуногистохимического, 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 по результатам дополнительных исследований (иммуногистохимического, электронной микроскопии). Всегда соответствует G3.

г. 8013/3 Крупноклеточный нейроэндокринный рак

с. 8154/3 Смешанное нейроэндокринно-ненейроэндокринное новообразование¹

Согласно Классификации ВОЗ (2019) 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 толстой кишки по системе TNM-8 (2017)

Символ T имеет 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.

T3 — врастание в субсерозу или перитонизированную околокишечную клетчатку.

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 прорастание висцеральной брюшины.

T4a — прорастание в висцеральную брюшину.

T4b — прорастание в другие органы и структуры.

Символ N указывает на наличие или отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах.

¹ Диагноз устанавливается только по результатам дополнительных исследований: смешанное нейроэндокринно-ненейроэндокринное новообразование является диморфным раком, сочетающим компоненты аденокарциномы и нейроэндокринного рака/опухоли (доля любого компонента должна составлять не менее 30%).

- NX — недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов.
 N0 — поражения регионарных лимфатических узлов 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 — диссеминаты в брыжейке без поражения регионарных лимфатических узлов.
 N2 — метастазы более чем в 3 регионарных лимфатических узлах.
 N2a — поражено 4–6 лимфатических узлов.
 N2b — поражено 7 и более лимфатических узлов.

Символ М характеризует наличие или отсутствие отдаленных метастазов.

- M0 — отдаленных метастазов нет.
 M1 — наличие отдаленных метастазов.
 M1a — наличие отдаленных метастазов в 1 органе.
 M1b — наличие отдаленных метастазов 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 в ободочной кишке.

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>

1.2.2. Стадирование по Kikuchi раннего рака толстой кишки

При планировании местного иссечения рака толстой 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.

1.2.3. 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.

1.2.4. МРТ-подклассификация ТЗ рака прямой кишки

Для персонализации показаний к предоперационному лечению ТЗ рака прямой кишки используется основанная на данных МРТ дополнительная классификация [7]:

- Т3a — инвазия в мезоректальную клетчатку менее 1 мм.
- Т3b — инвазия в мезоректальную клетчатку 1–5 мм.
- Т3c — инвазия в мезоректальную клетчатку 5–15 мм.
- Т3d — инвазия в мезоректальную клетчатку более 15 мм.

2. ДИАГНОСТИКА

Диагноз рака ободочной кишки, ректосигмоидного соединения, прямой кишки 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 НМИЦ колопроктологии им. А. Н. Рыжих (приложение А). Соответствие критериям Amsterdam — показание для направления на консультацию генетика и генетическое тестирование. Соответствие рекомендациям Bethesda — показание для тестирования на микросателлитную нестабильность (MSI). При выявлении микросателлитной нестабильности (MSI) — показано направление к генетику, генетическое тестирование. Однако 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 отбора российских пациентов с подозрением на синдром Линча были разработаны оригинальные критерии (приложение А), которые учитывают их популяционные особенности. Соответствие рекомендациям — показание для тестирования на микросателлитную нестабильность (MSI) в биопсийном (операционном) материале методом ПЦР (MSI) или выявления дефицита белков системы репарации неспаренных оснований методом ИГХ (иммуногистохимии). При исследовании биопсийного материала на наличие MSI методом ПЦР необходимо оценить содержание опухолевых клеток в образце (их должно быть не менее 50%). При выявлении микросателлитной нестабильности (MSI) — показано направление к генетику, генетическое тестирование.

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, анализ мочи.

2.4. Инструментальная диагностика

- Тотальная колоноскопия с биопсией — наиболее информативный метод исследования при раке толстой 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.
- 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.
- КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием либо УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства. КТ органов брюшной полости является стандартом уточняющей диагностики при раке ободочной кишки в большинстве развитых стран. Выполнение только УЗИ брюшной полости допустимо только при технической невозможности проведения КТ.

- КТ органов грудной клетки. КТ органов грудной клетки является стандартом уточняющей диагностики при раке ободочной кишки в большинстве развитых стран для исключения метастазов в легких, лимфоузлах средостения.
- ЭКГ.
- УЗ-колоноскопия при планировании местного иссечения T1sm1 и ворсинчатых опухолей ободочной кишки.
- 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 внутривенным 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 внутривенным контрастированием или ПЭТ-КТ. МРТ обладает наиболее высокой чувствительностью по сравнению с другими диагностическими методами, в особенности в отношении метастазов размером < 1 см. Не допускается планирование резекции метастазов на основании только данных УЗИ печени или КТ без внутривенного контрастирования.
- При опухолях ректосигмоидного перехода необходимо выполнение МРТ или КТ с внутривенным контрастированием малого таза. Выполнение МРТ малого таза предпочтительнее, так как позволяет осуществить более детальную предоперационную оценку местного распространения опухолевого процесса.
- При раке прямой кишки — МРТ малого таза перед планированием химиолучевой терапии и перед хирургическим лечением. позволяет определить локализацию, протяженность, глубину инвазии опухоли, оценить состояние регионарных лимфатических узлов. Современные режимы МРТ с использованием диффузно-взвешенных изображений могут повысить информативность проводимого исследования. Внутривенное контрастирование не повышает информативность оценки распространённости опухоли. Окончательное принятие решение о тактике лечения больных раком прямой кишки возможно только по результатам МРТ-исследования. В протоколе заключения МРТ малого таза при раке прямой кишки у всех пациентов с целью оптимального составления плана лечения рекомендуется указывать следующую информацию:
 - вертикальный размер опухоли;
 - расстояние от нижнего края опухоли до анодермальной линии;
 - измеренное вдоль кишечной стенки, наличие опухолевой инвазии за пределы кишечной стенки, глубину инвазии в стенку прямой кишки/за её пределы;
 - минимальное расстояние от края опухоли до мезоректальной фасции;
 - наличие инвазии брюшины;
 - количество и размеры лимфатических узлов параректальной клетчатки с МР-признаками злокачественного поражения;
 - наличие венозной инвазии;

- количество и размеры экстрафасциальных лимфатических узлов с МР-признаками злокачественного поражения;
- для рака нижеампулярного отдела прямой кишки — наличие инвазии внутреннего сфинктера/межсфинктерного пространства/наружного сфинктера/мышц поднимающих задний проход.
- для пациентов, получавших предоперационное лечение — наличие и доля фиброза в структуре опухоли в соответствии с классификацией MR-TRG.
- Остеосцинтиграфия — при подозрении на метастатическое поражение костей скелета.
- Биопсия под контролем УЗИ/КТ — при подозрении на метастазы по данным КТ или МРТ в случаях, когда их подтверждение принципиально меняет тактику лечения.
- ПЭТ-КТ — при подозрении на метастазы по данным КТ или МРТ в случаях, когда их подтверждение принципиально меняет тактику лечения. В то же время мета-анализ 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.
- Лапароскопия при резектабельных стадиях болезни — при подозрении на диссеминацию опухоли по брюшине.
- МРТ или КТ головного мозга с в/в контрастированием — при подозрении на метастатическое поражение головного мозга.
- Подготовка к хирургическому лечению с целью оценки функционального статуса по показаниям включает дополнительное обследование: ЭхоКГ, холтеровское мониторирование сердечной деятельности, исследование ФВД, УЗИ сосудов шеи и нижних конечностей, консультации кардиолога, эндокринолога, невропатолога и т. п.
- При локализации опухоли по данным колоноскопии в ректосигмоидном отделе толстой кишки или дистальной трети сигмовидной кишки рекомендовано выполнение ригидной ретоскопии 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 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 микросателлитной нестабильности/дефицита белков системы репарации неспаренных оснований при II стадии болезни, а также при местнораспространенном раке прямой кишки до начала лечения. Необходимо выполнять анализ биоптата опухоли на наличие мутации генов семейства *RAS* (экзонов 2–4 генов *KRAS* и *NRAS*), гена *BRAF* и на микросателлитную нестабильность/дефицит белков системы репарации неспаренных оснований, если диа-

гностированы 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*. Если мутации в генах *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* определялись методом ПЦР и их не было обнаружено, то возможно рассмотреть проведение дальнейшего генетического поиска методом секвенирования. При метастатическом раке толстой кишки с микросателлитно нестабильным фенотипом возможно определение транслокаций генов *NTRK*.

2.5.2. Пациентам, которым планируется проведение химиотерапии 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 химиотерапии 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 мутаций в генах *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*:
 - при соответствии пациента критериям Amsterdam II (см. приложение Г);
 - при соответствии критериям НМИЦ колопроктологии 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;
 - при наличии в опухоли MSI.
- Подозрение на синдром Линча у пациентов, не соответствующих критериям Amsterdam II. При соответствии критериям Bethesda (см. приложение Г) выполняется тестирование опухоли на MSI, при выявлении MSI — тестирование на герминальные мутации в генах *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*.
- 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 заболеваний: синдромов Пейтца — Егерса, Ли — Фраумени, Блума, Коудена, ювенильного полипоза, олигодонтии и колоректального рак.

2.5.4. Рекомендуется проводить гистологическое исследование хирургически удаленного опухолевого препарата, при этом в морфологическом заключении рекомендуется отразить следующие параметры:

1. Описание макропрепарата

- расстояние до проксимального и дистального краев резекции;
- размеры опухоли;
- наличие или отсутствие перфорации опухоли,
- наличие иных новообразований;
- гистологический тип опухоли (согласно Классификации ВОЗ редакции 2019 года);
- степень злокачественности опухоли (низкая, высокая);
- pT;
- pN (с указанием общего числа исследованных и пораженных лимфатических узлов);
- 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);
- наличие поражения циркулярного края резекции (отрицательный результат также должен быть констатирован)
- для рака прямой кишки — 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 миллиметрах 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 периневральной инвазии (отрицательный результат также должен быть констатирован);

- гистологическая градация инвазивного фронта опухоли (tumor-budding) по 3-ступенчатой схеме, в соответствие с градацией International Tumor Budding Consensus Conference (2016);
- гистологические признаки, значимо ассоциированные с MSI (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).

3. ЛЕЧЕНИЕ

3.1. Общие принципы

3.1.1. Хирургическое вмешательство является основным методом радикального лечения больных раком толстой кишки, за исключением плоскоклеточного рака прямой кишки. Лечение плоскоклеточного рака прямой кишки проводится в соответствии с принципами, описанными в клинических рекомендациях по лечению плоскоклеточного рака анального канала. Данный вариант рака прямой кишки — редкое заболевание. Несмотря на локализацию вне анального канала, эта опухоль имеет высокую чувствительность к химиолучевой терапии, и локализованные формы заболевания могут быть излечены без применения хирургического этапа лечения.

Алгоритмы выбора тактики лечения в различных клинических ситуациях представлены в схемах 1–8.

3.2.1. Общие принципы лечения локализованного рака толстой кишки

3.2.1.1. Особенности лечения рака прямой кишки I–III стадий

У всех пациентов с **полипами толстой 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 озлокачествления 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 толстой кишки и полипов ободочной кишки удаление полипов

предпочтительно выполнять до хирургии толстой 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 месяцев после операции. Крупные (более 1 см) полипы прямой кишки предпочтительно удалять методом трансанальной эндоскопической операции (ТЭО).

Рекомендуется проводить предоперационную лучевую или химиолучевую терапию всем больным со следующими стадиями рака прямой кишки:

- **с_{любое} T1–T2M0 рак ниже- и среднеампулярного отделов прямой кишки;**
- **сT2–4N0M0 рак нижеампулярного отдела прямой кишки;**
- **сT3с–4N0M0 раке среднеампулярного отдела прямой кишки;**
- **сT4b–N0–2M0 раке верхнеампулярного отдела прямой кишки.**

Для пациентов с другими стадиями рака прямой кишки — см. разделы рекомендаций по хирургическому лечению рака прямой кишки и лечению метастатического рака прямой кишки. В условиях специализированных клиник с высоким потоком пациентов (не менее 20 резекций прямой кишки на хирурга в год) 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.

Больным раком прямой кишки с резектабельными отдалёнными метастазами и благоприятным прогнозом рекомендуется рассматривать проведение предоперационной лучевой терапии по показаниям, аналогичным таковым для метастатического рака прямой кишки:

- **с_{любое} T1–T2M1 рак ниже- и среднеампулярного отделов прямой кишки;**
- **сT2–4N0M1 рак нижеампулярного отдела прямой кишки;**
- **сT3с–4N0M1 раке среднеампулярного отдела прямой кишки;**
- **с_{любое} T2M1, сT4b–N0–2M1 раке верхнеампулярного отдела прямой кишки.**

В остальных ситуациях решение о проведении лучевой терапии больным метастатическим раком прямой кишки принимается индивидуально, с учётом прогноза заболевания, наличия симптомов со стороны первичной опухоли. С учётом высокого риска системного прогрессирования опухолевого процесса, у пациентов с резектабельными отдалёнными метастазами предпочтительно использование курсов лучевой терапии РОД 5 Гр, СОД 25 Гр.

Рекомендуется использование следующих режимов лучевой и химиолучевой терапии при раке прямой кишки:

- 1) курс дистанционной конформной лучевой терапии. РОД 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 лучевой терапии в комбинации с химиотерапией фторпиримидинами. Лучевая терапия 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.

Объём облучения на зону регионарного метастазирования должен включать пре-сакральные, параректальные, obturatorные, внутренние подвздошные, нижние брыжеечные лимфоузлы. Начинается дистанционная лучевая терапия с объемного 3D — планирования и выполняется по технологии конформной лучевой терапии. Предлучевая топометрическая подготовка включает в себя выполнение КТ и МРТ исследований, на основании чего формируется план облучения. Точность воспроизведения условий лучевой терапии контролируется с помощью системы портальной визуализации. Возможно проведение лучевой терапии на протонных ускорителях энергией 70–250 МэВ с использованием протонных комплексов.

Возможные варианты химиотерапии в режимах химиолучевой терапии представлены в табл. 3.

Таблица 3. Режимы фторпиримидинов, применяемые в одновременной химиолучевой терапии рака прямой кишки.

Схема химиотерапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни приема	Длительность цикла, дни	Количество циклов
1	Непрерывная инфузия 5-фторурацила 225 мг/м ² в/в непрерывно			5 (в дни лучевой терапии) или 7 дней в неделю в зависимости от переносимости	на протяжении всей лучевой терапии	на протяжении всей лучевой терапии
2	капецитабин	825 мг/м ² 2 раза в сутки	внутрь			
3	Болюсная инфузия 5-фторурацила	400 мг/м ²	Внутривенно	Дни 1–4, недели 1,5	1–4 день	2 цикла
	Болюсная инфузия лейковорина	20 мг/м ²	Внутривенно	Дни 1–4, недели 1,5	1–4 день	цикла

В сравнении с послеоперационной химиолучевой терапией эффективность предоперационной химиолучевой терапии выше, а токсичность меньше, поэтому применение послеоперационной лучевой терапии (54 Гр по 2 Гр за фракцию на фоне терапии фторпиримидинами (табл. 3)) допустимо только у пациентов, которым по каким-либо причинам такое лечение не было выполнено на дооперационном этапе или при выявлении положительного циркулярного края резекции после хирургического лечения.

Большим **раком нижнеампулярного отдела прямой кишки** и большим **с вовлечением мезоректальной фасции** рекомендуется проведение пролонгированных курсов химио-

лучевой терапии с СОД не менее 50 Гр, если регрессия опухоли может повлиять на выбор объема операции. Альтернативные режимы лучевой терапии с меньшей вероятностью обеспечивают регрессию и повышение резектабельности опухоли. В случае проведения короткого курса лучевой терапии (5 × 5 Гр) необходимо рассмотреть проведение консолидирующей химиотерапии по схеме XELOX/FOLFOX до 16 недель лечения.

Рекомендуется после пролонгированного курса химиолучевой терапии проводить хирургическое лечение не ранее 7 и не позднее 18 недель. Ожидание более 8 недель не увеличивает вероятность достижения полного лечебного патоморфоза и не влияет на выживаемость пациентов. При отсутствии осложнений 3–4 степени возможно дополнительное проведение химиотерапии по схеме mFOLFOX6 или XELOX во время интервала до хирургического лечения, что повышает частоту полных лечебных патоморфозов и выживаемость без прогрессирования.

Рекомендуется после курса лучевой терапии РОД 5 Гр, СОД 25 Гр проводить хирургическое лечение через 6–14 недель. Онкологические результаты сопоставимы для различных интервалов после лучевой терапии. При использовании длительного интервала может снижаться риск послеоперационных осложнений, однако более выражены лучевые реакции со стороны вошедших в зону лечения тканей.

При **локализованном раке прямой кишки (T1sm3–2–3bN0–1M0 раке нижне- и среднеампулярного отделов прямой кишки)** в условиях специализированных клиник с высоким потоком пациентов (не менее 20 резекций прямой кишки на хирурга в год) возможно проведение курса химиолучевой терапии с дальнейшим использованием тактики «наблюдения и ожидания». Больным локализованным раком прямой кишки, 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 химиолучевой терапии (СОД не менее 50 Гр) с последующим наблюдением. У значительного числа больных возможно достичь стойкого полного клинического ответа на лечение. Условиями для проведения данной тактики лечения являются:

- полное информированное согласие пациента с указанием возможных осложнений химиолучевой терапии 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 химиолучевой терапии. Письменное согласие пациента на проведение контрольных обследований с необходимой регулярностью.

Данная стратегия применима только в условиях НМИЦ, крупных федеральных центров или центров с большим опытом лечения рака прямой кишки, 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 кон-

трольного обследования пациенту должны быть выполнены: пальцевое исследование прямой кишки, МРТ малого таза, видеоректоскопия.

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.

Возможно проведение тотальной неоадьювантной химиотерапии или периоперационной химиотерапии больным раком прямой кишки, которым планируется лучевое лечение. Под тотальной неоадьювантной химиотерапией подразумевается проведение курса химиотерапии на дооперационном этапе, до или после лучевой/химиолучевой терапии. Количество курсов химиотерапии выбирается согласно принципам, описанным в разделе по адьювантной химиотерапии. Стадирование выполняется на основании данных МРТ. Периоперационная химиотерапия подразумевает проведение части курсов химиотерапии на дооперационном, а части — на послеоперационном этапе. Данный подход продемонстрировал безопасность в рамках клинических исследований, в ряде работ было продемонстрировано повышение ОВ и БРВ. Потенциальные преимущества включают более высокую частоту проведения полного курса химиотерапии и влияние на степень регрессии опухоли. Потенциальные недостатки — избыточное назначение химиотерапии пациентам с завышением стадии по данным МРТ.

При местнораспространенном раке прямой кишки (Т3–4N0–2M0) с микросателлитной нестабильностью с целью достижения полного клинического эффекта рекомендуется рассматривать проведение 12–24 недель терапии анти-*PD*-антителами в монотерапии или комбинации ипилимумаб с ниволумабом в качестве альтернативы другим видам предоперационного лечения.

При достижении полного клинического ответа возможно рассмотрение вопроса об отказе от хирургического лечения с возможным продолжением иммунотерапии до 12 месяцев.

При наличии показаний возможно применение различных сочетаний предоперационной химиотерапии и лучевой терапии:

- 1) Короткий курс лучевой терапии (5 × 5Гр) с последующими 16–18 неделями режимом FOLFOX или XELOX
- 2) 12–18 недель предоперационной химиотерапии режимом FOLFOXIRI, FOLFOX или XELOX и пролонгированный курс ХЛТ (СОД не менее 50Гр на фоне фторпиримидина)
- 3) Последовательность ХЛТ (СОД не менее 50Гр на фоне фторпиримидина) с последующими 16–18 неделями режимом FOLFOX или XELOX. Консолидирующая химиотерапия у пациентов с дистальными опухолями приводит к большей вероятности сохранения органа по сравнению с обратной последовательностью. Последний подход ассоциированных с наибольшей частотой достижения полного клинического эффекта.

При **исходно нерезектабельном раке прямой кишки (Т4bN0–2M0)** рекомендуется проведение мелкофракционной дистанционной конформной лучевой терапии в комби-

нации с химиотерапией фторпиримидинами и последующей повторной оценкой резектабельности в условиях специализированных учреждений. Включенные неподвижные опухоли, растущие в окружающие органы и ткани, когда исходная возможность выполнения резекции в объёме R0 сомнительна. Лучевая терапия 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 рекомендуется проведение химиотерапии по схеме XELOX, FOLOX или FOLFOXIRI во время интервала до хирургического лечения. Через 10–12 недель после окончания курса химиолучевой терапии повторно выполняется МРТ малого таза, оценивается операбельность опухоли. Если резектабельность опухоли не достигнута допустимо продолжение химиотерапии с последующей МРТ малого таза для оценки эффекта. В случае осложненного течения со стороны первичной опухоли (кровотечение, непроходимость, наличие связанных с опухолью свищей), перед химиолучевой терапией 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 лучевой терапии РОД 5 Гр, СОД 25 Гр в течение 5 последовательных дней с пролонгированным интервалом (6–14 недель) до оценки эффекта и решения вопроса о проведении хирургического вмешательства. С целью увеличения шанса резектабельности после химиолучевой терапии возможно проведение системной химиотерапии.

При условии выполнения операции по поводу местнораспространенного рака прямой кишки без предшествующего лучевого лечения в специализированном центре и подтверждении в морфологическом заключении удовлетворительного/высокого качества мезоректумэктомии (обязательна задокументированная оценка качества мезоректумэктомии в патологоанатомическом заключении) возможно отказаться от проведения послеоперационной химиолучевой терапии.

При рецидиве рака прямой кишки рекомендовано проведение предоперационной дистанционной конформной лучевой терапии РОД 2 Гр, СОД 44 Гр на зону регионарного метастазирования, СОД 54–58 Гр на зону рецидива (в случае, если лучевая терапия не проводилась ранее), затем рассмотреть возможность повторного хирургического лечения, при невозможности проведения повторного хирургического лечения рекомендована системная химиотерапия. Операцию выполняют через 10–12 недель после химиолучевой терапии. В случае невозможности проведения лучевой терапии и выполнения хирургического вмешательства проводят паллиативную химиотерапию. Даже если пациенту ранее проводилась лучевая терапия, необходимо рассмотреть вопрос о возможности дополнительного облучения или локального стереотаксического лучевого воздействия при технической возможности. Конкретная схема и дозы повторных курсов лучевой терапии определяются индивидуально, т. к. возможность проведения повторного лечения зависит от большого количества факторов, включая использованное во время первого курса лучевой терапии оборудование, особенности выбранного во время первич-

ного лечения объёма облучения и сроков после завершения последнего курса лучевой терапии. Не всем пациентам возможно проведение повторных курсов лучевой терапии. Проведение повторных курсов лучевой терапии с СОД менее 30 Гр нецелесообразно.

3.2.1.2. Особенности лечения больных раком ободочной кишки и ректосигмоидного перехода

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) приравнивается 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. Аджьювантная терапия не проводится.

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 cT4 или cN+ при отсутствии высокого уровня MSI возможной альтернативой является проведение на первом этапе 6–12 недель неoadьювантной химиотерапии на основе оксалиплатина и фторипиримидинов, что позволяет повысить частоту R0 резекций и уменьшить частоту послеоперационных осложнений.

При **резектабельном локализованном и местнораспространенном раке ободочной кишки II–III стадий (T2N1–2M0, T3–4N0–2M0)** адьювантную химиотерапию рекомендуется проводить при выявлении поражения регионарных лимфатических узлов,

прорастании опухолью серозной оболочки (pT4a), вращении в соседние органы (pT4b) и наличии факторов риска.

При **нерезектабельном раке ободочной кишки (T4bN0–2M0)** рекомендуется проведение индукционной химиотерапии на основе оксалиплатина и фторпиримидинов (6–12 недель) с последующим направлением пациентов в крупные хирургические центры для повторной оценки возможности удаления опухоли. У пациентов с MSI рекомендуется проведение предоперационной иммунотерапии (пембролизумаб, комбинация ниволумаба с ипилимумабом) на протяжении до 4–6 мес. при отсутствии прогрессирования и до 12 мес. при сохраняющейся нерезектабельности. При невозможности хирургического лечения в объеме R0–1 операции возможны только при высоком риске развития кишечной непроходимости и ограничиваются формированием обходных анастомозов/колостомы/илеостомы. В дальнейшем пациентам показана химиотерапия.

При **функционально неоперабельном раке толстой кишки** (на фоне тяжелой сопутствующей патологии) рекомендуется проведение паллиативного противоопухолевого лекарственного лечения либо симптоматической терапии (см. раздел 3.3). 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.

При **местном рецидиве рака ободочной кишки** рекомендовано рассмотреть возможность повторного хирургического лечения, при невозможности проведения повторного хирургического лечения рекомендована системная ХТ (см. раздел 3.3). 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.

3.2.2. Общие принципы лечения генерализованного рака толстой кишки

При **генерализованном раке толстой 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 объеме резекции органов с метастазами в объеме R0. Это определяет необходимость обсуждения плана лечения всех больных с изолированным метастатическим поражением печени/лёгких на долечевом 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 объеме R0 необходимо выполнять, как только метастазы станут резектабельными. Пролонгация химиотерапии может при-

водить к повышению частоты токсических поражений печени, а также к «исчезновению» части метастазов, которое затрудняет их идентификацию хирургом во время резекции. При наличии симптомной первичной опухоли (при угрозе 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 химиотерапия остается экспериментальным методом и не рекомендована к рутинному применению в 1-й линии терапии.

При **исходно резектабельных** метастатических очагах рекомендуется хирургическое удаление метастазов, при этом, в случае функциональной переносимости предпочтение отдаётся одномоментным хирургическим вмешательствам.

При исходно резектабельных метастатических очагах **после успешного проведения резекции** в объеме R0 или R1 рекомендуется проведение адъювантной химиотерапии (6 мес. лечения по схеме FOLFOX, XELOX, применение фторпиримидинов в монорежиме). Альтернативой немедленному хирургическому лечению является проведение периперитонеальной системной химиотерапии (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 химиотерапия до достижения суммарной продолжительности 6 мес. Добавление моноклональных антител к химиотерапии при резектабельных метастазах в печень не показано, так как оно может ухудшить отдаленные результаты.

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, особенно при правосторонней локализации первичной опухоли. После 4–6 циклов выполняется повторная оценка резектабельности, при отсутствии прогрессирования — одновременное или последовательное удаление метастазов и первичной опухоли. Далее проводится адъювантная химиотерапия по программе FOLFOX или XELOX до достижения суммарной продолжительности 6 мес. (с учетом предоперационной химиотерапии). 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.

При потенциально резектабельных метастатических очагах **в случае отсутствия мутаций RAS и BRAF** рекомендуется добавление к режимам химиотерапии FOLFIRI, или FOLFOX, или FOLFOXIRI анти-EGFR-МКА (цетуксимаба или панитумумаба) независимо от локализации первичной опухоли при наличии в клинике этих лекарственных препаратов (оптимальный молекулярно-генетический профиль для терапии анти-EGFR антителами — отсутствие мутаций в генах RAS и BRAF, отсутствие гиперэкспрессии HER-2/neu и микросателлитный фенотип). Комбинация FOLFOXIRI с анти-EGFR-антителами харак-

теризуется большей токсичностью и не приводит к повышению частоты объективных ответов, может быть рассмотрена у отдельных пациентов в общем хорошем состоянии.

При потенциально резектабельных метастатических очагах **при наличии мутации RAS** рекомендовано добавление бевацизумаба к любому из указанных выше режимов химиотерапии независимо от локализации первичной опухоли при наличии в клинике лекарственных препаратов, предпочтение отдается режиму FOLFOXIRI.

При потенциально резектабельных метастатических очагах **при наличии мутации BRAF** рекомендован режим химиотерапии FOLFOXIRI с применением МКА (бевацизумаба).

При потенциально резектабельных метастазах **с микросателлитной нестабильностью** 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.

В случае назначения таргетных препаратов после перехода метастазов в резектабельное состояние и выполнения R0-резекции метастатических очагов проводится химиотерапия 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.

При генерализованном раке толстой 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* (оптимальный моллекулярно-генетический профиль для терапии анти-*EGFR* антителами — отсутствие мутаций в генах *RAS* и *BRAF*, отсутствие гиперэкспрессии *HER-2/neu* и микросателлитный фенотип) 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). При левосторонней локализации первичной опухоли предпочтение в комбинации с анти-*EGFR*-антителами отдается режимам FOLFOX или FOLFIRI. При правосторонней локализации первичной опухоли предпочтение в комбинации с бевацизумабом отдается режиму FOLFOXIRI. Цель лечения — максимально длительный контроль заболевания при сохранении удовлетворительного качества жизни; у ряда пациентов возможно добиться перехода нерезектабельных метастазов в резектабельные. В процессе химиотерапии каждые 1,5–2 мес. проводится повторная оценка резектабельности. Различные методы эмболизации печеночной артерии, внутриартериальная химиотерапия 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.

В случае **метакхронных резектабельных или потенциально резектабельных метастазов рака толстой кишки в печени или лёгких** рекомендуется выполнять операцию с адъювантной химиотерапией в течение 6 мес. (FOLFOX или XELOX) или периоперационную химиотерапию FOLFOX или XELOX (в течение 3 мес. до операции и 3 мес. после нее), если ранее адъювантная химиотерапия не проводилась или с момента ее окончания прошло более 12 мес. В остальном лечение проводят в соответствии с принципами, описанными выше.

При **изолированном поражении метастазами брюшины** после достижения ремиссии на фоне системной терапии в течение 4–6 месяцев, рекомендовано рассмотреть возможность удаления метастазов с брюшины.

3.3. Хирургическое лечение

3.3.1. Перед операцией у всех больных необходимо получить информированное согласие на проведение хирургического вмешательства и формирование колостомы (даже если это не предполагается в плане операции).

3.3.2. При технической доступности и наличии квалифицированной бригады хирургов в референсных центрах рекомендуется проводить хирургическое лечение рака толстой кишки лапароскопическим доступом. Лапароскопические резекции 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 рака прямой кишки не уступают открытым вмешательствам, однако, требуют соответствующей подготовки хирургической бригады. При раке ободочной кишки диссекция должна осуществляться вдоль эмбриональных (фасциальных) слоев со стремлением к обеспечению целостности фасции мезоколона.

3.3.3. При раке прямой кишки рекомендуется при наличии противопоказаний к формированию первичного анастомоза выполнять обструктивную резекцию с формированием концевой колостомы (операция Гартмана). рассматриваются следующие стандартные объёмы оперативных вмешательств у больных раком прямой кишки: 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. Формирование колоректального анастомоза предпочтительно делать с использованием циркулярного сшивающего аппарата, для пересечения кишки — использовать линейно-режущие сшивающие аппараты. При распространении

опухоли за пределы мезоректальной фасции показано экстрафасциальное удаление прямой кишки. При выполнении мультивисцеральных резекций для рассечения тканей предпочтительно использовать электрохирургические и ультразвуковые инструменты с целью уменьшения кровопотери. 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, перевязка нижней брыжеечной вены — ниже тела поджелудочной железы, что позволяет мобилизовать левые отделы ободочной кишки (при необходимости с полной мобилизацией селезеночного изгиба) для формирования колоректального анастомоза без натяжения. Допустима перевязка нижней брыжеечной вены на том же уровне, что и нижней брыжеечной 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.

- 3.3.4.** Выполнение экстралеваторной экстирпации прямой кишки показано пациентам с подтвержденным МРТ врастанием опухоли в мышцы тазового дна.
- 3.3.5.** Рекомендуется у пациентов с кишечной непроходимостью, а также со свищами, вызванными раком прямой кишки, ограничивать хирургическое лечение формированием двустольной трансверзо- или сигмостомы с целью проведения последующего комбинированного лечения. Рекомендуется формировать трансверзостому если во время основной операции планируется формирование анастомоза. Рекомендуется формировать сигмостому если наиболее вероятный объем операции — брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки.
- 3.3.6.** У пациентов с не купируемым консервативно клинически значимым кровотечением и/или перфорацией с развитием перитонита, вызванными раком прямой кишки, 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 условии наличия в клинике должного опыта и оборудования, разрешение

непроеходимости возможно путём стентирования с последующей подготовкой пациента к плановому хирургическому или комбинированному лечению.

3.3.7. При раннем раке прямой кишки 0–I стадии (Tis–T1sm1–sm2N0M0) рекомендуется выполнять хирургическое лечение методом трансанального полнослойного эндоскопического удаления опухоли или эндоскопической подслизистой диссекции. Особенность — благоприятный прогноз (5-летняя выживаемость более 90%) и возможность применения органосохранных 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 периневральная инвазия,
- низкодифференцированная или слизистая аденокарцинома.

При раннем раке прямой кишки 0–I стадии адъювантная терапия не проводится.

При выявлении после операции

- поражения опухолью циркулярного края резекции,
- pT_{любое} N2
- pT 3–4N_{любое} для рака нижнеампулярного отдела прямой кишки
- pT 3с–4N_{любое} для рака среднеампулярного отдела прямой кишки

назначается послеоперационная химиолучевая терапия. При условии выполнения операции в референсном центре (только НМИЦ и федеральные учреждения) и подтверждении в морфологическом заключении удовлетворительного/высокого качества мезоректумэктомии возможно отказаться от проведения послеоперационной химиолучевой терапии. В случае отсутствия предоперационного лечения при II–III стадии рака прямой кишки, проведение адъювантной химиотерапии определяется правилами ее назначения, как при раке ободочной кишки.

3.3.8. 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 потребуются проведение резекции соответствующего участка толстой кишки.

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.

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.

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*.

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.

При локализации опухоли **в дистальной трети поперечной ободочной кишки, селезёночном изгибе ободочной кишки, нисходящей ободочной кишке, проксимальной трети сигмовидной кишки** рекомендуется выполнять левостороннюю геми-

колэктомии 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.

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.

При локализации опухоли **в дистальной трети сигмовидной кишки** рекомендуется выполнять резекцию сигмовидной кишки с чрезбрюшной резекцией прямой кишки или операцию типа Гартмана с лигированием нижней брыжеечной артерии у основания либо непосредственно дистальнее уровня отхождения левой ободочной артерии.

Общие принципы хирургии при раке ободочной кишки

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. Необходимо учитывать тот факт, что 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.

3.4. Химиотерапия

3.4.1. Адъювантная химиотерапия

При раке ободочной кишки, ректосигмоидного перехода, а также при раке прямой кишки без предшествующего неоадъювантного лечения, адъювантная ХТ рекомендуется пациентам с $pT4N0$ или $pT1-4N+$, а также может рекомендоваться пациентам с $pT3N0M0$ с факторами негативного прогноза (низкая степень дифференцировки, наличие лимфоваскулярной/перинеуральной инвазии, R+, операция в условиях кишечной непроходи-

мости/перитонита/перфорации, операция с неадекватным объёмом лимфодиссекции — изучено менее 12 лимфоузлов, tumor-budding (BD3), РЭА > 2,35 нг/мл после операции).

При рТ3N0M0 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 методов ИГХ) или микросателлитной стабильности (MSS) рекомендуется проведение адъювантной химиотерапии фторпиримидинами в монорежиме в течение 6 мес. или по схемеXELOX в течение 3 мес.

При **MSI в случае рТ3N0M0 (при лимфоваскулярной инвазии и/или G3)** рекомендуется наблюдение.

При MSI в случае рТ3N0M0 (**при изучении менее 12 лимфоузлов, наличии периневральной инвазии, R1 резекции**) рекомендуется адъювантная химиотерапия по схемеXELOX в течение 3 мес.

При MSS в случае рТ3N0M0 и **при сочетании с 2 и более неблагоприятными факторами прогноза** рекомендуется адъювантная химиотерапия по схемеXELOX в течение 3 мес. или по схемеFOLFOX в течение 6 мес.

При рТ4N0M0 и рТ1–3N1M0 рака ободочной кишки **вне зависимости от уровня MSI** рекомендуется проведение адъювантной химиотерапии по схемеXELOX в течение 3 мес. или по схемеFOLFOX в течение 6 мес.

При **Т4N1 или рТ1–4N2** рекомендуется проведение 6 мес. адъювантной ХТ по схемеXELOX/FOLFOX. 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 при неудовлетворительной переносимости терапии возможно ограничиться 4 курсами терапииXELOX, после обсуждения с пациентом. оптимальный срок начала адъювантной терапии — в течение 28 дней с момента оперативного лечения в случае отсутствия послеоперационных осложнений.

При раке прямой кишки в случаях предоперационного химиолучевого лечения назначения адъювантной химиотерапии основано на результатах патоморфологического исследования. При урТ3–4N0 или урТ1–4N+ проводится адъювантная химиотерапия по схемеXELOX илиFOLFOX, суммарно до 6 месяцев терапии (включая и длительность предоперационного лечения). При урТ1–2N0 проводится адъювантная химиотерапия фторпиримидинами в монорежиме до 6 месяцев (в случае отсутствия высокого уровня микросателлитной нестабильности в опухоли) или 3 месяца комбинациейXELOX. При урТ0N0 адъювантная химиотерапия не проводится или может быть проведена фторпиримидинами в монорежиме. При рТ3–4N0 или рТ1–3N1–2 в случае, если лучевая терапия не была проведена до операции, адъювантная химиотерапия назначается по рекомендациям лечения рака ободочной кишки.

Общая продолжительность адъювантной химиотерапии составляет 6 месяцев. Обнаруженная MSI в опухоли при II стадии свидетельствует о хорошем прогнозе и проведение химиотерапии, как правило, не требуется при условии отсутствия рТ4N0. Минимальный объем химиотерапии при III стадии включает в себя фторпиримидины, которые можно применять в различных вариантах: инфузионный (режим de Gramount,) или перорально (капецитабин) (табл. 4). Оптимальный объем адъювантной химиотерапии при III стадии

включает комбинацию оксалиплатина с фторпиримидинами в течение 6 месяцев. Наиболее оптимальными являются режимы FOLFOX илиXELOX. 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. 5). При развитии в процессе химиотерапии 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 и цетуксимаб, панитумумаб, афлиберцепт, рамуцирумаб, регорафениб.

Оптимальный срок начала адъювантной терапии — в течение 28 дней с момента оперативного лечения в случае отсутствия послеоперационных осложнений и при наличии в клинике лекарственных препаратов. При увеличении данного срока > 2 мес. проведение адъювантной химиотерапии малоэффективно. Если адъювантное лечение не было начато в течение 3–4 месяцев, при отсутствии признаков прогрессирования, пациент остается под динамическим наблюдением.

Таблица 4. Режимы на основе фторпиримидинов, рекомендуемые в адъювантном лечении колоректального рака.

Режим	Схема
Модифицированный режим de Gramont	лейковорин 400 мг/м² в/в в течение 2 часов с последующим болюсом 5-фторурацила 400 мг/м² и с последующей 46-часовой инфузией 5-фторурацила 2400 мг/м² (по 1200 мг/м²/сут.). Начало очередного курса — на 15 день
капецитабин	капецитабин 2000–2500 мг/м²/сут. внутрь в 1–14-й дни. Начало очередного курса — на 22-й день. При развитии токсичности доза может быть редуцирована.

Таблица 5. Режимы с включением оксалиплатина и фторпиримидинов, рекомендуемые в адъювантном и паллиативном лечении колоректального рака.

FOLFOX	оксалиплатин 85 мг/м² в виде 2-часовой инфузии в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м² в/в в течение 2 ч с последующим болюсным введением фторурацила 400 мг/м² в/в струйно и 46-часовой инфузией фторурацила 2400 мг/м² (по 1200 мг/м² в сутки). Начало очередного курса на 15-й день
XELOX	оксалиплатин 130 мг/м² в 1-й день, капецитабин 2000 мг/м² в сутки в 1–14-й дни. Начало очередного курса на 22-й день
FLOX	оксалиплатин 85 мг/м² в течение 2 ч (1, 15 и 29-й дни каждого цикла) + кальция фолинат 20 мг/м² в/в струйно с последующим болюсным введением фторурацила 500 мг/м² ежедневно в течение 6 недель с последующим 2-недельным перерывом

FLOX (Nordic)	• оксалиплатин в дозе 85 мг/м² в/в в течение 2 ч 1 день + кальция фолинат в дозе 60 мг/м² в/в струйно с последующим болюсным введением фторурацила в дозе 500 мг/м² в 1 и 2 дни. Начало очередного курса — на 15 день
---------------	--

3.4.2. Паллиативная химиотерапия

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

У пациентов с нерезектабельными метастазами и бессимптомной первичной опухолью рекомендуется не удалять первичную опухоль. по результатам двух проспективных рандомизированных исследований удаление бессимптомной первичной опухоли при нерезектабельных метастазах не улучшает ни выживаемость без прогрессирования, ни общую выживаемость, однако ухудшает переносимость химиотерапии.

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. 6). При MSI, возможно назначение в первой линии пембролизумаба в монорежиме или комбинации ипилиумаба с ниволумабом.

Большему числу пациентов рекомендуются и другие возможные варианты 1-й линии химиотерапии — 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

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, 6). Если прогрессирование заболевания наблюдается в ходе адъювантной химиотерапии 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 первой линии по схеме FOLFOXIRI, оптимальным режимом 2 линии является FOLFIRI. При хорошем соматическом статусе и отсутствии симптомов полинейропатии возможно рассмотреть и повторное назначение режима FOLFOXIRI, однако отсутствуют убедительные данные о преимуществе данного подхода по сравнению с двойными режимами.

Ослабленным пациентам (состояние по шкале ECOG > 2 баллов) рекомендуется малотоксичная монокимиотерапия фторпиримидинами или симптоматическая терапия.

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 достоверно 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. В отличие от бевацизумаба моноклональные анти-EGFR-антитела (цетуксимаб и панитумумаб) активны как в режиме монотерапии, так и в комбинации с химиотерапией, но лишь у пациентов с отсутствием мутации *RAS* и *BRAF* и при локализации первичной опухоли в левых отделах толстой кишки. При левосторонней локализации первичной опухоли предпочтение в комбинации с анти-EGFR-антителами в первой линии отдается режимам FOLFOX или FOLFIRI. При правосторонней локализации первичной опухоли предпочтение в комбинации с бевацизумабом в первой линии отдается режиму FOLFOXIRI. 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.

При MSI в первой линии возможно назначить пембролизумаб в монорежиме или комбинацию ипилимумаба с ниволумабом. У пациентов с мутацией в генах *RAS* пембролизумаб в монорежиме показал меньшую эффективность в первой линии в сравнении с пациентами без мутаций; при применении схемы ипилимумаба с ниволумабом данных тенденций отмечено не было. Учитывая возможный риск 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 или ниволумабом. При отсутствии прогрессирования возможно прекратить лечение после 1 года терапии анти-PD1-антителами.

До сих пор не ясна оптимальная продолжительность 1-й линии терапии. Поддерживающая терапия фторпиримидинами с или без моноклональных антител увеличивает выживаемость до прогрессирования без значимого увеличения продолжительности жизни. Возможные варианты длительности терапии: Возможные варианты:

- 1) непрерывная терапия до прогрессирования заболевания или развития неприемлемых токсических явлений;
- 2) проведение лечения на протяжении не менее 6 мес. с последующим наблюдением;
- 3) применение двойной комбинации в течение не менее 3–4 мес. с последующей поддержкой фторпиримидинами (стратегия «поддерживающей» терапии имеет преимущества перед полным прекращением лечения). В случае применения комбинации химиотерапии с применением бевацизумаба поддерживающая терапия бевацизумабом и фторпиримидинами должна проводиться до появления признаков прогрессирования болезни или неприемлемой токсичности. При использовании комбинации химиотерапии с анти-*EGFR*-антителами также рекомендуется поддерживающая терапия комбинацией инфузий кальция фолината, фторурацила и анти-*EGFR*-антител или монотерапия антителами до прогрессирования заболевания. В случае достижения контроля болезни после 8 курсов химиотерапии по схеме FOLFIRI с анти-*EGFR*-антителами, возможно и остановка лечения с дальнейшим наблюдением и возобновлением данного режима при прогрессировании.

На выживаемость пациентов влияет и последовательность назначения таргетной терапии. Так, если в первой линии терапии был бевацизумаб, то во второй линии оптимально продолжать антиангиогенную терапию даже при отсутствии мутаций в генах *RAS* и *BRAF*, что выигрывает в показателях выживаемости в сравнении с пациентами, которым во второй линии назначали цетуксимаб или панитумумаб. Если в первой линии был цетуксимаб или панитумумаб, во второй 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 пациентов даже при отсутствии мутаций в генах *RAS* и *BRAF*.

У пациентов с прогрессированием заболевания при применении оксалиплатина, иринотекана и фторпиримидинов, бевацизумаба и анти-*EGFR*-антител (по показаниям) возможно назначение регорафениба или трифлуридина типирацила. 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.

В 3 и последующих линиях терапии рекомендовано повторное назначение режимов химиотерапии с или без таргетной терапии, которые были эффективны в ранее проведенных линиях лечения

В 2 и последующих линиях терапия при гиперэкспрессии или амплификации гена *Her-2/neu* в отсутствие мутаций в генах *RAS* возможно назначение комбинаций трастузумаба и лапатиниба или трастузумаба и пертузумаба

Во 2-й и последующих линиях терапии при наличии в опухоли MSI возможно назначение монотерапии анти-*PD1*-антителами — ниволумабом или пембролизумабом в монорежиме или комбинацией ниволумаба и ипилимумаба. Последний вариант характеризуется

большей частотой достижения объективного ответа. При отсутствии прогрессирования возможно прекратить лечение после 1 года терапии анти-*PD1*-антителами.

При мутации в гене *BRAF* в качестве 1-й линии при удовлетворительном состоянии пациента и при отсутствии противопоказаний рекомендуется назначать режим FOLFOXIRI в комбинации с применением МКА бевацизумаба. 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*- и *MEK*-ингибиторами (табл. 7). При сочетании мутации в гене *BRAF* и микросателлитной нестабильности предпочтение отдается иммунотерапии: комбинации ипилимумаба с ниволумабом или пембролизумабу или ниволумабу в монорежиме. В случае невозможности назначения химиотерапии в первой линии терапии при мутации в гене *BRAF*, возможно, рассмотреть терапию комбинации цетуксимаба или панитумумаба с вемурафенибом/дабрафенибом с или без траметинибом.

Таблица 6. Рекомендуемые режимы лекарственной терапии метастатического колоректального рака.

Модифицированный режим de Gramont	лейковорин 400 мг/м² в/в в течение 2 часов с последующим болюсом 5-фторурацила 400 мг/м² и с последующей 46-часовой инфузией 5-фторурацила 2400 мг/м² (по 1200 мг/м²/сут.). Начало очередного курса — на 15-й день
Капецитабин	капецитабин 1600–2500 мг/м²/сут. внутрь в 1–14-й дни. Начало очередного курса — на 22-й день. Доза может быть снижена до 1250–2000 мг/м²/сут. внутрь в 1–14-й дни для улучшения переносимости лечения и приверженности терапии
FOLFIRI	иринотекан 180 мг/м² в виде 90-минутной инфузии в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м² в/в в течение 2 ч с последующим болюсным введением фторурацила 400 мг/м² в/в струйно и 46-часовой инфузией фторурацила 2400 мг/м² (по 1200 мг/м² в сутки). Начало очередного курса на 15-й день
FOLFOXIRI ¹	иринотекан 165 мг/м² в виде 90-минутной инфузии (при комбинации с анти-<i>EGFR</i> доза может быть снижена до 150 мг/м²) в 1-й день, оксалиплатин 85 мг/м² в виде 2-часовой инфузии в 1-й день, кальция фолинат 200 мг/м² в/в в течение 2 ч с последующей 46-часовой инфузией фторурацила 3200 мг/м² инфузии (при комбинации с анти-<i>EGFR</i> доза может быть снижена до 2400–2800 мг/м²). Начало очередного курса на 15-й день (возможно сочетание с ГКСФ в соответствии с инструкцией по применению)
Модифицированный FOLFOX6	оксалиплатин 85 мг/м² 2-часовая инфузия в 1-й день, лейковорин 400 мг/м² в/в в течение 2 часов с последующим болюсом 5-фторурацила 400 мг/м² в/в струйно и 46-часовой инфузией 5-фторурацила 2400 мг/м² (по 1200 мг/м²/сут.). Начало очередного курса — на 15-й день
XELOX	оксалиплатин 130 мг/м² в 1-й день, капецитабин 2000 мг/м² в сутки 1–14 дни. Начало очередного курса — на 22-й день

FLOX	оксалиплатин 85 мг/м² в течение 2 часов в 1-й, 15-й и 29-й дни каждого цикла + лейковорин 20 мг/м² в/в струйно и с последующим болюсом 5-фторурацила 500 мг/м² еженедельно в течение 6 нед. с последующим 2-недельным перерывом
FLOX (Nordic)	оксалиплатин в дозе 85 мг/м² в/в в течение 2 ч 1 день + кальция фолинат в дозе 60 мг/м² в/в струйно с последующим болюсным введением фторурацила в дозе 500 мг/м² в 1 и 2 дни. Начало очередного курса — на 15 день
иринотекан	250–300 мг/м² в 1-й день. Начало очередного курса на 22-й день или 180 мг/м² в 1 день. Начало курса на 15 день.
XELIRI	иринотекан 180–200 мг/м² 90-минутная инфузия в 1-й день, капецитабин 1600–1800 мг/м² 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)
афлиберцент	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/м² в виде 1-часовой инфузии в 1-й день, далее по 250 мг/м² 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/м² 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/ типирацил (TAS-102) ²	по 35 мг/м² × 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)
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)

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) 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
ларотректиниб	100 мг 2 раза в день внутрь ежедневно (только при транслокации гена <i>NTRK</i>)
трастузумаб + лапатиниб	трастузумаб 4 мг/кг в/в в первый день первого цикла, затем 2 мг/кг в/в — еженедельно и лапатиниб 1000 мг внутрь ежедневно (только при гиперэкспрессии или амплификации <i>Her-2/neu</i>)
трастузумаб + пертузумаб	трастузумаб 8 мг/кг в/в — нагрузочная доза в первый день первого цикла, затем 6 мг/кг в/в — каждые 21 день и 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 <i>Her-2/neu</i>)

¹ Режим характеризуется более высокой, чем FOLFIRI, частотой развития диареи.

² На момент написания рекомендаций препарата еще не был зарегистрирован.

Таблица 7. Режимы применения препаратов во 2-й и последующих линиях терапии колоректального рака с мутацией в гене *BRAF*.

Режим	Схема
FOLFIRI	- иринотекан 180 мг/м² в виде 90-минутной инфузии в 1-й день - кальция фолинат 400 мг/м² в/в в течение 2 ч с последующим болюсным введением фторурацила 400 мг/м² в/в струйно и 46-часовой инфузией фторурацила 2400 мг/м² (по 1200 мг/м² 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 + <i>BRAF</i> ингибитор + цетуксимаб	- иринотекан 180 мг/м² 90-минутная инфузия в 1-й день - цетуксимаб 400 мг/м² в/в капельно 1-й день, затем по 250 мг/м² в/в капельно еженедельно с 8-го дня - вемурафениб 960 мг внутрь 2 раза в день ежедневно
<i>BRAF</i> ингибитор + <i>MEK</i> 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/м² в/в капельно 1 день, затем по 250 мг/м² в/в капельно еженедельно
<i>BRAF</i> ингибитор + <i>MEK</i> -ингибитор	вемурафениб 960 мг внутрь 2 раза в день ежедневно кобиметиниб 60 мг в день 3 недели приема 1 неделя перерыв

<i>BRAF</i> ингибитор + анти- <i>EGFR</i> -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/м² в/в капельно 1 день, затем по 250 мг/м² 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/м² в/в капельно 1 день, затем по 250 мг/м² в/в капельно еженедельно или • энкорафениб 300 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/м² в/в капельно 1 день, затем по 250 мг/м² в/в капельно еженедельно
--	--

3.5. Симптоматическая терапия

Пациентам с острым кровотечением рекомендуется выполнить срочное эндоскопическое исследование, системную гемостатическую терапию. В зависимости от результатов исследования производят эндоскопическую остановку кровотечения. При невозможности/неэффективности эндоскопического гемостаза проводится экстренное хирургическое вмешательство.

При опухолевом стенозе рекомендуется установка саморасправляющегося стента в зону опухолевого стеноза или оперативное лечение.

При болевом синдроме рекомендуется проведение дистанционной ЛТ, медикаментозной терапии, локорегионарной анестезии в зависимости от причины болевого синдрома.

При лечении асцита рекомендуется рассмотреть возможность применения диуретиков и лапароцентеза. 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 рака ободочной кишки меры, направленные на облегчение основных симптомов, способствуют увеличению продолжительности жизни.

4. НАБЛЮДЕНИЕ

Задачей наблюдения является раннее выявление прогрессирования заболевания с целью раннего начала ХТ или хирургического лечения резектабельных метастатических очагов.

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 метакронной опухоли или удаления обнаруженных полипов толстой кишки. При выявлении полипов колоноскопия выполняется ежегодно (В). В случае если 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 случая и более 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 микросателлитной нестабильностью (MSI) 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.

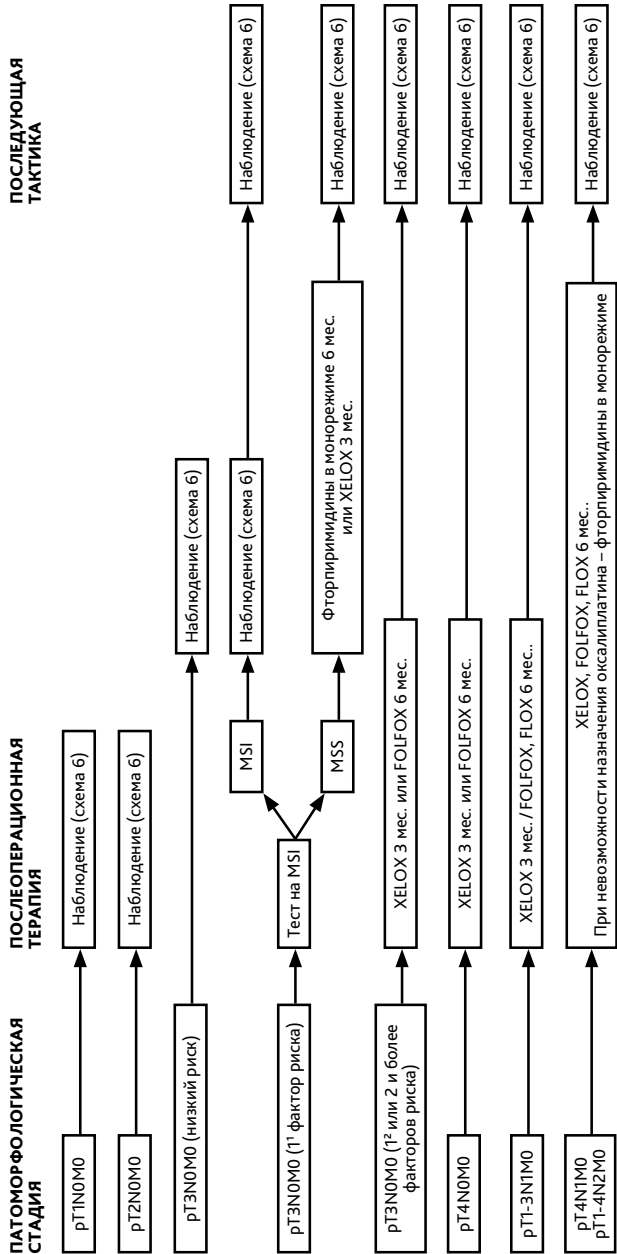
Приложение Б. План контрольных обследований пациента после завершения лечения

Методы исследования	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.
Консультация врача-онколога (сбор жалоб + физикальный осмотр)	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
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.

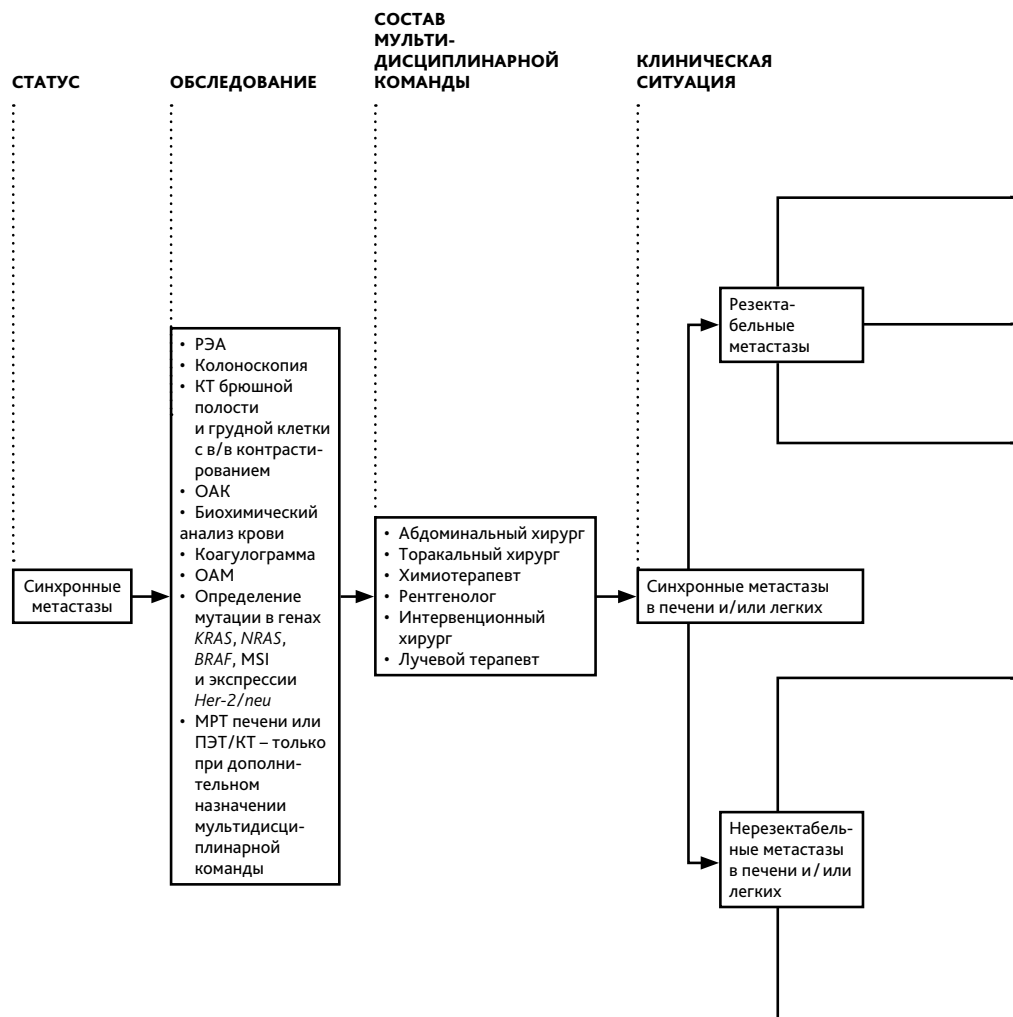
Приложение В. Алгоритмы ведения пациентов



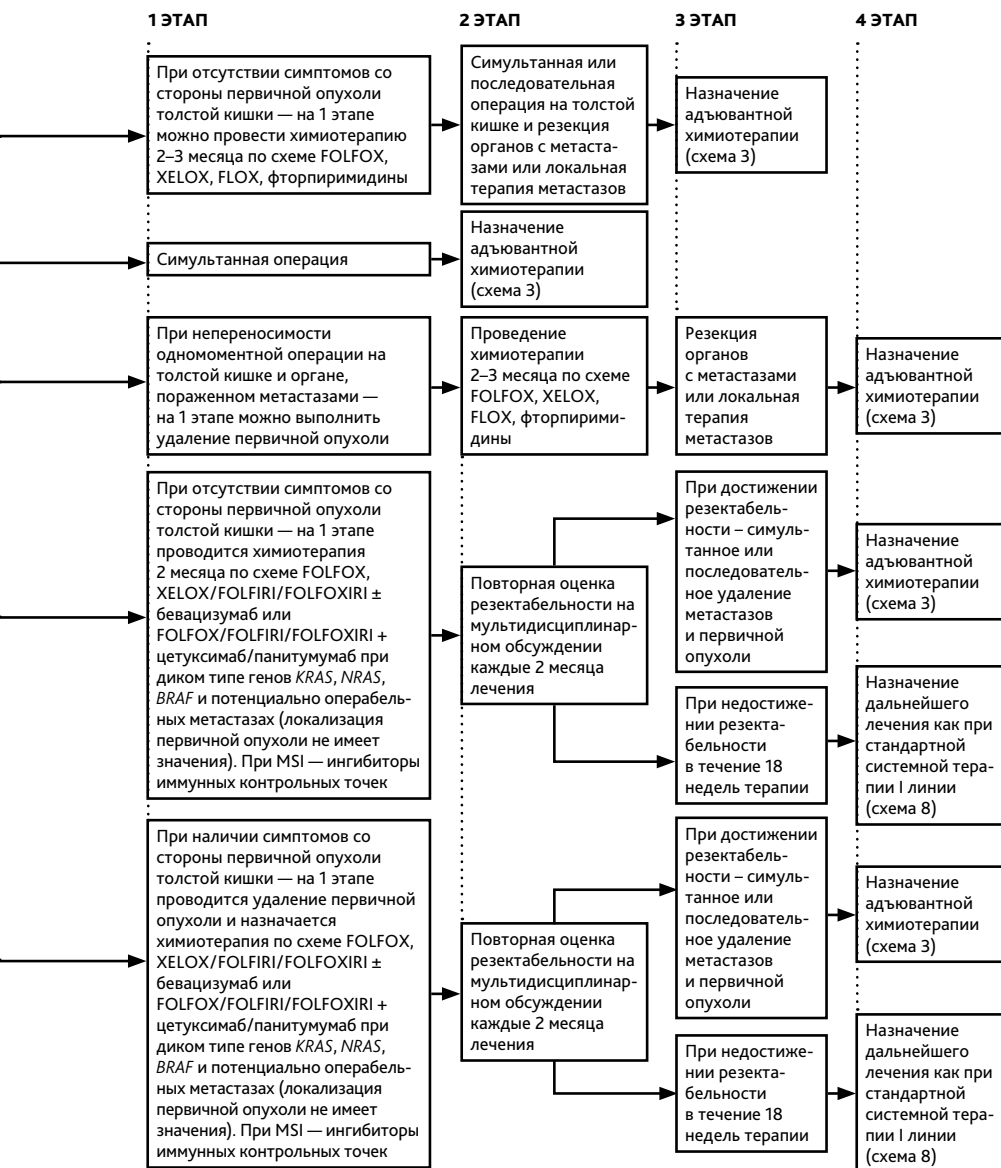
¹ G3 и/или лимфоваскулярная инвазия.

² Другие факторы риска, кроме G3 и лимфоваскулярной инвазии.

Выбор адъювантной химиотерапии при раке толстой кишки I–III стадии без предоперационного лечения (схема 1).

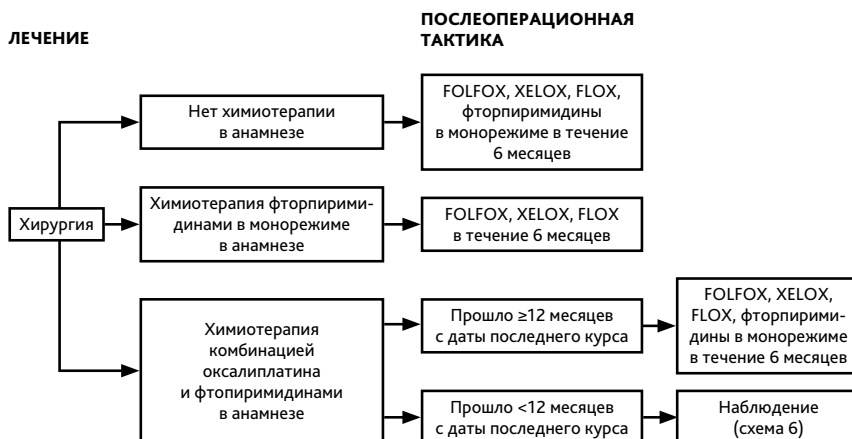


**Тактика лечения при синхронных метастазах
рака ободочной кишки (схема 2).**





Выбор адъювантной терапии при резектабельных синхронных метастазах (схема 3).



Выбор адъювантной терапии при резектабельных метакронных метастазах (схема 4).

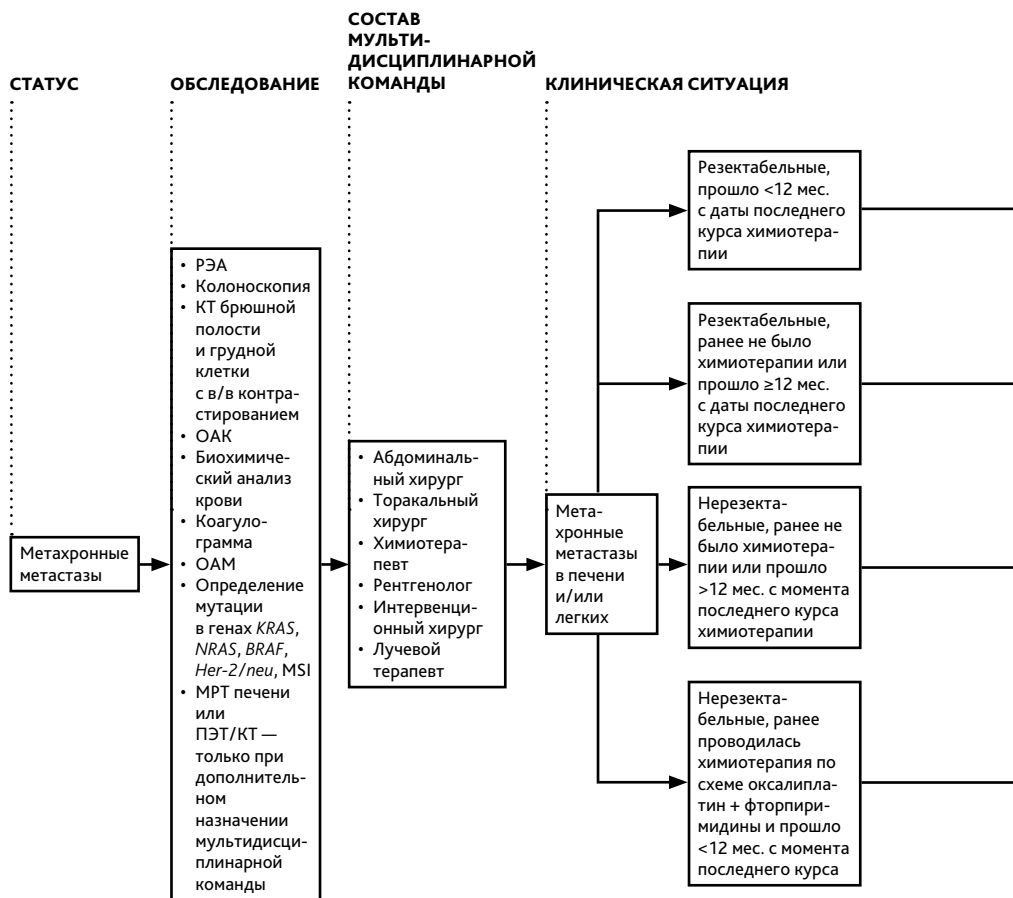


Тактика при подозрительных находках при наблюдения (схема 5).

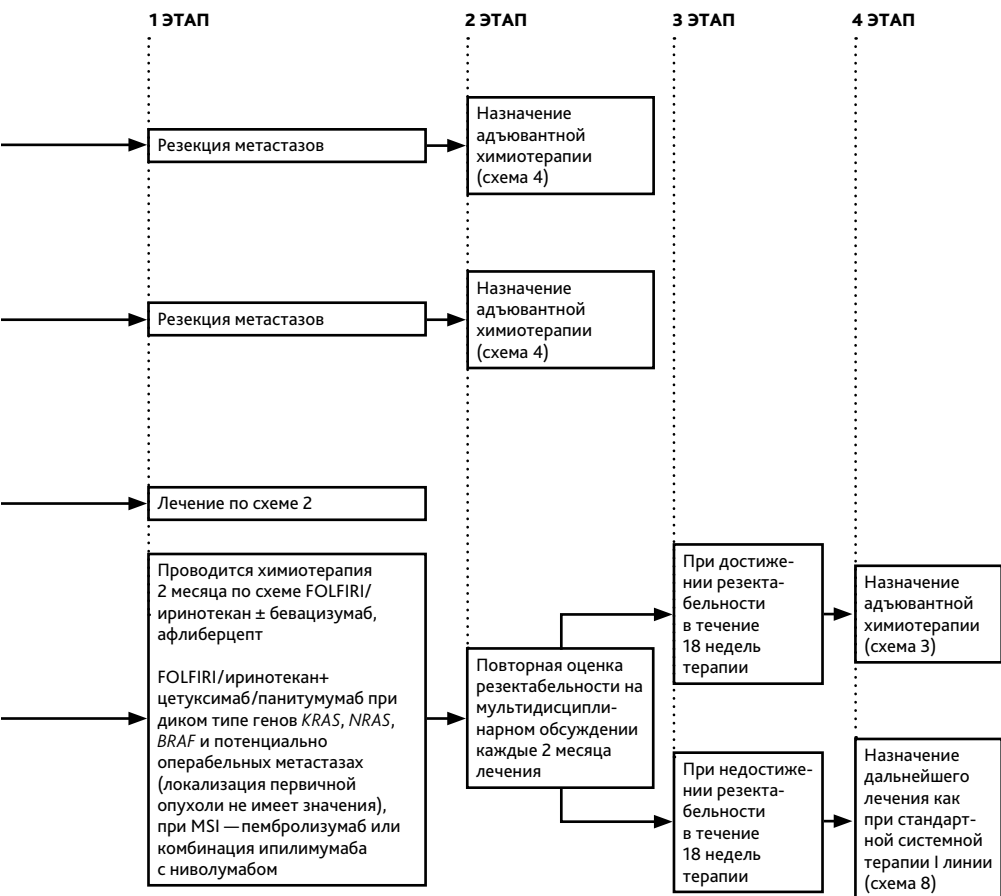
Схема наблюдения за пациентами (схема 6)

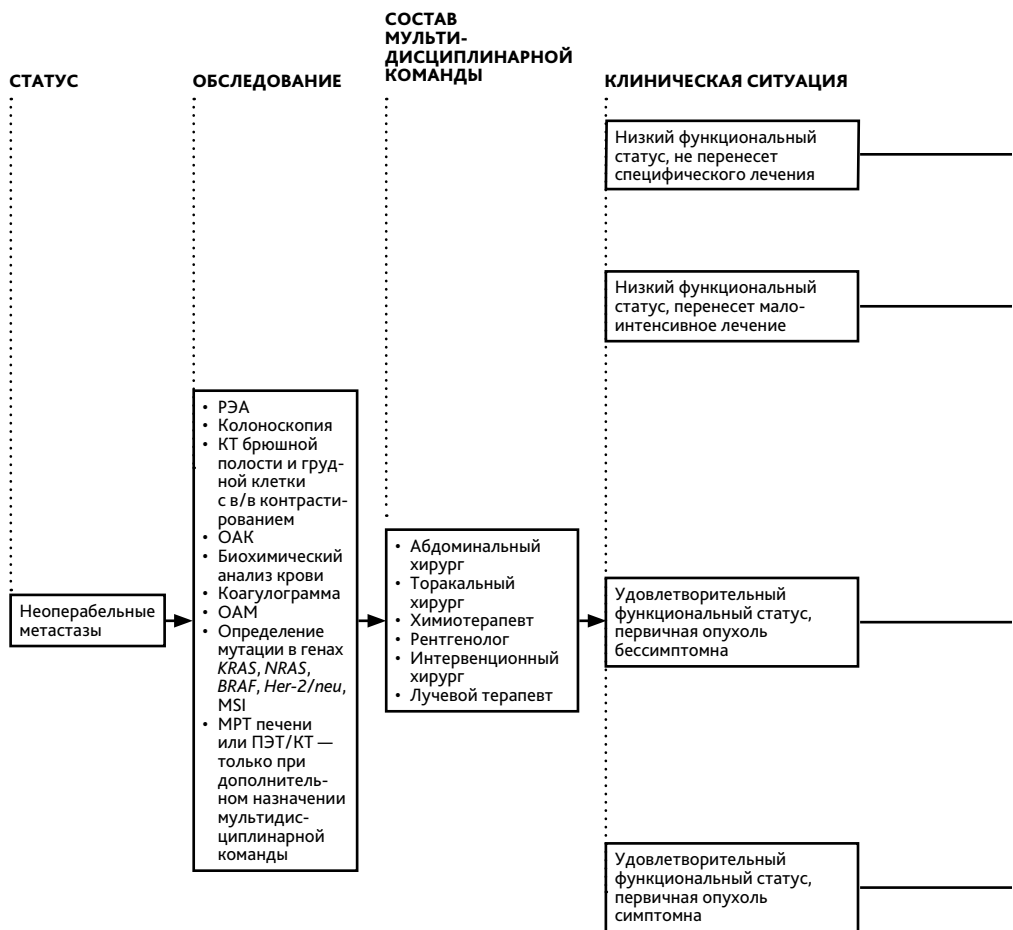
Лечение	План обследования
Стадия I	Колоноскопия
Стадия II–III или после радикальной резекции органов с метастазами	Колоноскопия
	РЭА
	Сбор жалоб, анамнеза, физикальный осмотр
	КТ брюшной полости, грудной клетки, малого таза с в/в и пероральным контрастированием
	ПЭТ/КТ не рекомендуется
Стадия IV	Колоноскопия
	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

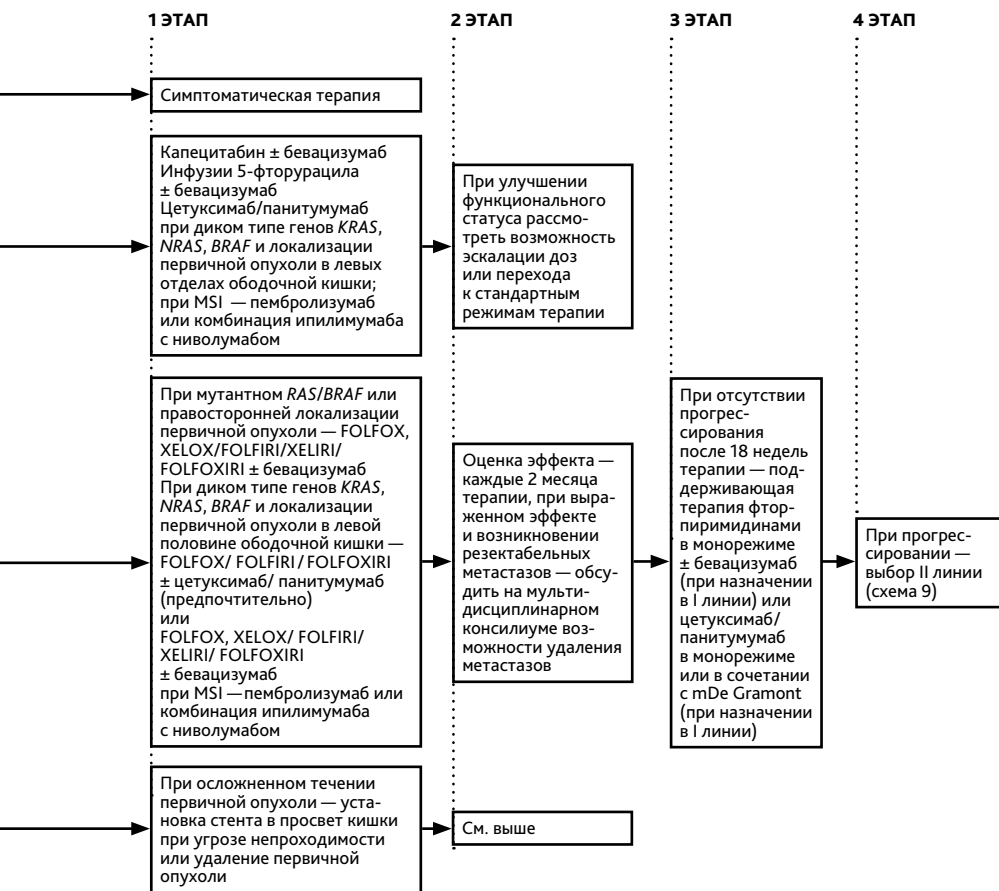


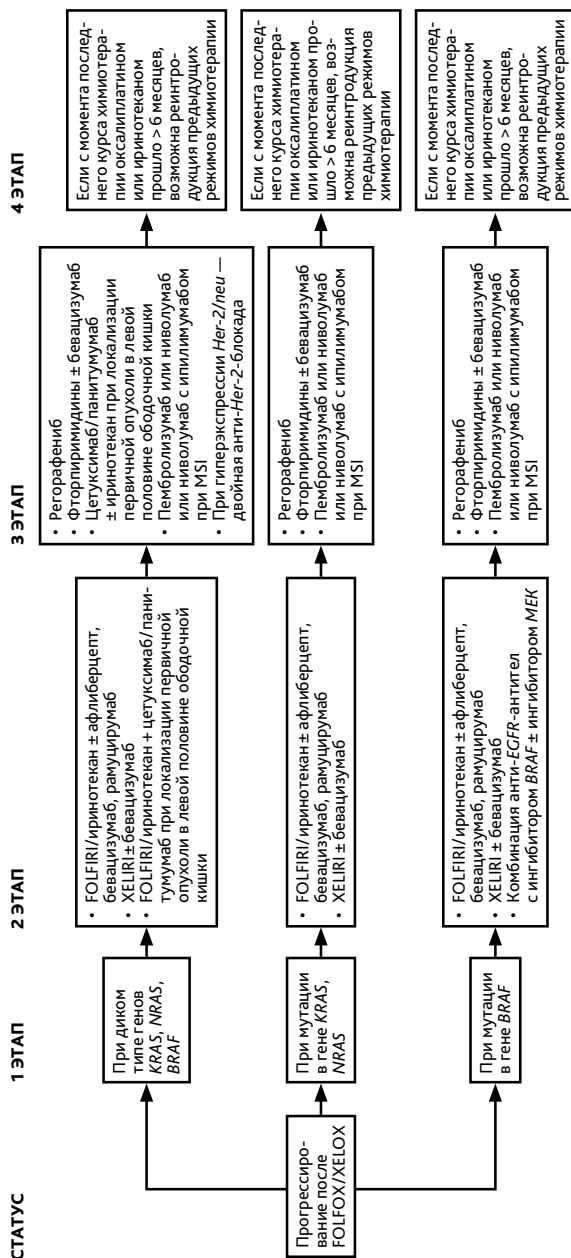
Тактика лечения при метастазах рака толстой кишки (схема 7).



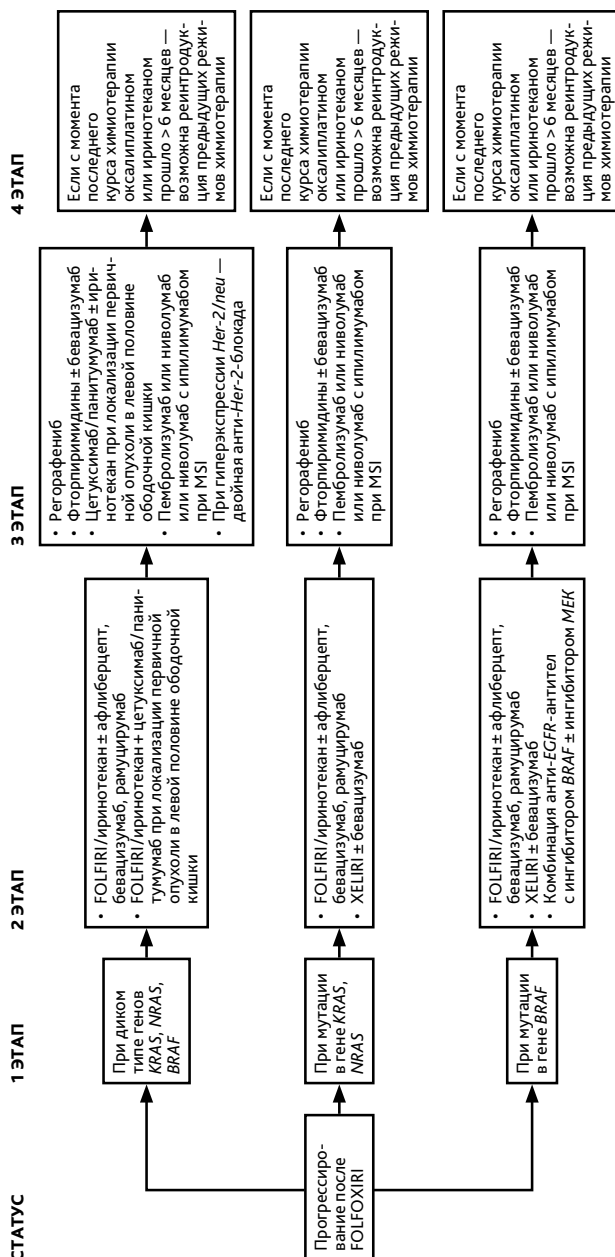


Тактика лечения при неоперабельных метастазах рака толстой кишки (схема 8).

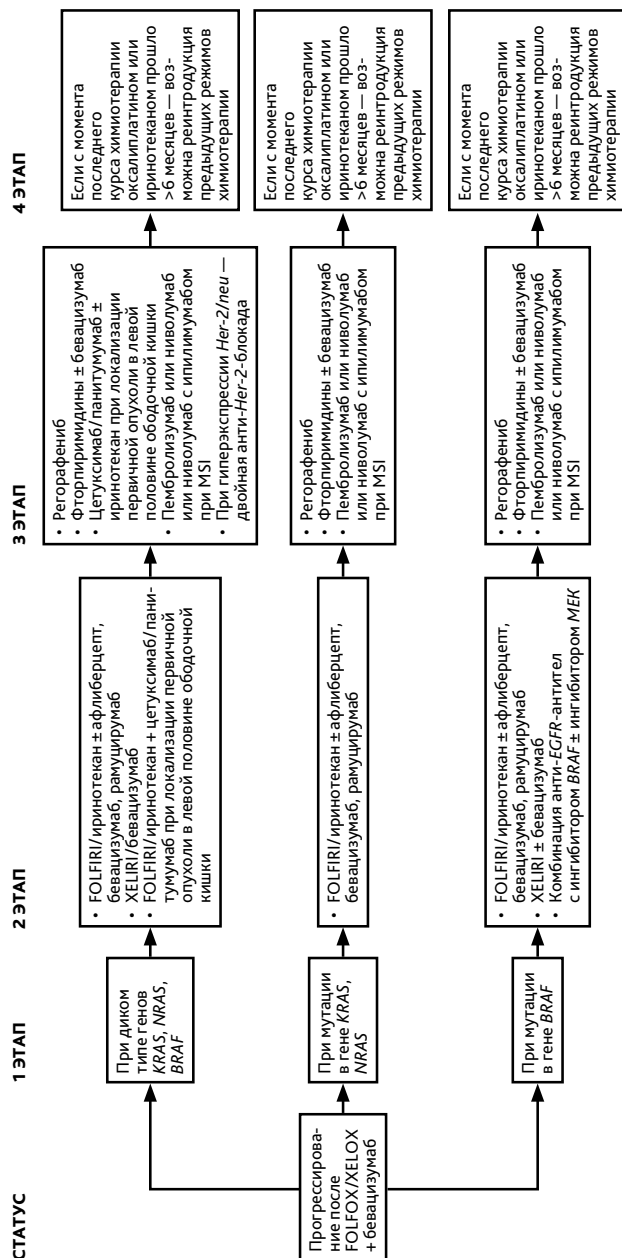




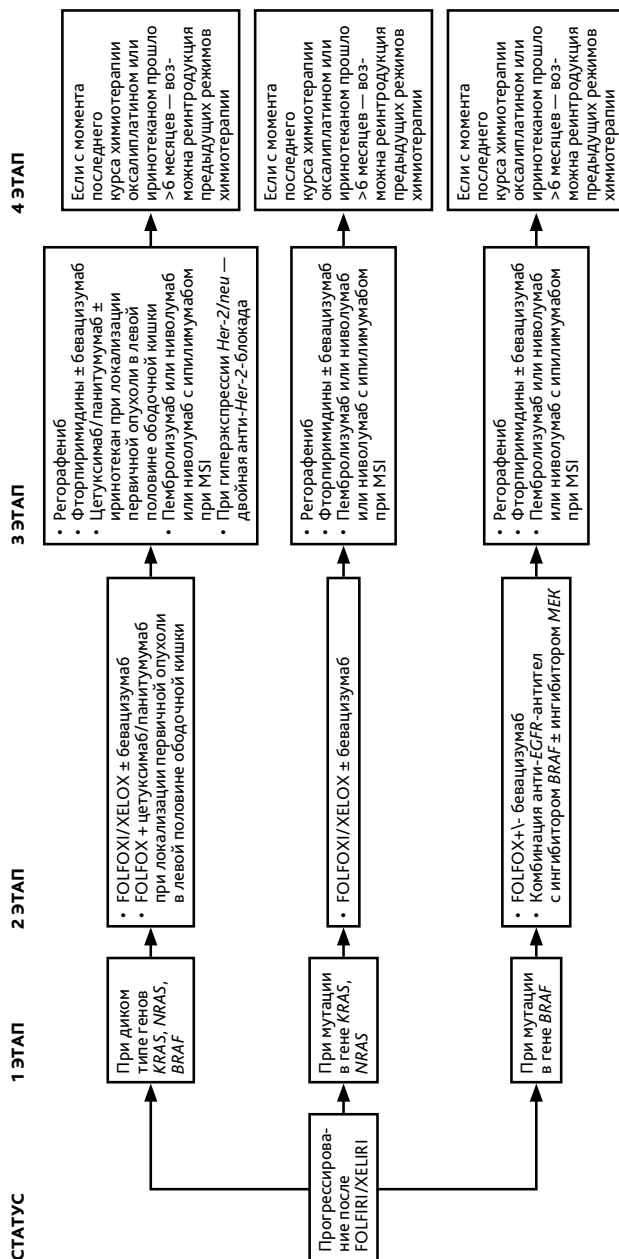
Выбор II и последующих линий терапии при неоперабельных метастазах рака толстой кишки (схема 9).



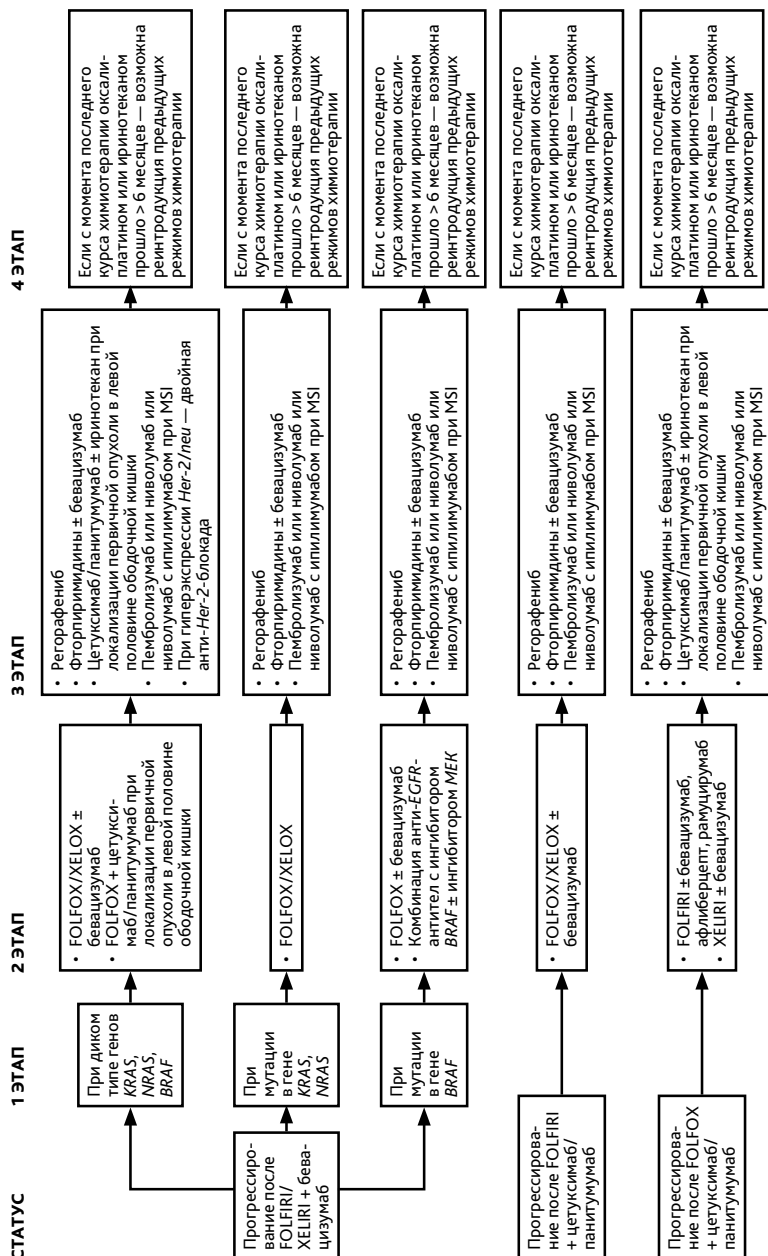
Выбор II и последующих линий терапии при неоперабельных метастазах рака толстой кишки (схема 9, продолжение).



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: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-455-466

Цитирование: Гордеев С.С., Бесова Н.С., Мамедли З.З., Рыбаков Е.Г., Федянин М.Ю., Черных М.В. Практические рекомендации по лечению рака анального канала и кожи периаанальной области. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 455–466.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ РАКА АНАЛЬНОГО КАНАЛА И КОЖИ ПЕРИАНАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ

Коллектив авторов: Гордеев С.С., Бесова Н.С., Мамедли З.З., Рыбаков Е.Г., 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) сбор анамнеза и физикальный осмотр (включает осмотр кожи перианальной области, пальцевое ректальное исследование, пальпацию паховых лимфатических узлов; гинекологический осмотр), аноскопию (при необходимости с анестезией);
- 2) биопсию опухоли с последующим морфологическим исследованием;
- 3) МРТ малого таза без в / в контрастирования (в / в контрастирование не повышает информативность МРТ малого таза при обследовании по поводу рака анального канала);
- 4) КТ органов брюшной полости с в / в контрастированием;
- 5) КТ органов грудной клетки;
- 6) пункцию или трепанобиопсию паховых лимфатических узлов при подозрении на их метастатическое поражение;
- 7) ПЭТ / КТ (предпочтительно выполнять у пациентов с метастатическим плоскоклеточным раком анального канала, а также у пациентов с распространённым поражением регионарных лимфатических узлов);
- 8) клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов;
- 9) биохимический анализ крови с исследованием показателей функции печени, почек;
- 10) анализ на ВИЧ-инфекцию (при положительном результате — анализ для определения количества CD4 клеток и вирусной нагрузки, консультация врача-инфекциониста);
- 11) ЭКГ;
- 12) осмотр гинеколога, мазок с шейки матки с последующим цитологическим исследованием (для исключения синхронного поражения шейки матки, которое часто наблюдается при ВПЧ-ассоциированном раке анального канала);
- 13) онкомаркер SCC (опционально, клиническое значение в исследованиях не доказано, может быть использован для мониторинга эффективности лечения у пациентов, получающих системную ХТ);
- 14) МРТ или КТ головного мозга с в / в контрастированием при подозрении на метастатическое поражение головного мозга;
- 15) биопсию метастазов под контролем УЗИ / КТ при подозрении на их наличие по данным КТ или МРТ в тех случаях, когда их подтверждение принципиально меняет тактику лечения;
- 16) остеосцинтиграфию при подозрении на метастатическое поражение костей скелета;
- 17) лапароскопию при подозрении на диссеминацию опухоли по брюшине, если её выявление влияет на тактику лечения.

2.1. Требования к заключению МРТ малого таза

В заключении МРТ малого таза при первичном стадировании рака анального канала и периаанальной кожи следует указывать следующие параметры:

- максимальный размер и локализацию опухоли;
- наличие, количество и размер поражённых паховых лимфатических узлов;
- наличие, количество и размер поражённых мезоректальных лимфатических узлов и лимфатических узлов вдоль нижней брыжеечной артерии;
- наличие, количество, размер и локализацию поражённых тазовых лимфатических узлов;
- данные о вращении опухоли в соседние органы и ткани;
- данные о наличии свищей, паратуморальных абсцессов.

В заключении МРТ малого таза при оценке эффекта ХЛТ следует указывать:

- наличие остаточной опухоли, при её наличии — обязательно указать изменение размеров в динамике по сравнению с предшествующим исследованием;
- оценить степень фиброзных изменений в структуре опухоли в соответствии с классификацией mrTRG;
- в случае исходного поражения регионарных лимфатических узлов — описать все исходно изменённые лимфатические узлы в динамике по сравнению с предшествующим исследованием;
- при выявлении новых лимфатических узлов, подозрительных на метастатическое поражение — описать в соответствии с правилами, принятыми для первичного стадирования.

3. ЛЕЧЕНИЕ

Лечение плоскоклеточного рака анального канала и кожи периаанальной 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 периаанальной кожи cTis–

T1N0M0 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 выполнимо);
- при наличии рецидива рака анального канала или резидуальной опухоли 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.
5. При изолированном рецидиве рака анального канала после ранее проведённой ХЛТ в паховых и/или тазовых лимфатических узлах по решению мультидисциплинарной команды возможно проведение хирургического лечения в объёме паховой и тазовой лимфодиссекции соответственно.

3.1.2. Адъювантная и неоадъювантная химиотерапия

Проведение адъювантной ХТ после хирургического лечения не рекомендовано в связи с отсутствием доказанной эффективности. Также доказана неэффективность ХТ, проводимой до или после ХЛТ. Данное лечение может повысить частоту осложнений и не влияет на отдалённые результаты, в связи с чем не рекомендовано.

3.1.3. 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 прерыва 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 (максимальная суммарная доза составляет 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 (максимальная суммарная доза составляет 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
капецитабин+цисплатин	капецитабин	По 825 мг/м ² внутрь × 2 раза в сутки в дни облучения
	цисплатин	60 мг/м ² в/в капельно на фоне пре- и постгидратации в 1-й и 29-й дни

Принципы лучевой терапии

При проведении ЛТ необходимо соблюдать следующие принципы:

- 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 — на 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 распространенности 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 килловольтного 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 стереотактического лучевого воздействия при лечении олигометастатического заболевания.

3.1.4. 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 клеток/мкл. У пациентов с CD4 < 200 клеток/мкл дозы химиопрепаратов и СОД ЛТ должны определяться индивидуально по решению мультидисциплинарной команды, включающей врача-инфекциониста.

3.1.5. Плоскоклеточный рак анального канала как случайная находка

В случае выявления инвазивного плоскоклеточного рака как случайной находки после хирургического лечения доброкачественного заболевания (геморроидэктомия, иссечение анальной трещины и т. п.) при отсутствии других проявлений заболевания рекомендовано назначать ХЛТ в соответствии с принципами лечения рака анального канала cT1N0M0. При выявлении плоскоклеточного рака *in situ* как случайной находки рекомендовано активное динамическое наблюдение.

3.1.6. Рак анального канала на фоне гигантской кондиломы Бушке–Левенштейна

Относится к очень редким заболеваниям. Гистологическая верификация рака анального канала на фоне гигантской кондиломы Бушке–Левенштейна может быть затруднительна даже при наличии макроскопических признаков инвазивного роста. Не рекомендуется начинать лечение (в том числе хирургическое лечение при невозможности гистологической верификации опухоли) без проведения телемедицинской консультации с одним из профильных НМИЦ.

3.2. Лечение диссеминированных форм: плоскоклеточный рак анального канала и периаанальной кожи T_{любое} N_{любое} M1

3.2.1. Химиотерапия 1-й линии

ХТ является основным методом лечения только у больных диссеминированным раком анального канала. В первой линии ХТ рекомендуется использование комбинации карбоплатина и паклитаксела (табл. 4). Лечение проводят до прогрессирования или непереносимой токсичности. Возможно применение в первой линии комбинации mDCF при хорошем соматическом статусе пациента, оптимально — с первичной профилактикой фебрильной нейтропении с помощью Г-КСФ. Данный режим характеризуется наибольшей частотой объективных эффектов, однако данные ограничены результатами нерандомизированных исследований II фазы.

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 4 нед.
	паклитаксел	80 мг/м ²	В/в	1, 8, 15	

Режим	Препарат	Разовая доза	Путь введения	Дни введения	Периодичность лечения
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	
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	
иринотекан + цетуксимаб	иринотекан	180 мг/м ²	В/в	1	Каждые 2 нед
	Цетуксимаб	400 мг/м ² в 1-й день, далее 250 мг/м ² еженедельно или 500 мг/м ² 1 раз в 2 недели	В/в	1	
иринотекан + панитумумаб	иринотекан	180 мг/м ²	В/в	1	Каждые 2 нед.
	панитумумаб	6 мг/кг	В/в	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.

3.2.2. Лекарственная терапия 2-й линии

Рекомендуется использование комбинации фторурацила и цисплатина (в случае проведения терапии карбоплатином и паклитакселом в 1-й линии) либо использование иринотекана в комбинации с анти-EGFR-антителами (в случае, если в 1-й линии проводилась терапия mDCF), если данный режим не был использован в 1-й линии (табл. 4).

3.2.3. Лекарственная терапия 3-й и последующих линий

Конкретные рекомендации в отношении характера лекарственной терапии 3-й и последующих линий отсутствуют. Выбор терапии осуществляется по усмотрению врача.

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. В Российской Федерации применение анти-PD-1 ингибиторов по данному показанию не зарегистрировано.

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).

3.2.4. Лечение олигометастатического заболевания

По решению мультидисциплинарной команды допустимо использование стереотактического лучевого воздействия при лечении олигометастатического заболевания, а также проведение хирургического лечения при условии высокой вероятности выполнения резекции в объеме R0.

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 двух и более диагностических методов (МРТ малого таза, ПЭТ / КТ, рост онкомаркера SCC (опционально), 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 объеме 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):

- ЛТ была ранее проведена со значительными нарушениями Клинических рекомендаций и имеются данные двух 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.

4.3. 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;
- маркер SCC (опционально);
- 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 с шейки матки, которые выполняются ежегодно. Дополнительное обследование назначается по показаниям, в зависимости от результатов основного обследования.

4.4. Ведение больных с отключающими стомами

Тактика ведения больных с отключающими стомами, сформированными до или в процессе ХЛТ, и сроки возможной восстановительной операции определяются исходя из следующих критериев:

- 1) наличие локального контроля опухоли;
- 2) предпочтения пациента(ки);
- 3) причины, послужившие основанием для формирования стомы (формирование стомы с целью профилактики осложнений в процессе ХЛТ или формирование стомы по поводу существующих осложнений опухолевого процесса).

При решении вопроса о закрытии стомы, сформированной ранее по поводу функционирующего свища, пациент должен быть информирован о возможном рецидиве свища.

4.5. Ведение больных с поздними осложнениями ХЛТ

К наиболее распространённым поздним, возникающим через 9–12 месяцев после окончания лечения, осложнениям ХЛТ рака анального канала относят проктиты, вагиниты, стриктуры анального канала, формирование свищей, недостаточность анального сфинктера. Частота поздних осложнений достигает 3–4%. В настоящее время эффективная терапия отсутствует, лечение носит преимущественно симптоматический характер.

Наиболее частое осложнение — постлучевой проктит чаще всего не требует активного лечения. Необходим контроль формулы крови, при анемии — назначение препаратов железа. При выраженных ректальных кровотечениях возможно применение аргон-плазменной коагуляции кровоточащих участков слизистой.

Повторяющиеся кровотечения приводящие к эпизодам анемии, требующей гемотрансфузии, являются показанием для экстирпации прямой кишки.

При развитии стриктуры анального канала, недостаточности анального сфинктера в значительной степени снижающих качество жизни больного, образовании свищей (чаще ректо-вагинальных) следует предлагать формирование проксимальной стомы.

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-467-529

Цитирование: Бредер В.В., Базин И.С., Балахнин П.В., Виршке Э.Р., Косырев В.Ю., Ледин Е.В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению больных злокачественными опухолями печени и желчевыводящей системы. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 467–529.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ПЕЧЕНИ И ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ

Коллектив авторов: Бредер В.В., Базин И.С., Балахнин П.В., Виршке Э.Р., Косырев В.Ю., Ледин Е.В., Медведева Б.М., Моисеенко Ф.В., Мороз Е.А., Петкау В.В., Покатаев И.А.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, фиброламеллярный рак, цирроз печени, BCLC, TAXЭ, РЧА, абляция, иммунотерапия, атезолизумаб, бевацизумаб, сорафениб, регорафениб, ленаватиниб, кабозантиниб, рамуцирумаб, ниволумаб, ипилимумаб, гепатит С, гепатит В, HCV, HBV, АФП; рак билиарного тракта, внутрипеченочная холангиокарцинома, внепеченочная холангиокарцинома, опухоль Клаккина, рак желчного пузыря, химиотерапия, химиолучевая терапия, CA19-9, дурвалумаб

1. КОДИРОВАНИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПЕЧЕНИ ПО МКБ-10

Злокачественное новообразование печени и внутрипеченочных желчных протоков (C22) кодируются по МКБ-10 следующим образом:

- C22.0 Гепатоцеллюлярный рак
- C22.1 Холангиокарцинома внутрипеченочная
- C22.2 Гепатобластома
- C22.3 Ангиосаркома печени
- C22.4 Другие саркомы печени
- C22.7 Другие уточненные раки печени
- C22.8 Злокачественное новообразование печени не уточненное
- C22.9 Злокачественное новообразование печени не уточненное, первичное или вторичное

Злокачественные первичные опухоли печени, наиболее распространенными из которых является первичный рак печени (ПРП), представляют собой разнородную группу заболеваний, развивающихся из компонентов паренхимы печени. Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) — наиболее распространённая (около 85 % случаев) злокачественная опухоль

печени, развивающаяся из гепатоцитов. Ее вариантом является фиброламеллярная карцинома (ФЛК) печени или фиброламеллярный рак, который, несмотря на иную молекулярно-генетическую характеристику, классифицируется как вариант ГЦР. Существенно реже (до 15%) встречаются внутрипеченочные холангиокарциномы, опухоли из эпителия внутрипеченочных желчных протоков (мелкопротоковая и крупнопротоковая), а также комбинированная гепатохолангиокарцинома (кГХК). Крайне редко встречаются опухоли мезенхимального происхождения — саркомы и их клинически более благоприятный вариант — гемангиоэндотелиомы.

ПРП часто манифестирует мультифокальным поражением печени, возможны комбинации различных его вариантов. Описаны случаи синхронного и метасинхронного ГЦР и внутрипеченочной холангиокарциномы.

Разнообразие морфологических вариантов, влияющих на выбор варианта лечения, предопределяет большое значение правильного патоморфологического диагноза. Например, кГХК и мелкопротоковая внутрипеченочная холангиокарцинома клинически очень схожи, однако их молекулярно-генетические характеристики различаются между собой и расходятся с таковыми для ГЦР. В этих клинических рекомендациях будет представлена международная гистологическая классификация опухолей печени и желчевыводящих путей (прил. 1), в том числе доброкачественных и предопухолевых состояний с уточнениями и рекомендациями по патоморфологическому и молекулярно-генетическому исследованиям (прил. 2).

Для ГЦР и внутрипеченочной холангиокарциномы основными факторами риска являются воспалительные процессы — гепатиты и холангиты различной этиологии. Приблизительно в 10% случаев как для ГЦР, так и для большинства редких злокачественных заболеваний печени (ФЛК, эпителиоидной гемангиоэндотелиомы, сарком, нейроэндокринных опухолей) каких-либо значимых предрасполагающих факторов риска развития опухоли не выявлено. Значимость фоновой печеночной патологии для первичных опухолей, развивающихся в печени, во многом определяется «конкуренцией» опухолевого и неопухолевого заболеваний печени за функциональные резервы этого органа, при значительном внутриорганном распространении и/или замещении опухолью печеночной паренхимы, критически влияющем на возможность противоопухолевого лечения в целом и лекарственной терапии в частности. Наибольшее клиническое значение эта конкуренция приобретает при развитии опухоли на фоне цирроза печени, зачастую определяющего прогноз жизни онкологического больного.

2. КЛАССИФИКАЦИИ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ ГЦР

2.1. Общие принципы стадирования и классификации ГЦР

Для стадирования ГЦР применяются 8-я редакция классификации TNM AJCC/UICC (прил. 3), которая имеет практическое значение для операбельных случаев заболевания, и Барселонская система стадирования рака печени (BCLC) (прил. 4).

BCLC — наиболее часто используемая и распространенная классификация ГЦР учитывает распространенность опухолевого процесса, функциональное состояния

печени, объективное состояние больного и предполагаемую эффективность лечения. Выделяют 5 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 при эффективном лечении. Следует отметить прогностическую значимость классификации для ГЦР безотносительно наличия/отсутствия цирроза печени, а термин «сохранная функция печени» обозначает степень нарушения функций печени в пределах оценки по классификации Child–Pugh Score (CPS) A–B < 8 баллов. Важная особенность этой классификации в том, что в ней предложен алгоритм лечения в зависимости от стадии заболевания. С учетом высокой прогностической значимости классификации BCLC настоятельно рекомендуется ее использование как при локализованном, так и при распространенном опухолевом процессе.

- Очень ранняя стадия (BCLC 0) — солитарная опухоль менее 2 см в диаметре.
- Ранняя стадия (BCLC A) — это солитарная опухоль печени любого размера или не более 3 узлов максимальным размером до 3 см, не распространяющаяся на магистральные сосуды печени, соседние анатомические структуры у больного без опухолеспецифических жалоб, в удовлетворительном объективном состоянии (ECOG 0 баллов) и при сохранной функции печени.
- Промежуточная стадия (BCLC B) — это случаи изолированного бессимптомного множественного опухолевого поражения печени без макрососудистой инвазии, у больных в удовлетворительном состоянии (ECOG 0 баллов) и при сохранной функции печени. В последней редакции этой классификации (2021 г.) авторы предложили разделить эту группу на три подгруппы в соответствии с возросшими возможностями противоопухолевого лечения, влияющими на общую выживаемость. Выделена подгруппа с ограниченным внутripеченочным поражением, имеющая перспективы радикального лечения (в первую очередь — трансплантации печени) при уменьшении стадии до BCLC A и соответствии принятым критериям (включая расширенные) трансплантации в результате эффективных химиоэмболизации/системного лечения. Отдельно охарактеризована подгруппа с диффузным и/или многоочаговым билобарным поражением как более подходящая для системной терапии.
- Распространенная стадия (BCLC C) — симптомный ГЦР, ухудшающий объективное состояние (ECOG 1–2 балла) с опухолью любого размера в сочетании или без инвазии магистральных печеночных сосудов и/или внепеченочным распространением и при сохранной функции печени.
- Терминальная стадия (BCLC D) — случаи заболевания с неудовлетворительным объективным состоянием (опухоль/цирроз), декомпенсированной функцией печени (CPS B/C $\geq$ 8 баллов). Иногда при выявлении малой опухоли (солитарная < 5 см или не более 3 опухолей с размером наибольшей < 3 см, т. н. «миланские критерии») возможна ОТП.

2.2. Группы высокого риска развития ГЦР и особенности диагностики

Поскольку ГЦР, как правило, развивается на фоне хронического заболевания печени (цирроз, вирусный гепатит, стеатогепатит), которое, как и опухолевый процесс, может проявляться специфическими симптомами, нуждаться в специфической терапии, конкурентно влиять на качество жизни и ухудшать выживаемость, именно в этой группе риска развития рака нужно в первую очередь заподозрить ГЦР при появлении признаков опухолевого поражения печени.

В группу высокого (>1,5% за год наблюдения) риска развития ГЦР входят больные циррозом печени любой этиологии, носители вируса гепатита В, лица с семейным анамнезом ГЦР (для азиатов — мужчины старше 40 лет и женщины старше 50 лет); для них необходимо регулярное (каждые 6 мес.) УЗИ печени и одновременное определение уровня АФП плазмы. По данным разных исследований, уровень АФП считается позитивным при значении >100 нг/мл или при увеличении на 7 нг/мл/мес. по результатам трехкратного ежемесячного измерения.

При повышенном уровне АФП >20 нг/мл у пациента из группы высокого 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 приблизительно 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.), при беременности. При выявленной очаговой патологии печени нормальный или слегка повышенный уровень АФП не влияет на дальнейший диагностический поиск.

В отсутствие опухолевых образований в печени у пациента из группы высокого риска рекомендуется повторное обследование не реже одного раза в 6 мес. (УЗИ+АФП, при выявленных патологических изменениях — контрастное КТ/МРТ исследование).

Алгоритм обследования зависит от размеров образования в печени, наличия/отсутствия цирроза (прил. 5, рис. 2). Поскольку риск развития ГЦР коррелирует с длительностью существования и выраженностью цирроза печени, при длительном наблюдении за пациентами из группы риска при циррозе печени с признаками портальной гипертензии следует отдавать предпочтение КТ и МРТ с в/в контрастированием.

2.3. Особенности диагностического алгоритма при ПРП

2.3.1. Общие принципы диагностики

Обследование направлено на уточнение гистологического варианта и 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. Поскольку вирусные гепатиты и цирроз печени относятся к факторам риска развития и ГЦР, и внутрипеченочной холангиокарциномы, выявленные образования следует дифференцировать между печеночно-клеточным раком, холангиокарциномой, кГХК, а также вторичным поражением печени.

Диагностика раннего ГЦР и своевременно начатое лечение имеют решающее значение для улучшения прогноза и качества жизни пациентов, повышая тем самым 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, поэтому для выявления раннего ГЦР (до 2,0 см) у пациентов с сопутствующим циррозом печени лучше подходит МРТ с гепатоспецифическим контрастным препаратом (разд. 2.3.3). 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. от регенераторных и диспластических узлов, что в ряде случаев может повлиять на изменение стадии опухолевого процесса и улучшить общую выживаемость.

В диагностический поиск входят:

- сбор жалоб и анамнеза, уточнение наличия факторов риска развития ГЦР и холангиокарциномы;
- врачебный осмотр, определение объективного статуса пациента по шкале ECOG;
- лабораторная диагностика: клинический анализ крови (включая оценку количества тромбоцитов), биохимический анализ крови (включая определение концентрации альбумина и электролитов), коагулограмма (протромбиновое время, МНО), общий анализ мочи;
- определение опухолевых маркеров АФП, СА19-9, РЭА;
- панель вирусных гепатитов:
 - определение поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg); при HBsAg+определение антигена е вируса гепатита В (HBeAg), антител к HBe-антигену вируса гепатита В (HBeAb) и количественное определение ДНК вируса гепатита В (HBV), консультация гастроэнтеролога/инфекциониста для назначения противовирусной терапии;
 - определение антител к ядерному антигену гепатита В (HBcAg); желательное определение Ig класса G;
 - определение антител к вирусу гепатита С (HCV); при HCV+определение количества РНК в плазме, определение генотипа и консультация гастроэнтеролога/инфекциониста;
- оценка функционального статуса печени (при ГЦР по CPS);
- определение фоновой патологии печени (если присутствует, оценка выраженности, прогноза для жизни). При циррозе и вирусных гепатитах показана консультация

гастроэнтеролога/инфекциониста для уточняющей диагностики возможных осложнений гепатитов и цирроза, прогноза течения, подбора и проведения противовирусной/сопроводительной терапии;

- лучевая диагностика;
- морфологическое подтверждение диагноза;
- ЭГДС: наличие/степень варикозного расширения вен пищевода/желудка, эрозивно-язвенных изменений слизистой желудка;
- ЭКГ.

2.3.2. Оценка функционального статуса печени

По CPS каждый признак в зависимости от выраженности оценивается в баллах от 1 до 3 (табл. 1). Сумма баллов 5–6, 7–9 и 10–15 классифицируются как CPS класса А, В и С соответственно. Применение инструментов — калькуляторов объективной оценки функции печени, таких как коэффициенты ALBI или PALBI возможно после валидации в крупных клинических исследованиях.

Таблица 1. Классификация Child–Pugh Score (CPS) для оценки функции печени.

Характеристика	1 балл	2 балла	3 балла
Энцефалопатия (степень)	Нет	I–II степень (или компенсируется медикаментозно)	III–IV степень (или рефрактерная)
Асцит	Нет	Незначительный	Умеренный
Альбумин плазмы (г/дл)	>3,5	2,8–3,5	<2,8
Увеличение протромбинового времени, сек. (выше нормы, равной 12–16 сек.) или	+1–4 сек.	+4–6 сек.	> +6 сек.
МНО	<1,7	1,7–2,3	>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)

2.3.3. Лучевая диагностика

Лучевая диагностика включает следующие обследования:

- УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства; обязательна оценка состоятельности кровотока в бассейне воротной вены;
- УЗИ печени с контрастированием — высокоинформативный метод уточняющей диагностики раннего ГЦР в цирротической печени в условиях высокоспециализированного центра;
- рентгенография органов грудной клетки при невозможности выполнения КТ грудной клетки;

- КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием (для оценки распространенности опухолевого процесса), мультифазная КТ/МРТ органов брюшной полости;

КТ и МРТ с в/в контрастированием играют важную роль в диагностике ГЦР и, в отличие от большинства солидных опухолей, диагноз ГЦР может быть установлен на основании его семиотических признаков, без подтверждающей биопсии.

Система данных, изображений и отчета по исследованию печени (LI-RADS) (прил. 5) является комплексной системой, позволяющей стандартизировать терминологию, методики проведения и описания результатов медицинской визуализации печени.

Данный алгоритм применяется для пациентов с высоким риском развития ГЦР (цирроз печени или хронический вирусный гепатит В, ГЦР в настоящее время или в анамнезе) и не используется у пациентов без вышеперечисленных признаков, младше 18 лет, с циррозом вследствие врожденного фиброхолоангиокистоза печени, с циррозом вследствие наследственной геморрагической телеангиэктазии, с синдромом Бадда–Киари, с хроническим тромбозом воротной вены, с сердечной недостаточностью, с фокальной нодулярной гиперплазией печени.

LI-RADS применяется для мультифазной КТ или МРТ с использованием внеклеточных контрастных веществ или МРТ с использованием гепатоспецифических контрастных веществ.

LI-RADS не применяется для подтвержденных злокачественных новообразований или подтвержденных доброкачественных новообразований, не происходящих из гепатоцитов.

Очаги, соответствующие LI-RADS 5, с вероятностью до 96% (95–99%) являются ГЦР, в то время как очаги, относящиеся к LI-RADS 1, никогда не будут являться другим злокачественным новообразованием или трансформироваться в ГЦР. До 6% поражений LI-RADS 2, 6–15% поражений LI-RADS 3 и 46–68% поражений LI-RADS 4 спустя 24 мес., как правило, трансформируются в ГЦР. Применение алгоритма диагностики КТ/МРТ LI-RADS представлено на рис. 3 (прил. 5).

- КТ-ангиография печени применяется в сложных случаях при планировании хирургического лечения; является также неотъемлемой составной частью (первый этап) химиоэмболизации опухолей печени. ПДКТ печени — артериогепатикангиография как составная вводная диагностическая часть (химио) эмболизации опухолевых очагов печени может применяться для уточняющей диагностики у пациентов, являющихся кандидатами для локорегионарного лечения в том случае, если у них имеются противопоказания к проведению МРТ, или в том случае, если данных, полученных при мультиспиральной КТ и МРТ, недостаточно для точной постановки диагноза;
- ПЭТ/КТ может быть эффективна для выявления внепеченочных метастазов (с холином, ФДГ). ПЭТ/КТ с ФДГ обладает низкой чувствительностью при ГЦР (на ПЭТ-позитивный ГЦР приходится только 40% случаев) и специфичностью, но позволяет идентифицировать небольшие (до 1 см) узловые формы холангиокарцином. ПЭТ/КТ обладает низкой чувствительностью для диагностики склерозирующих/инфильтративных форм опухолей желчных протоков. Повышенное значение стандартизированного уровня захвата говорит об агрессивности процесса и предполагает низкую эффективность локальных видов лечения;
- остеосцинтиграфия проводится при подозрении на метастатическое поражение скелета;
- МРТ или КТ головного мозга с в/в контрастированием применяется при симптомах очагового поражения.

2.3.4. Морфологическое подтверждение диагноза

Пункционная биопсия опухоли печени (тонкоигольная или инцизионная, с получением столбика ткани, или core-биопсия; последняя предпочтительна для дифференциальной диагностики) выполняется в случае выявления любого опухолевого образования в нецирротической печени. Для уточняющей диагностики раннего и высокодифференцированного ГЦР, дифференциальной диагностики гистологического варианта опухоли печени целесообразна консультация гистопрепаратов в специализированных центрах. При технической невозможности/противопоказаниях или отказе пациента от морфологической верификации диагноза следует предпринять дополнительный диагностический поиск с учетом рекомендаций врачебного консилиума.

Диагностика раннего ГЦР и своевременно начатое лечение имеют решающее значение для улучшения прогноза и качества жизни пациентов, повышая тем самым 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, поэтому для выявления раннего ГЦР (до 2,0 см) у пациентов с сопутствующим циррозом печени лучше подходит МРТ с гепатоспецифическим контрастным препаратом. Гиперинтенсивность печеночной паренхимы в гепатоспецифическую фазу позволяет отчетливо визуализировать гипointенсивные 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 и улучшить общую выживаемость.

Морфологическое подтверждение диагноза ПРП является основой точной диагностики. Биопсия обязательна для подтверждения диагноза при отказе от хирургического 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 или обоснованном отказе от специального противоопухолевого лечения. Морфологическая верификация не обязательна при выявлении в печени образования, соответствующего категории LI-RADS 5. Решение о выполнении биопсии или обоснованном отказе от ее выполнения должно приниматься на мультидисциплинарном онкологическом консилиуме.

В результате обследования должна быть определена стадия опухолевого процесса согласно принятым классификациям TNM (8 пересмотра)/AJCC для внутripеченочной холангиокарциномы и комбинированной гепато-холангиокарциномы (прил. 3) и BCLC (прил. 4) для ГЦР, определен функциональный класс печени по CPS, сформулированы показания/противопоказания к противоопухолевому лечению, необходимость и объем терапии фоновой патологии печени.

3. ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНОГО РАКА ПЕЧЕНИ (ПРП)

План лечения ПРП учитывает наличие и степень цирроза, распространенность опухолевого процесса, функциональные резервы печени, объективное состояние больного, прогноз основного и фонового заболеваний печени, а также сопутствующую патологию и пожелания пациента. Наилучшие результаты лечения могут быть получены при обсуждении результатов диагностики и определении плана лечения мультидисциплинарной группой на базе специализированного центра. Поскольку для различных вариантов ПРП существуют отличия в подходах, доступных ресурсах, их влиянии на течение болезни, мы последовательно остановимся на лечебных подходах для основных вариантов злокачественных опухолей печени: ГЦР и его разновидности — ФЛК, внутриспеченочной холангиокарциномы и кГХК, а также редких опухолей печени мезенхимального происхождения — гемангиоэндотелиомы и ангиосаркомы.

3.1. Гепатоцеллюлярный рак

Патоморфологические характеристики ГЦР приведены в прил. 2. В лечении ГЦР применяются следующие опции:

- хирургическое лечение (разд. 3.1.1)
 - резекции печени (разд. 3.1.1.1);
 - ортотопическая трансплантация печени (ОТП) (3.1.1.2);
 - адъювантная терапия (разд. 3.1.1.3);
- локальная деструкция опухоли (разд. 3.1.2):
 - энергетическая деструкция (радиочастотная абляция, микроволновая абляция, криоабляция) (разд. 3.1.2.1)
 - чрескожная инъекция этанола (разд. 3.1.2.2);
 - стереотаксическая ЛТ (разд. 3.1.2.3);
- регионарная терапия (разд. 3.1.3):
 - ТАХЭ (разд. 3.1.3.1):
 - масляная ТАХЭ (разд. 3.1.3.1.1);
 - ТАХЭ с DEB (разд. 3.1.3.1.2);
 - комбинированная (этапная) ТАХЭ (разд. 3.1.3.1.3);
 - ТАРЭ (разд. 3.1.3.2);
- системная лекарственная терапия (разд. 3.1.4).

3.1.1. Хирургическое лечение

3.1.1.1. Резекция печени

Резекция печени с достижением R0-метод выбора лечения раннего (BCLC 0-A) ГЦР без сопутствующего цирроза печени. Резекция возможна и у больных с циррозом при сохранной функции печени, нормальном уровне билирубина и без признаков портальной гипертензии. Большой размер опухоли и множественное внутриорганный поражение (BCLC B) не являются абсолютным противопоказанием к резекции, однако результаты

хирургического лечения в этих случаях предсказуемо хуже. Наличие макрососудистой инвазии, внутрипеченочного опухолевого тромбоза, метастатических узлов-сателлитов ассоциируется с высоким риском рецидива заболевания.

3.1.1.2. Ортотопическая трансплантация печени

ОТП — метод выбора лечения раннего ГЦР (BCLC 0/A) в случаях, не подходящих для резекции или при декомпенсированном (CPS B/C) циррозе печени с учетом принятых критериев трансплантации печени. 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 абляцию, 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 при рентгенологически подтвержденном «понижении» стадии (down-staging) до принятых критериев трансплантации, целесообразно рассмотреть вопрос о трансплантации печени как методе радикального лечения ГЦР и цирроза.

3.1.1.3. Адъювантная противоопухолевая терапия ГЦР

После радикального (R0) хирургического лечения адъювантная терапия мультикиназными ингибиторами не проводится в связи с отсутствием преимуществ в отношении выживаемости по сравнению с другими вмешательствами.

После радикального лечения ранних стадий ГЦР при сопутствующем хроническом вирусном гепатите В (HBs+, вирусная нагрузка >10000 копий/мл) рекомендуется противовирусная терапия аналогами нуклеозидов, поскольку она увеличивает безрецидивную и общую выживаемость.

После радикального лечения пациентам с ГЦР и сопутствующим хроническим вирусным гепатитом С (РНК-НСV+) 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, соответствующем CPS B или C); после радикального лечения ранних стадий ГЦР эта терапия увеличивает безрецидивную и общую выживаемость. При нерадикальном хирургическом лечении ГЦР после периода восстановления пациента рекомендуется системная терапия I линии (разд. 3.1.4).

3.1.2. Методы локальной деструкции ГЦР

В качестве методов локальной деструкции (энергетической абляции) рекомендуется использовать РЧА, микроволновую абляцию и криоабляцию. В качестве метода локальной

деструкции (химической абляции) рекомендуется использовать чрескожное введение этилового спирта.

3.1.2.1. Энергетическая деструкция

Энергетическая деструкция малых (до 3 см в диаметре) узлов ГЦР применяется у пациентов, не подлежащих хирургическому лечению. Используется система гипертермического (радиочастотная, микроволновая абляция и 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 состав которой входят профильный хирург, химиотерапевт, радиолог и интервенционный радиолог (рентгенохирург). При положительном решении о необходимости такого лечения 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 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 CPS), внепеченочных проявлениях заболевания, при наличии портального шунта, не смещаемом прилежании опухолевого узла к рядом расположенным полым органам, а также ко вне (внутри-) печеночно расположенным трубчатым структурам.

Рекомендуется применять методы локальной деструкции (энергетической абляции) опухоли в качестве стандарта терапии у пациентов с ГЦР стадии BCLC 0 (солитарная опухоль до 2 см в диаметре) и стадии BCLC A (не более трех опухолей 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 метаанализов, не хуже, чем результаты резекции печени.

Для визуализации, навигации и оценки непосредственного ответа на лечение при проведении чрескожной абляции ГЦР рекомендуется ПДКТ-артериогепатикография. Оценка локального ответа на термическое воздействие также выполняется по модифицированным

критериям mRECIST по КТ или МРТ с контрастным усилением 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.

3.1.2.2. Чрескожная инъекция этанола

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 (прилежание к крупным желчным протокам, желчному пузырю или кишке). Чрескожная инъекция этанола в опухолевый узел может проводиться при невозможности хирургического лечения (резекции печени или трансплантации печени) или в дополнение к методам энергетической абляции при лечении опухолей диаметром более 3 см и опухолей, прилежащих к крупным сосудам (у неоперабельных больных).

3.1.2.3. Стереотаксическая лучевая терапия

Стереотаксическая ЛТ (или стереотаксическая радиохирургия) ГЦР является приемлемым методом лечения раннего ГЦР (BCLC 0-A). Кандидатами для стереотаксической ЛТ являются пациенты, подходящие для локального лечения в отсутствие внепеченочного поражения, с ограниченным объемом поражения (не более 3 очагов) и удовлетворительной функцией печени при невозможности выполнить другой вариант воздействия. Для опухолей более 2 см стереотаксическая ЛТ может обеспечивать локальный контроль, сравнимый с термической деструкцией опухоли.

3.1.3. Регионарная внутриартериальная терапия

Метод применяется в качестве паллиативного лечения пациентов ГЦР при компенсированной функции печени и нерезектабельном/неоперабельном процессе без признаков инвазии/тромбоза магистральных (ствол и/или ветви воротной вены, печеночные вены) печеночных сосудов и внепеченочных проявлений заболевания в комбинации с другими методами локального и системного воздействия в период ожидания трансплантации печени или 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.

3.1.3.1. ТАХЭ опухоли (ей) печени

Важными критериями селекции пациентов для данного вида лечения являются общее состояние пациента не более 0–1 балла по шкале ECOG, 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 CPS A, без инвазии опухоли в магистральные сосуды или желчные протоки. С целью улучшения отдаленных результатов ТАХЭ при определении показаний к процедуре рекомендуется использовать валидированные прогностические шкалы.

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 паренхимы печени и сохранения функциональных резервов органа. Выделяют следующие противопоказания к проведению ТАХЭ печени при ГЦР:

- а) абсолютные:
 - декомпенсированный цирроз (CPS 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.);
- б) относительные:
 - размер опухоли > 10 см;
 - некомпенсированные сопутствующие заболевания, включая нарушения функции 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+микрошеры из поливинилацетата; эмболизация DEB) зависит от клинической ситуации, технических условий и плана лечения. Наиболее часто используемые цитостатические препараты — доксорубицин или эпирубицин, цисплатин. Оценка эффективности ТАХЭ проводится через 1 мес. по КТ/МРТ с в/в контрастным усилением с использованием критериев mRECIST.

3.1.3.1. МАСЛЯНАЯ ТАХЭ

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 одно-

моментной ТАХЭ — 6–8 недель, кратность введения — не менее 3 курсов (при сохранной функции печени и отсутствии внепеченочных проявлений заболевания).

3.1.3.1.2. ТАХЭ С DEB

ТАХЭ с применением DEB 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.

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 выполняются через каждые 6–8 недель. При сохранении в зоне воздействия васкуляризации в опухоли (частичный некроз) повторно выполняется ТАХЭ с контролем по данным КТ и/или МРТ с контрастированием через 4 недели.

Отсутствие эффекта ТАХЭ после двух последовательно выполненных сеансов (увеличение опухоли, отсутствие зоны некроза в эмболизированных узлах, появление новых узлов в зоне воздействия) является показанием к прекращению применения метода химиоэмболизации и, как правило, к началу системной противоопухолевой терапии. При развитии резистентности к ТАХЭ ранний переход на лекарственное лечение ассоциируется с увеличением общей выживаемости.

Повторная ТАХЭ при изолированном внутripеченочном поражении оправдана при длительности эффекта ранее выполненной ТАХЭ более 6 мес. при условии сохранной функции печени.

3.1.3.1.3. КОМБИНИРОВАННАЯ ТАХЭ

Комбинация ТАХЭ и системных методов лечения ГЦР может использоваться в рамках клинических исследований.

3.1.3.2. ТАРЭ

ТАРЭ заключается в инъекции в печеночную артерию радиоизотопа, носителем изотопа являются стеклянные или резиновые 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 ВCLC А в качестве bridge-терапии, ВCLC В и С с тромбозом магистральных вен. Применение микросфер с иттрием-90 приводит к увеличению медианы ВБП по сравнению с ТАХЭ с 6,8 до 26 мес., что, однако, не транслируется в преимущество в ОВ: медиана продолжительности жизни при ВCLC В составляет 16,9–17,2 мес., а при ВCLC С — 10–12 мес. В настоящее время нет четких критериев выбора методики региональной терапии (ТАРЭ или ТАХЭ) и понимания, какой пациент получит наибольшую пользу от того или иного метода. В целом уровень объективного ответа на ТАРЭ составляет 30–50 %, медиана ВДП — 6–26 мес. в зависимости от стадии и тромбоза портальной вены. Возможно повторное применение.

Основными противопоказаниями к ТАРЭ являются поражение более 70% объема печени, наличие артериовенозного шунта, декомпенсированный цирроз (CPS C), ЛТ терапия с вовлечением печени в анамнезе.

3.1.4. Системное лекарственное лечение ГЦР

В лекарственном лечении ГЦР используются мультикиназные ингибиторы (или ингибиторы внутриклеточных киназ), механизм действия которых реализуется через антипролиферативное и антиангиогенное воздействие, иммунотерапия МКА, действующая путем восстановления иммунного надзора над опухолью через блокаду рецепторов иммунотолерантности PD1/PD-L1 и CTLA4, и МКА, направленные на подавление опухолевого неоангиогенеза. 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 предсказывающие факторы эффективности иммунотерапии, ингибиторов протеинкиназ и цитотоксической ХТ. Однако данные последних рандомизированных клинических исследований эффективности иммунотерапии и мультикиназных ингибиторов протеаз показали, что этиологический фактор развития ГЦР существенно влияет на ОВ. В сравниваемых группах больных не было статистически значимого различия в общей выживаемости пациентов с ГЦР невирусной этиологии.

Показаниями к системной лекарственной терапии при ГЦР являются:

- объективные признаки опухолевого процесса и удовлетворительное общее состояние (ECOG 0–2 балла);
- сохранная функция печени (класс А или В по CPS, 5–8 баллов);
- невозможность/нецелесообразность (рассмотрение мультидисциплинарным консилиумом потенциального отношения «клинического риска-пользы»), наличие противопоказаний или отказ пациента от локальных методов лечения (резекции, трансплантации печени, ТАХЭ);
- внутripеченочный локализованный ГЦР (как терапия ожидания трансплантации или понижения стадии заболевания);
- внепеченочное метастазирование и/или прогрессирование заболевания в печени после применения локальных и/или системных методов лечения.

Пациенты, являющиеся кандидатами для системного лечения, должны быть подробно информированы о целях и задачах, возможных побочных эффектах и особенностях терапии, необходимости контрольных обследований, возможной коррекции сопроводительного лечения; обязательно согласие пациента на планируемое лечение. Кандидат на лечение не должен страдать от другой некомпенсированной сопутствующей патологии. При некомпенсированной кардиальной патологии, недавних ишемических или тромбоэмболических нарушениях 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.

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 I степени) гипотензивного лечения. Подробный алгоритм коррекции токсических проявлений изложен в инструкции к препаратам.

3.1.4.1. Первая линия лекарственной терапии ГЦР

В качестве предпочтительной первой линии системной терапии у пациентов с ECOG 0–1 баллов и функцией печени CPS 5–6 баллов ГЦР рекомендуется комбинация ингибитора PD-L1 атезолизумаба в дозе 1200 мг и МКА к VEGF бевацизумаба в дозе 15 мг/кг в/в 1 раз в 21 день для улучшения контроля роста опухоли и выживаемости пациентов (табл. 2). Комбинация атезолизумаба и бевацизумаба, по данным рандомизированного клинического исследования III фазы (ImBrave150), продемонстрировала статистически значимое преимущество перед сорафенибом по показателю ОВ (медиана продолжительности жизни составила 19,2 и 13,4 мес. соответственно) и ВБП (медиана ВБП составила 6,9 и 4,3 мес. соответственно). Относительными противопоказаниями к терапии являются аутоиммунные заболевания, активная ко-инфекция HBV и HCV, состоявшееся кровотечение или высокий риск кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка.

По данным рандомизированного клинического исследования III фазы HIMALAYA, выживаемость пациентов с ECOG 0–1 балл и функцией печени CPS 5–6 баллов без тромбоза ствола воротной вены и ограниченном (<50% объема печени) внутripеченочном распространении ГЦР в первой линии иммунотерапии анти-PD-L1 препаратом дурвалумабом в дозе 1500 мг в/в 1 раз в 4 недели была не хуже, чем терапия сорафенибом (ОР 0,86; 95,67% ДИ 0,73–1,03). Терапия дурвалумабом также может быть рекомендована при противопоказаниях к мультикиназным/ангиогенным ингибиторам.

У пациентов с начальными признаками декомпенсации цирроза печени (CPS B, 7–8 баллов) или при противопоказаниях к использованию ингибиторов протеинкиназ/бевацизумаба в качестве альтернативы рекомендуется иммунотерапия ниволумабом для улучшения контроля роста опухоли и выживаемости пациентов в одном из рекомендованных режимов лечения (табл. 2).

В настоящее время неизвестны предикторы эффективности иммунотерапии ГЦР; уровень экспрессии PD-L1 не имеет клинического значения. Описаны как случаи псевдопрогрессирования ГЦР на иммунотерапии, так и гиперпрогрессии; каждый раз следует тщательно анализировать клиническую ситуацию на основании данных объективного обследования с использованием критериев оценки эффективности, разработанных для иммунотерапии (iRECIST). Лечение ГЦР проводится непрерывно, до объективных (КТ/МРТ) признаков прогрессирования заболевания, непереносимой токсичности или декомпенсации цирроза печени. Оптимальная длительность иммунотерапии ГЦР неизвестна.

Нет данных о негативном влиянии иммунотерапии на течение цирроза печени. Вероятность реактивации вирусных гепатитов низкая, хотя в случаях серопозитивного (HBsAg+) хронического вирусного гепатита В всегда необходима одновременная

противовирусная терапия аналогами нуклеозидов, как минимум, на всем протяжении противоопухолевого лечения.

В качестве альтернативы при наличии противопоказаний к назначению иммунотерапии в первой линии лечения ГЦР рекомендуются мультикиназные ингибиторы — сорафениб или ленватиниб (табл. 2), статистически значимо увеличивающие выживаемость больных распространенным ГЦР и равноэффективные (по показателю ОВ) с иммунотерапией при невирусной этиологии ГЦР. При сопоставимой ОВ при лечении ГЦР этими препаратами частота объективных эффектов и ВБП на фоне ленватиниба существенно выше по сравнению с сорафенибом (исследование REFLECT).

Начальная суточная доза сорафениба — 800 мг; в случае цирроза CPS B (7 баллов), для ослабленных пациентов или при выраженных сопутствующих заболеваниях — 400 мг/сут; при удовлетворительной переносимости возможна эскалация дозы до 800 мг/сут. При развитии выраженной (≥ 2 степени) специфической токсичности доза может быть снижена до 600/400/200 мг.

Ленватиниб рекомендован пациентам с функцией печени не хуже CPS 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, но не менее 4 мг/сут.

3.1.4.2. Вторая и последующие линии лекарственного лечения ГЦР

Вторая линия терапии ГЦР представлена несколькими опциями (табл. 2): мультикиназными ингибиторами (регорафенибом и кабозантинибом, обладающими антипролиферативным и антиангиогенным эффектами), ингибитором ангиогенеза рамуцирумабом и блокаторами контрольных точек иммунного надзора (МКА к PD-L1), включая комбинированную иммунотерапию; выбор последующего лечения определяется вариантом первой линии терапии, ее переносимостью, объективным состоянием пациента (не выше ECOG 0–1 балла), выраженностью нарушений функции печени. Поскольку все известные рандомизированные плацебо-контролируемые исследования второй-третьей линии лечения распространенного ГЦР выполнены в популяции больных, получавших в качестве первой линии сорафениб, на сегодня нет данных об эффективности других опций после иммунотерапии или ленватиниба. Поэтому выбор второй-третьей линий терапии, как правило, определяется ранее использованным вариантом лечения:

- после иммунотерапии рассматриваются ингибиторы протеинкиназ сорафениб или ленватиниб, регорафениб или кабозантиниб, или рамуцирумаб (при уровне АФП > 400 нг/мл эффективность рамуцирумаба после использования бевацизумаба неизвестна), а также комбинированная иммунотерапия; при быстром объективном прогрессировании (2–3 курса) на иммунотерапии крайне сомнительна польза от ее продолжения;

- 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 первой линии терапии (< 400 мг/сут.) регорафениб или рамуцирумаб не применяются.

Регорафениб — мультикиназный ингибитор, рекомендован больным в удовлетворительном общем состоянии (ECOG 0–1 балл) и при компенсированной функции печени (CPS A) при прогрессировании ГЦР на сорафенибе (при условии переносимости сорафениба в дозе ≥ 400 мг/сут.). Назначение регорафениба возможно через 1–2 недели после окончания приема сорафениба в стандартном режиме (160 мг/сут. однократно в 1–21-й день, курс 4 недели) или в начальной дозе 80–120 мг/сут. (в 1–21-й день 4-недельного цикла) при наличии факторов риска развития токсичности (сорафениб 400 мг/сут. в анамнезе). При использовании препарата в начале лечения в сниженной дозе в отсутствие токсичности ≥ 2 степени через 10–12 дней от начала курса оправдана эскалация суточной дозы до стандартной (160 мг/сут.). Поскольку регорафениб имеет схожий с сорафенибом профиль токсичности, рекомендации по ведению больных аналогичны.

Кабозантиниб — мультикиназный ингибитор, назначается в дозе 60 мг внутрь 1 раз в день ежедневно длительно пациентам в удовлетворительном общем состоянии (ECOG 0–1 балл) и при компенсированной функции печени (CPS 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 рецептору VEGF 2 типа назначается пациентам с уровнем АФП ≥ 400 нг/мл при прогрессировании ГЦР или непереносимости терапии сорафенибом. Препарат назначается пациентам в удовлетворительном общем состоянии (ECOG 0–1 балла) и при компенсированной функции печени (CPS A), удовлетворительно переносившим терапию сорафенибом (≥ 400 мг/сут.), в дозе 8 мг/кг в/в каждые 2 недели до прогрессирования или непереносимой токсичности.

Поскольку токсичность, ассоциированная с применением мультикиназных ингибиторов (диарея, АГ, ЛПС), является биологическим предиктором лучшей выживаемости при условии продолжения терапии, целесообразно предпринять все меры по коррекции токсичности, в первую очередь за счет своевременного снижения 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 симптоматической терапии.

В качестве второй-третьей линий лечения прогрессирующего ГЦР или при непереносимости терапии мультикиназными ингибиторами (сорафенибом/ленватинибом/регорафенибом/кабозантинибом) рекомендуется иммунотерапия МКА к PD1/PD-L1 и CTLA4.

Иммунотерапия ниволумабом назначается в одном из дозовых режимов (табл. 2); пембролизумабом — по 200 мг в/в 1 раз в 3 недели до клинически значимого прогрессирования опухоли (табл. 2).

Комбинация ниволумаба (1 мг/кг) и ипилимумаба (3 мг/кг) (табл. 2) в нерандомизированном исследовании CheckMate-040 при лечении рефрактерного к сорафенибу ГЦР продемонстрировала высокую эффективность (8% полных и 24% частичных эффекта) при медиане продолжительности жизни 22,8 мес. и удовлетворительной переносимости.

Цитотоксическая ХТ ГЦР используется очень редко, по индивидуальным показаниям, существенно не влияет на ОВ, хотя в ряде случаев может рассматриваться в качестве лечебной опции у больных ГЦР без цирроза, например, при ФЛК печени, в качестве второй-третьей линий терапии. Применяются платиносодержащие режимы в сочетании с гемцитабином (табл. 2). Следует помнить о высокой вероятности серьезных осложнений ХТ у пациентов с сопутствующим циррозом печени; при признаках декомпенсации ХТ не показана.

Таблица 2. Рекомендуемые режимы лекарственного лечения ГЦР.

Первая линия терапии	
• атезолизумаб 1200 мг в/в+бевацизумаб 15 мг/кг в/в 1 раз в 3 недели длительно¹ • сорафениб 400 мг×2 раз/сут. внутрь длительно¹ • сорафениб 400 мг×1 раз/сут. внутрь при CPS B7 • ленватиниб 8 мг (при массе тела <60 кг) 1 раз/сут. внутрь длительно¹ • ленватиниб 12 мг (при массе тела ≥60 кг) 1 раз/сут. внутрь длительно¹ • дурвалумаб 1500 мг в/в 1 раз в 4 недели длительно • 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/сут. внутрь в 1–21-й день каждые 4 недели • кабозантиниб 60 мг внутрь 1 раз/сут. длительно • рамуцирумаб 8 мг/кг в/в 1 раз в 2 недели длительно • сорафениб 400 мг×2 раз/сут внутрь длительно³ • 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 (или 400 мг 1 раз в 6 недель) • ниволумаб 1 мг/кг в/в + ипилимумаб 3 мг/кг в/в 1 раз в 3 недели №4, далее ниволумаб по 240 мг 1 раз в 2 недели или по 480 мг 1 раз в 4 недели длительно	
Поли-химиотерапия	• гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни • цисплатин 25 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни Каждые 3 недели
	• гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1-й и 15-й дни • оксалиплатин 85 мг/м² в/в в 1-й и 15-й дни Каждые 4 недели

¹ Может применяться во второй линии лечения.

² При противопоказаниях к сорафенибу, ленватинибу, бевацизумабу, циррозе CPS 5–7 баллов.

³ При прогрессировании на ленватинибе в первой линии терапии.

3.1.4.3. Прогрессирование ГЦР после ОТП

Методом выбора при олигопрогрессировании ГЦР после ОТП является использование локальных методов лечения, включая хирургическое, лучевое и интервенционное. Методы могут сочетаться с системной противоопухолевой терапией мультикиназными ингибиторами протеинкиназ или рамуцирумабом. Терапия мультикиназными ингибиторами на фоне необходимой постоянной иммуносупрессивной терапии сопровождается более выраженной токсичностью: сорафениб назначается в начальной дозе — 400 мг/сут, при удовлетворительной переносимости возможна эскалация дозы до 600–800 мг/сут. Переносимость ленватиниба в этой группе больных изучена недостаточно; рекомендуется начинать терапию с дозы 8 мг/сут., при хорошей переносимости лечения в течение 10–14 дней доза может быть увеличена до 12 мг/сут. Регорафениб и кабозантиниб используются в качестве опций терапии второй-третьей линии; дозовый режим подбирается с учетом токсичности предшествующего лечения. Иммунотерапия в лечении ГЦР, прогрессирующего после трансплантации печени, сопряжена с крайне высоким риском отторжения трансплантата и не используется.

3.2. ФЛК печени

Лечение ФЛК печени, встречающейся, как правило, у молодых больных без фоновой патологии печени, представляет особую проблему в связи с отсутствием валидированных доказательств эффективности известных методов лечения. К молекулярным нарушениям, лежащим в основе онкогенеза ФЛК печени (транслокации *DNAJB1-PRKCA* и *SAMTAT1-WWTR1*) нет направленной терапии.

При КТ (МРТ) ФЛК печени, как правило, отображается в виде крупного, хорошо отграниченного опухолевого узла с центральным рубцом. Контрастирование опухоли отмечается в артериальную или раннюю венозную фазу с последующим вымыванием в отсроченную фазу исследования.

Основной метод лечения ФЛК — хирургический (включая трансплантацию печени), часто выполняются циторедуктивные операции по удалению первичной опухоли и солитарных внепеченочных метастазов; вероятность рецидива болезни очень высока; эффективных вариантов адъювантного лечения нет. При олигометастатическом прогрессировании может рассматриваться циторедуктивное хирургическое лечение.

Эффективность химиоэмболизации неизвестна.

ЛТ в ряде случаев позволяет эффективно контролировать локальные проявления/осложнения опухолевого процесса. Системное лечение метастатической ФЛК в отсутствие данных рандомизированных клинических исследований проводится с использованием сорафениба, регорафениба, ленватиниба, цитотоксической полихимиотерапии на основе платиновых режимов в сочетании с гемцитабином, доксорубицином, капецитабином.

ФЛК, как правило, малочувствительна к терапии ингибиторами контрольных точек иммунного надзора (анти-PD-1/L1), хотя описаны наблюдения эффективности моноиммунотерапии анти-PD-1/L1 ингибитором и комбинации ипилимумаба и ниволумаба.

4. ОПУХОЛИ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ

4.1. Кодирование по МКБ-10

Патоморфологические характеристики опухолей желчевыводящей системы приведены в прил. 2.

Злокачественное новообразование желчного пузыря (C23)

C23 Злокачественное новообразование желчного пузыря

C24 Злокачественное новообразование других и неуточненных частей желчевыводящих путей

C24.0 Злокачественное новообразование внепеченочного желчного протока, желчного протока или прохода БДУ, общего желчного протока, пузырного протока, печеночного протока

C24.1 Злокачественное новообразование ампулы фатерова сосочка

C24.8 Злокачественное новообразование желчных путей, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций, злокачественное новообразование, захватывающее внутрипеченочные и внепеченочные желчные протоки, злокачественное новообразование желчных путей, которое по месту возникновения не может быть отнесено ни к одной из рубрик C22.0–C24.1

C24.9 Злокачественное новообразование желчных путей неуточненное

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 рак желчного пузыря, внутрипеченочная холангиокарцинома и внепеченочная холангиокарцинома (поражение желчных протоков ворот печени — опухоль Клацкина, относится к опухолям внепеченочной локализации). Внутрипеченочная холангиокарцинома и ее варианты — кГХК и недифференцированный рак анатомически относятся к ПРП, а лечебные подходы совпадают с таковыми при раке желчевыводящей системы.

В связи со сложностью диагностики данного типа опухолей, особенностями морфологических характеристик, 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. Внутрипеченочные холангиокарциномы составляют около 10% случаев рака желчных протоков, на опухоль Клацкина приходится 50% случаев, на опухоли дистальной локализации — 40%.

Для стадирования рака билиарной системы применяется 8-я редакция классификации TNM AJCC/UICC (uicc.org/resources/tnm) (прил. 3). Для выбора оптимальной тактики лечения немаловажным является точное разделение заболевания на местнораспростра-

ненный процесс с поражением регионарных лимфоузлов или вовлечение лимфоузлов, относящихся к отдаленным метастазам.

К регионарным лимфатическим узлам при внутривнутрипеченочных холангиокарциномах левой доли печени относятся лимфоузлы вдоль гепатодуоденальной связки (узлы вдоль общего желчного протока, печеночной артерии, воротной вены и пузырного протока), лимфатические узлы вдоль печеночно-желудочной связки, а также нижние диафрагмальные узлы (как частный вариант метастазирования).

При внутривнутрипеченочной холангиокарциноме правой доли печени и опухолях желчного пузыря к регионарным относятся лимфатические узлы вдоль гепатодуоденальной связки, а также околодвенадцатиперстные и перипанкреатические лимфатические узлы.

Для всех внутривнутрипеченочных холангиокарцином отдаленным считается метастазирование в чревные, парааортальные или паракаваальные лимфатические узлы. Типичными участками отдаленного распространения являются внутривнутрипеченочные очаги (которые классифицируются в категории Т как множественные опухоли), а также поражение брюшины и далее в порядке убывания по частоте встречаемости кости, легкие и плевра.

Опухоли ворот печени (опухоли Клацкина) характеризуются склонностью к внутривнутрипеченочному внутривнутрипротоковому поражению, а также распространению по периневральным и перидуктальным лимфатическим каналам. К регионарным относятся лимфатические узлы ворот печени, вдоль пузырного и общего желчного протоков, воротной вены, печеночной артерии, а также задние панкреатодуоденальные лимфоузлы. Метастазы в лимфатических узлах, расположенных дистальнее гепатодуоденальной связки, классифицируются как отдаленные метастазы. Наиболее распространенным является метастазирование в паренхиму печени, тогда как поражение брюшины, легких, головного мозга и костей является менее характерным.

К региональным лимфоузлам дистальных внепеченочных холангиокарцином относятся те же зоны, что и при протоковой карциноме головки поджелудочной железы, то есть лимфатические узлы вдоль общего желчного протока, общей печеночной артерии, воротной вены, передние и задние панкреатодуоденальные узлы и лимфатические узлы, расположенные справа и вдоль верхней брыжеечной артерии. Дистальные холангиокарциномы характеризуются склонностью к инвазии соседних структур, таких как поджелудочная железа, двенадцатиперстная кишка, желудок, толстая кишка и сальник. Отдаленное метастазирование чаще происходит в печень, легкие и брюшину.

4.2. Гистологическая классификация опухолей билиарной системы

Патоморфологические характеристики основных видов опухолей билиарной системы (ВОЗ, 2019 г.) приведены в прил. 2.

Более 90% опухолей желчных путей — эпителиальные аденокарциномы. Встречаются также плеоморфные, гигантоклеточные, аденосквамозные и коллоидные карциномы. Другие типы, такие как плоскоклеточный, мелкоклеточный рак, саркомы и лимфомы

встречаются крайне редко (менее 5% случаев). По морфологическим признакам аденокарциномы желчных путей разделяют 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 метастатических узлов-сателлитов с диссеминацией по желчным протокам. Поражение регионарных лимфатических узлов и периневральная инвазия чаще встречается при опухолях Клацкина и дистальных желчных путей.

4.3. Диагностика

4.3.1. Основные принципы диагностики

Основой диагноза билиарного рака является морфологическое исследование. Биопсия обязательна для подтверждения диагноза при отказе от хирургического вмешательства и планируемой 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 об отказе от ее выполнения должно приниматься на мультидисциплинарном онкологическом консилиуме.

В ходе проведения обследования применяются:

- сбор жалоб и анамнеза;
- врачебный осмотр, определение общего состояния по ECOG, общеклиническое обследование;
- лабораторная диагностика: клинический и биохимический анализы крови, определение онкомаркеров СА19-9, РЭА, АФП (для внутрипеченочного поражения); следует учитывать, что уровень СА19-9 повышается при билиарной обструкции, гепатитах, холелитиазе, муковисцидозе и др. В условиях механической желтухи целесообразно определять уровень СА19-9 после ее купирования;
- МРТ с контрастированием и МРХПГ;

- КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием;
- диагностическая лапароскопия; в связи с высокой частотой перитонеального метастазирования этот метод позволяет отказаться от неоправданной лапаротомии у трети больных, у которых по результатам МРТ/КТ/ПЭТ/КТ процесс представляется резектабельным;
- УЗИ печени обладает высокой чувствительностью в выявлении расширения желчных протоков и определении уровня обструкции;
- Эндо-УЗИ и ЭРХПГ — по показаниям; дополнительно к визуализации патологической зоны позволяют выполнить тонкоигольную биопсию или браш-биопсию для морфологической верификации опухоли; при недостаточной информативности ЭРХПГ возможно выполнение холангиоскопии (для прямой визуализации желчного протока) и биопсии. В тех случаях, когда опухолевое поражение недоступно эндоскопически, рекомендуется выполнение ЧЧХГ;
- ПЭТ/КТ — по показаниям; позволяет идентифицировать относительно небольшие (до 1 см) узловые формы холангиокарцином. При этом ПЭТ/КТ обладает низкой чувствительностью для диагностики склерозирующих/инфильтративных форм опухолей желчных протоков. ПЭТ/КТ, не улучшая стадирование по распространенности первичной опухоли (T), примерно у четверти пациентов позволяет изменить стадию заболевания за счет выявления отдаленных метастазов и избежать таким образом неоправданной хирургии. Не является адекватной заменой диагностической лапароскопии.

4.3.2. Особенности диагностики внепеченочных холангиокарцином

Диагностический поиск при подозрении 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. Внутривнутрипеченочную холангиокарциному следует исключать у пациентов с изолированными образованиями печени, выявленными при инструментальных методах при нормальном уровне АФП, РЭА и СА19-9 (прил. 6). Поскольку к факторам риска развития внутривнутрипеченочной холангиокарциномы, помимо вирусных гепатитов В и С и первичного склерозирующего холангита, относится цирроз печени, образования, выявленные на фоне цирроза печени, следует дифференцировать между ГЦР, холангиокарциномой и кГХК.

При КТ (МРТ) характерными признаками внутривнутрипеченочной холангиокарциномы являются периферическое кольцевидное усиление опухоли в артериальную и венозную фазы с последующим центрипетальным усилением к отсроченной фазе исследования.

В ряде случаев могут встречаться включения кальцинации и втяжение капсулы печени, смежной с опухолью.

4.3.3. 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).

4.3.4. Особенности диагностики гепатохолангиокарциномы

Гепатохолангиокарцинома (кГХК) — редкий вариант ПРП (2–5%), который характеризуется наличием в одной опухоли печени двух морфологических структур — ГЦР и внутриспеченочной холангиокарциномы. Факторы риска — хронические вирусные гепатиты, употребление алкоголя и цирроз. Спектр молекулярных проонкогенных нарушений включает в себя генетические нарушения, наблюдаемые при ГЦР (мутации *CTNNB1*, *TP53*, промоторной зоны *TERT*, *AXIN1*, *KMT2D*, *ARID1A*) и холангиокарциномы (мутации *PBRM1*, *BAP1*, *KRAS*, *IDH1* и мутации/транслокации *FGFR2*) с высокой внутриопухолевой гетерогенностью.

Диагноз основан на гистологическом исследовании биоптата, ИГХ исследование не обязательно, но может быть полезным для более детальной характеристики ПРП (HerPar1, AFP и glypican 3); маркеры холангиоцитов (CK19, CK7) и «стволовые» маркеры (ErCAM, CK19, CD133). Чувствительность биопсии при кГХК на дооперационном этапе составляет 48% при 100% специфичности.

Иногда отмечаемое несовпадение между рентгенологической картиной и профилем экспрессии опухолевых маркеров (рентгенологические признаки ГЦР при повышении уровня СА19-9 или гиповаскулярные на изображении внутриспеченочные узлы, которые могут быть расценены как внутриспеченочная холангиокарцинома) при высоком уровне АФП могут натолкнуть на мысль о кГХК. Сывороточные биомаркеры сами

по себе не могут рассматриваться как подтверждение диагноза кГХК: повышение уровня СА19-9 и АФП в плазме крови отмечается только в 45% случаев при ограниченной специфичности.

Гистологическое исследование остается стандартом диагностики кГХК, но радиологическое исследование может быть существенным подспорьем. Классические признаки ГЦР (контрастирование в артериальную фазу и последующее «вымывание») выявляются при кГХК далеко не всегда. При использовании LI-RADS частота ошибочного диагноза ГЦР там, где позднее подтверждался диагноз кГХК, составляет от 26 до 54% случаев. Сочетание радиологических признаков ГЦР и холангиокарциномы (радиологические признаки внутривнутрипеченочной холангиокарциномы с инвазией в систему воротной вены или выявление ГЦР с расширением внутривнутрипеченочных желчных протоков или увеличенных лимфоузлов) может помочь в диагностике.

4.4. Лечение рака желчевыводящей системы

4.4.1. Резектабельный рак билиарного тракта

4.4.1.1. Хирургическое лечение

Операция остается единственным методом, способным излечить пациента с резектабельной опухолью билиарного тракта. Цель хирургического лечения — достижение R0-резекции, что ассоциируется с наилучшей выживаемостью. Поражение регионарных лимфатических узлов является важнейшим фактором неблагоприятного прогноза. 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%.

ОТП не рекомендуется в лечении локализованных форм внутривнутрипеченочной холангиокарциномы и ее подтипа — кГХК. Однако ее выполнение может обсуждаться для тщательно отобранных пациентов с ранней стадией рака внепеченочных желчных протоков, возникшего на фоне первичного склерозирующего холангита, или пациентов с небольшим (менее 3 см) нерезектабельным первичным очагом в области ворот печени, у которых проведено тщательное стадирование и неоадьювантная ХТ, в ходе которой не произошло прогрессирования или отмечен переход опухоли в резектабельное состояние.

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.

При опухоли Клацкина хирургические подходы определяются на основании стадирования по Bismuth–Corlette (прил. 7) и предполагают выполнение различных уровней

резекции печени. Основными прогностическими факторами являются край резекции, наличие лимфоваскулярной инвазии и метастазов в лимфатических узлах.

При внепеченочной холангиокарциноме, 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 54–62%, при пораженных лимфатических узлах — около 20%. При внутри- и внепеченочной холангиокарциноме повышенный уровень СА19-9 связан с неблагоприятным прогнозом.

4.4.1.2. Адьювантная терапия

На основании единственного положительного исследования III фазы всем пациентам при отсутствии противопоказаний к ХТ рекомендовано назначение в адьювантном режиме капецитабина (6 мес.), применение которого улучшает показатели выживаемости для всех групп больных (табл. 3). Тактика лечения пациентов с положительными краями резекции (R1/R2) определяется индивидуально. Возможными опциями являются выполнение ре-резекции, системная ХТ капецитабином и/или ХЛТ с фторпиримидинами. Для пациентов с запланированной ХЛТ в сочетании с адьювантной ХТ оптимальная последовательность данных методик точно не определена. Предпочтительным является начало лечения с системной ХТ (капецитабин) в течение 4 мес. с последующей ХЛТ, что позволяет избежать напрасной ЛТ у пациентов с ранним отдаленным метастазированием.

4.4.2. Местнораспространенный нерезектабельный рак билиарного тракта

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 опухоль-ассоциированных симптомов и улучшение качества жизни. Предоперационная ХТ, в том числе молекулярно-направленная, может быть оправдана в отдельных случаях для попытки перевода процесса из нерезектабельного состояния в резектабельное. В подобном случае через 4–6 мес. 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 операбельный невысока.

В лечении местнораспространенной внутривенечной холангиокарциномы при исходной нерезектабельности после завершения минимум 4 мес. системной ХТ (гемцитабин+цисплатин/оксалиплатин или гемцитабин+капецитабин, молекулярно-направленная терапия) (табл. 3) при отсутствии системного прогрессирования может проводиться ЛТ (конформная или стереотаксическая) одновременно с фторпиримидинами.

Таблица 3. Рекомендуемые режимы лекарственной терапии билиарного рака.

Название режима	Схема лечения
GemCis+дурвалумаб ¹	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+дурвалумаб 1500 мг/в в 1-й день каждые 3 недели до 8 циклов терапии, далее — дурвалумаб 1500 мг/в каждые 4 недели до прогрессирования или неприемлемой токсичности
GemCis+наб-паклитаксел	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+наб-паклитаксел 125 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 недели до 8 циклов терапии, неприемлемой токсичности или до прогрессирования
5-фторурацил+кальция фолинат	кальция фолинат 400 мг/м ² в/в в течение 2 ч с последующим болюсом 5-фторурацила 400 мг/м ² и 46-часовой инфузией 5-фторурацила 2400 мг/м ² (1200 мг/м ² в сутки) в/в каждые 2 недели
капецитабин	капецитабин по 1250 мг/м ² ×два раза в день внутрь в 1–14-й дни каждые 3 недели
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 3 недели
гемцитабин	гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й и 15-й дни каждые 4 недели
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 день каждые 3 недели
GemCap	гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни+капецитабин по 625 мг/м ² ×внутрь два раза в день в 1–14-й дни каждые 3 недели
CapOx	капецитабин по 1000 мг/м ² ×два раза в день внутрь в 1–14-й дни+оксалиплатин 130 мг/м ² в/в 2-часовая инфузия в 1-й день каждые недели
FOLFOX	оксалиплатин 85 мг/м ² в/в 2-часовая инфузия в 1-й день+кальция фолинат 400 мг/м ² в/в в течение 2 часов параллельно с оксалиплатином с последующим болюсом 5-фторурацила 400 мг/м ² и 46-часовой инфузией 5-фторурацила 2400 мг/м ² (1200 мг/м ² в сутки) в/в каждые 2 недели
FOLFIRI	иринотекан 180 мг/м ² в/в 90-минутная инфузия в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м ² в/в в течение 2 ч параллельно с иринотеканом с последующим болюсом 5-фторурацила 400 мг/м ² и 46-часовой инфузией 5-фторурацила 2400 мг/м ² (1200 мг/м ² в сутки) в/в каждые 2 недели
пембролизумаб (только для MSI-H/dMMR опухолей)	пембролизумаб 200 мг в/в 30-минутная инфузия каждые 3 недели или 400 мг в/в капельно каждые 6 недель
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 или дабрафениб 150 мг внутрь×2 раза в сутки ежедневно+траметиниб 2 мг внутрь×1 раз в сутки ежедневно длительно
регорafenиб	регорafenиб 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 1-й день 1-го цикла, затем — 6 мг/кг в/в каждые 3 недели, пертузумаб 840 мг в/в (нагрузочная доза) в 1-й день 1-го цикла, затем — 420 мг в/в каждые 3 недели

Название режима	Схема лечения
эрдафитиниб ¹ (только при транслокациях <i>FGFR1-4</i>)	Начальная доза — 8 мг/сут ежедневно. Титровать по переносимости каждые 2–4 недели
<i>NTRK</i> -ингибиторы ² (только при <i>NTRK</i> -транс-локациях)	ларотректиниб ¹ 100 мг внутрь 2 раза в сутки ежедневно энтректиниб 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.

Таблица 4. Частота таргетируемых онкогенных изменений при билиарном раке.

Признак	Внутрипеченочная холангиокарцинома (%)	Внепеченочная холангиокарцинома (%)	Желчный пузырь (%)
Мутация <i>BRAF V600E</i>	5	3	1
Амплификация <i>HER2</i>	3–4	11	16–20
<i>MSI-H/dMMR</i>	1–10	1–5	1–5
Транслокации <i>NTRK</i>	<1	<1	<1
Транслокации <i>FGFR2</i>	10	1	<1

Паллиативный эффект также может достигаться при трансартериальной химио-/радио- эмболизации ограниченной опухоли, радиочастотной или микроволновой абляции, однако преимущества данных методик перед ХЛТ не доказаны. Контроль заболевания (частичный эффект+стабилизация) при ТАХЭ кГХК в ретроспективном исследования у 50 пациентов составил 70 % и отмечался в основном у пациентов с гипervasкулярным компонентом, медиана продолжительности жизни — 12,3 мес. В небольшом исследовании комбинации радиоэмболизации и ХТ показана возможность (22%) перевода неоперабельной кГХК в операбельное состояние.

При внепеченочном билиарном раке возможно проведение системной ХТ (гемцитабин+цисплатин/оксалиплатин или гемцитабин+капецитабин, молекулярно-направленная терапия) (табл. 3) с последующей 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.

4.4.3. Метастатический рак билиарного тракта

4.4.3.1. Общие принципы

Пациентам с неоперабельным или метастатическим процессом, осложненным механической желтухой, необходимо обеспечить желчеотток, что улучшает качество жизни 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, что предполагает своевременную коррекцию положений дренажей, их регулярную замену, рестентирования.

Объективное состояние пациента, как правило, является определяющим при решении вопроса о возможности и целесообразности лекарственной терапии. Ухудшение объективного состояния до ECOG > 2 баллов является противопоказанием к специальному лечению; при этом основным методом становится паллиативный.

Гипербилирубинемия > 2 ВГН, повышение уровня трансаминаз более чем в 5–8 раз ВГН, признаки стойкого нарушения белково-синтетической функции печени (альбумин плазмы < 28 г/л, гипокоагуляция) как следствие нарушения печеночной функции, острый холангит являются только относительными противопоказаниями к ХТ. Однако при невозможности их коррекции и контроля нарушений или обострении сопутствующей патологии противопоказание к ХТ становится абсолютным.

При гипербилирубинемии (не более 3 значений ВГН) предпочтительнее применение схем без гемцитабина, например, 5-фторурацил+кальция фолиат в монорежиме или в сочетании с оксалиплатином. В случаях заболевания на фоне цирроза проведение ХТ сопряжено со значимым увеличением риска развития тяжелых осложнений.

4.4.3.2. Системная лекарственная терапия первой линии

Комбинация гемцитабина с цисплатином является стандартной схемой лечения 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. 3). 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 локальной терапии (хирургическое лечение или стентирование).

В рандомизированном исследовании III фазы TOPAZ-1 добавление анти-PD-L1 МКА дурвалумаба к комбинации гемцитабина с цисплатином позволило повысить медиану продолжительности жизни с 11,5 до 12,8 мес. (ОР 0,80; 95% ДИ 0,66–0,97) и медиану ВБП с 5,7 до 7,2 мес. (ОР 0,75; 95% ДИ 0,63–0,89) без клинически значимого усугубления токсичности. Данный вариант лечения можно рассматривать в качестве альтер-

нативы стандартной первой линии терапии, при этом следует учитывать доступность дурвалумаба.

Лекарственное лечение КГХК проводится по принципам лечения билиарного рака — режимы с гемцитабином, фторпиримидинами и препаратами платины. Эффективность сорафениба в небольших исследованиях была ниже, чем ХТ. Нет данных по эффективности иммунотерапии, ингибиторов ангиогенеза и других ингибиторов протеаз, используемых при ГЦР.

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 гемцитабина и оксалиплатина (табл. 3).

Комбинация гемцитабина и капецитабина является эффективной и хорошо переносимой, о чем свидетельствует ряд исследований II фазы.

Монотерапия капецитабином, рекомендованная для лечения ослабленных пациентов, менее эффективна при холангиокарциноме, чем при раке желчного пузыря.

В небольшом исследовании (60 пациентов) тройной комбинации гемцитабин+цисплатин+нанодисперсный паклитаксел, стабилизированный альбумином (наб-паклитаксел) в первой линии лечения местно-распространенного и метастатического билиарного рака получены хорошие результаты: медианы ВБП и продолжительности жизни составили 11,8 мес. и 19,2 мес. соответственно. Тройная комбинация улучшила отдаленные результаты по сравнению с историческими данными, необходимо проведение рандомизированного исследования для подтверждения результатов. Уже сейчас данный режим ХТ присутствует как возможный вариант лечения первой линии в рекомендациях NCCN.

Оптимальная продолжительность первой линии терапии составляет 6 циклов с возможностью пролонгации лечения (при достижении и нарастании объективного ответа) либо до прогрессирования заболевания или развития выраженной клинически значимой токсичности.

В настоящее время в первой линии лечения билиарного рака молекулярно-направленная терапия не проводится.

4.4.3.3. Лекарственная терапия второй и последующих линий лечения

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.

4.4.3.3.1. ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ 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 5-фторурацилом и фолином

кальция (табл. 3), что обеспечивает статистически значимое увеличение выживаемости в сравнении с плацебо.

В качестве терапии второй линии могут применяться также фторпиримидины в моно-режиме, комбинация оксалиплатина с капецитабином или иринотекана с 5-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 без прогрессирования (более 6 мес.) после эффективной первой линии лечения возможно повторное использование гемцитабина с препаратом платины.

4.4.3.3.2. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ КАК МИШЕНИ ДЛЯ МОЛЕКУЛЯРНО-НАПРАВЛЕННОЙ ТЕРАПИИ

Опухоли билиарного тракта нередко имеют молекулярно-генетические изменения, являющиеся потенциальными мишенями для специфических ингибиторов, многие из которых в настоящее время доступны (табл. 3, 4; разд. 4.4.3). Выявленное потенциально таргетируемое молекулярное нарушение опухоли не гарантирует получения пользы от лечения, направленного на данный механизм.

Использование полногеномного секвенирования позволило выявить целый ряд мутаций, встречающихся с той или иной частотой, у пациентов с холангиокарциномой и раком желчного пузыря. Внешние факторы, такие как паразитарные инфекции печени или вирусный гепатит, способствуют индукции провоспалительных сигналов эпителиальными клетками и другим клеточным микроокружением, вследствие чего активно высвобождаются факторы роста и цитокины, например, ИЛ-6 и TGF β , способствующие чрезмерной пролиферации холангиоцитов. Эти эффекты, наряду с накоплением генетических и эпигенетических изменений в онкогенах и генах-супрессорах опухоли, приводят к злокачественной трансформации и дерегуляции ключевых сигнальных путей, таких как *EGFR*, *ERBB2*, *HGF/MET*, *VEGFR*. Среди наиболее значимых мутаций выделяются мутация в генах *IDH1/2* мутация *FGFR2*, а также мутации в генах, вовлеченных в ремоделирование хроматина, таких как *ARID1A*, *PBRM1* и *BRCA*-ассоциированный белок 1 (*BAP1*), которые чаще обнаруживаются при внутривисцеральной холангиокарциноме. Считается, что наличие дикого типа *KRAS* совместно с *IDH1/2* мутацией может ассоциироваться с более высокой медианой продолжительности жизни: 28,22 мес. по сравнению с 11,56 мес. для немутантного генотипа ($p=0,025$). В свою очередь, для внепеченочных опухолей более характерны мутации *PIK3CA* и *BRAF*, что также может являться важной мишенью в лечении химиорефрактерной опухоли. Для рака желчного пузыря характерно выявление гиперэкспрессии *HER2*. Также известно, что раковые клетки с *BRCA*-мутациями имеют нарушения в процессе гомологичной рекомбинации ДНК, а этот механизм является важной терапевтической мишенью для PARP-ингибиторов, причем *BRCA1* и *BRCA2* — не единственные гены, участвующие в механизме репарации HRD: *RAD51C*, *RAD51D*, а также гены *ATM*, *CHEK1*, *CHEK2* и *CDK12* также ответственны за ингибирование этого процесса. В исследовании молекулярного профиля 17566 солидных опухолей мутации генов *dMMR* были выявлены в 28,9% случаев среди опухолей билиарного тракта, что делает

PARP-ингибиторы перспективной, но пока не валидированной опцией лечения данной группы заболеваний.

Эффективность молекулярно-направленной терапии в первой линии не изучена, ее можно рекомендовать 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.

При выявлении в опухоли мутации гена *BRAF V600E* можно рассчитывать на эффективность комбинации ингибиторов киназ *BRAF* и *MEK*, выявление высокой мутационной нагрузки (>10 мутаций на мегабазу пар оснований), *MSI-H* или *dMMR* ассоциируется с высокой эффективностью иммунотерапии (пембролизумаб). В лечении билиарного рака с амплификацией/гиперэкспрессией *HER2* могут использоваться анти-*HER2* препараты. Недавно зарегистрированный в РФ ларотректиниб обладает высокой эффективностью при опухолях, несущих транслокации *NTRK* (табл. 3).

В РФ в клинической практике пока недоступна таргетная терапия относительно часто встречаемых при внутриспеченочной холангиокарциноме мутации *IDH1/2*, транслокаций *FGFR* (до 10% случаев), *RET* (1–2%)

Рекомендуемый алгоритм лечения билиарного рака в зависимости от степени распространенности представлен в прил. 8.

5. СОСУДИСТЫЕ И ПЕРИВАСКУЛЯРНЫЕ ОПУХОЛИ ПЕЧЕНИ

C22.3 Ангиосаркома печени

C22.4 Другие саркомы печени

Патоморфологические характеристики сосудистых и периваскулярных опухолей печени приведены в прил. 3.

Эпителиоидная гемангиоэндотелиома (ЭГ) печени в общей популяции встречается крайне редко: около 1 случая на 1000000 человек. Это заболевание относится к высокодифференцированным ангиосаркомам, развивающимся из клеток эндотелия. Течение заболевания определяется злокачественным потенциалом опухоли; чаще в печени встречаются случаи местнодеструктивного и/или инфильтративного роста с вовлечением/сдавлением окружающих структур, реже — с внепеченочными метастазами. Заболевание чаще выявляется у 30–40-летних пациентов.

При КТ (МРТ) опухоль чаще всего представляется в виде множественных отдельно расположенных узлов преимущественно под капсулой печени, неправильной треугольной формы или очагов округлой формы с симптомом «мишени».

В опухоли экспрессируются эндотелиальные маркеры, такие как CD31, CD34 и фактор VIII. Ядерная экспрессия *CAMTA1* отмечается в 85–90% случаев ЭГ печени как подтверждение транслокации *WWTR1-CAMTA1*, реже выявляется транслокация *YAP1-TFE3* (10%).

Резекция печени — основной вариант радикального лечения ЭГ печени. Вероятность рецидива заболевания составляет около 30–40%. Однако у большинства пациентов радикальная резекция невозможна в связи с мультифокальным поражением. Следует отметить, что при нерезектабельной опухоли отмечены хорошие результаты трансплантации печени; по данным ретроспективного анализа 149 случаев трансплантации печени при ЭГ печени медиана продолжительности жизни составила 7,6 лет (European Liver Transplant Registry). Ряд экспертов даже при выявлении нескольких внепеченочных очагов при благоприятном течении заболевания рассматривают трансплантацию печени как возможную лечебную опцию. Эксперты ESMO (2021 г.) считают внепеченочные проявления заболевания и случаи разрыва капсулы опухоли главными противопоказаниями к трансплантации.

В литературе описаны единичные попытки лечения ЭГ печени с помощью ТАХЭ без очевидных выводов о потенциальной эффективности.

В ряде случаев мультифокальная ЭГ печени протекает бессимптомно и диагностируется случайно, и даже при мультиорганном поражении длительно медленно прогрессирует. В литературе есть указания на эпизодическую эффективность при использовании цитостатиков, например, паклитаксела, блокаторов ангиогенеза, таких как бевацизумаб, или мультикиназных ингибиторов (сорафениб, сунитиниб, пазопаниб, ленватиниб). В небольшой группе пациентов (n=15) изучалась эффективность сорафениба: зарегистрированы 2 объективных эффекта при медиане ВБП, равной 6 мес.. Эффективность сиролимуса в группе из 6 пациентов составила 50%, однако в большей исследуемой ретроспективно группе (n=38) эффективность сиролимуса составила всего 11% при медиане ВБП 13 мес.

В отсутствие лечебных опций с доказанной эффективностью при индолентном течении ЭГ печени возможно динамическое наблюдение либо назначение пропранолола — неселективного β-блокатора в дозе 40–60 мг по 2–3 раза/сут. Препарат может ингибировать неоангиогенез, вызывает апоптоз клеток эндотелия капилляров и зарегистрирован EMEA в 2014 г. для лечения инфантильных гемангиом; первые исследования показывают дозозависимый эффект. Пропранолол активно изучается в клинических исследованиях при редких заболеваниях сосудов (наследственная геморрагическая телеангиоэктазия, болезнь von Hippel–Lindau, церебральная кавернозная мальформация, саркомы мягких тканей и др.). Начаты исследования его эффективности при ЭГ печени (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03633747).

6. СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ФОНОВОЙ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ

6.1. Противовирусная терапия

Независимо от выраженности цитолитического синдрома для улучшения выживаемости пациентам с ГЦР настоятельно рекомендуется противовирусная терапия сопутствующего хронического гепатита В (ДНК HBV > 2 × 10² 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. При (ре-)активизации хронического вирусного гепатита С (цитолитический синдром с кратным увеличением уровней АСТ/АЛТ и повышением уровня билирубина) после радикального лечения, после ТАХЭ или на фоне системной терапии возможно одновременное проведение курса лечения хронического вирусного гепатита В 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 не эффективно.

6.2. Особенности лечения больных ПРП и желчевыводящих путей 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 ПРП может возрастет клиническая значимость сопутствующего цирроза печени из-за усугубления портальной гипертензии и выраженности симптомов, ассоциированных с ней, декомпенсации функции органа. Декомпенсация цирроза печени конкурентно влияет на общую выживаемость больных ПРП, ухудшает переносимость лекарственного лечения вплоть до необходимости полной отмены. Рекомендуется регулярное, не реже 1 раза в мес., тщательное мониторирование функции печени, проведение активной профилактики и своевременное лечение осложнений цирроза печени. При декомпенсированном циррозе — класс CPS 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 ПРП: при отсутствии убедительных признаков прогрессии опухоли необходимо активное лечение осложнений цирроза под наблюдением гастроэнтерологов/гепатологов.

При нарастании проявлений печеночной недостаточности (CPS $\geq +2$ балла от исходного) противоопухолевое лечение следует приостановить на 10–15 дней, провести активную терапию осложнений цирроза под наблюдением гастроэнтеролога. При положительной динамике лечение может быть возобновлено с редукцией дозы активного препарата.

При стойком ухудшении функции печени (CPS ≥ 8 баллов, развитие осложнений цирроза — нарастание энцефалопатии, асцит-перитонита, гипокоагуляции, гепаторенального синдрома, при признаках желудочно-кишечного кровотечения) противоопухолевое лечение завершается до клинически значимого улучшения состояния больного со срочной консультацией гастроэнтеролога. Оценка показаний к возобновлению терапии

ГЦР обсуждается с гастроэнтерологом/гепатологом только при условии возможности профилактики рецидива печеночной недостаточности.

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 6–9 мес. и чаще у пациентов с желудочно-кишечным кровотечением в анамнезе — эндоскопический контроль состояния вен пищевода/желудка у пациентов с известным диагнозом цирроза печени или тромбозом ствола воротной вены, получающим 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 рекомендуется заместительная курсовая терапия 20% раствором альбумина (100–200 мл/день, № 5–8) до целевого уровня 35–38 г/л. Цирротический асцит хорошо контролируется адекватной диуретической терапией (например, спиронолактон до 400 мг/сут., фуросемид/торасемид, комбинации препаратов под контролем электролитов крови).

При циррозе печени НПВС используются строго по показаниям в минимально необходимой дозе короткими курсами и с крайней осторожностью.

Больным с декомпенсированной функцией печени (CPS B/C > 8 баллов) проводится симптоматическая терапия осложнений цирроза и опухолевого процесса. Однако при выявлении раннего ГЦР (BCLC O/A согласно «миланским критериям») оправдана консультация трансплантолога.

6.3. 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 внутрпеченочных протоков; наружно-внутреннее дренирование предпочтительно) либо, при высоком риске развития тяжелых осложнений, эндоскопическая транспилюлярная установка съёмного пластикового стента.

Имплантация саморасширяющихся металлических стентов в область опухолевой стриктуры оправдана, когда нет сомнений в диагнозе, отсутствуют перспективы про-

тивноопухолевого 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.

7. НАБЛЮДЕНИЕ

Целью активного наблюдения является выявление раннего местного прогрессирования, предполагающего 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 мультифазным 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.

8. ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1. Морфологическая классификация первичных опухолей печени, желчевыводящих протоков и желчного пузыря (ВОЗ, 2019 г.)

Опухоли печени и внутрипеченочных желчных протоков Доброкачественные гепатоцеллюлярные опухоли

8170/0 Гепатоцеллюлярная аденома

Злокачественные гепатоцеллюлярные опухоли и предопухолевые процессы

8170/3 Гепатоцеллюлярный рак

8171/3 Гепатоцеллюлярный рак, фиброламеллярный

8172/3 Гепатоцеллюлярный рак, скirroзный

8174/3 Гепатоцеллюлярный рак, светлоклеточный

Доброкачественные билиарные опухоли и предопухолевые процессы

8160/0 Аденома желчных протоков (билиарная аденома)

9013/0 Аденофиброма БДУ

8148/0 Билиарная интраэпителиальная неоплазия *low grade*

8148/2 Билиарная интраэпителиальная неоплазия *high grade*

8503/0 Внутрипротоковая папиллярная опухоль с интраэпителиальной неоплазией *low grade*

8503/2 Внутрипротоковая папиллярная опухоль с интраэпителиальной неоплазией *high grade*

- 8503/3 Внутрипротоковая папиллярная опухоль в сочетании с инвазивной карциномой
- 8470/0 Муцинозная кистозная опухоль с интраэпителиальной неоплазией *low grade*
- 8470/2 Муцинозная кистозная опухоль с интраэпителиальной неоплазией *high grade*
- 8470/3 Муцинозная кистозная опухоль в сочетании с инвазивной карциномой

Злокачественные билиарные опухоли

- 8160/3 Холангиокарцинома
- Крупнопроводковая внутripеченочная холангиокарцинома
- Мелкопроводковая внутripеченочная холангиокарцинома
- 8020/3 Рак недифференцированный БДУ
- 8180/3 Комбинированный гепатоцеллюлярный рак и холангиокарцинома
- 8240/3 Нейроэндокринная опухоль БДУ
- 8240/3 Нейроэндокринная опухоль grade 1
- 8249/3 Нейроэндокринная опухоль grade 2
- 8249/3 Нейроэндокринная опухоль grade 3
- 8246/3 Нейроэндокринный рак БДУ
- 8013/3 Крупноклеточный нейроэндокринный рак
- 8041/3 Мелкоклеточный нейроэндокринный рак
- 8154/3 Смешанная нейроэндокринная/не нейроэндокринная опухоль (MiNEN)

Опухоли внепеченочных желчных протоков

- 8160/3 Холангиокарцинома
- 8070/3 Плоскоклеточный рак БДУ
- 8560/3 Железисто-плоскоклеточный рак
- 8020/3 Недифференцированный рак БДУ

Опухоли желчного пузыря

- 8140/3 Аденокарцинома БДУ
- 8070/3 Плоскоклеточный рак БДУ
- 8020/3 Карцинома недифференцированная БДУ

Приложение 2. Патоморфологические характеристики основных видов опухолей печени и желчевыводящей системы (ВОЗ, 2019 г.)

Доброкачественные гепатоцеллюлярные опухоли

Гепатоцеллюлярная аденома (ГЦА) 8170/0

Подтипы:

- *HNFI*-инактивированная
- воспалительная аденома
- β -катенин-активированная аденома
- β -катенин-активированная воспалительная аденома.

Около 85% ГЦА возникают у женщин детородного возраста, основным фактором риска является прием оральных контрацептивов у женщин и прием анаболических стероидов у мужчин. К факторам риска относятся также гликогенозы 1 и 2 типов, галактоземия, тирозинемия, семейный полипоз кишки, синдром поликистозных яичников, β -талассемия. Описаны случаи возникновения ГЦА при алкогольном циррозе и/или метаболическом синдроме.

Макроскопически ГЦА обычно представляют собой опухоли мягкие, без отчетливых границ новообразования, не имеющие фиброзной капсулы. Возможны вторичные изменения в виде некрозов, кровоизлияний, фиброза. Размер новообразования может достигать 20 см в диаметре.

Микроскопически опухоль построена из гепатоцитов без признаков атипии, толщиной не более 1–2 клеток, с большим количеством сосудов.

Каждому подтипу ГЦА соответствуют свои молекулярно-генетические характеристики.

К подтипам с низким уровнем риска развития гепатоцеллюлярного рака относят *HNFI*¹-инактивированную (30–35%) и воспалительную (35–40%) аденомы. Эти подтипы более характерны для женщин. Гистологически они отличаются между собой: для *HNFI*-инактивированной ГЦА характерны диффузный стеатоз, наличие светлых клеток и клеток с баллонной дистрофией, ИГХ характеристики отличаются отсутствием экспрессии глутамин синтетазы и печеночной формы белка, связывающего жирные кислоты (LFABP), в то время как в воспалительной ГЦА обнаруживаются изменения в виде дилатации синусоидов, наблюдаются лимфоидная воспалительная инфильтрация, утолщенные артериальные сосуды, дуктулярная реакция и наличие псевдопортальных трактов, ИГХ картина характеризуется наличием диффузной экспрессии С-реактивного белка и амилоида А при отсутствии или фокальной экспрессии глутамин синтетазы.

К подтипам с высоким риском развития гепатоцеллюлярного рака относят β -катенин-активированную аденому (10%) и β -катенин-активированную воспалительную аденому (10–15%), развивающиеся как у женщин, так и у мужчин (чаще, чем при других подтипах).

Для данных подтипов характерна цитологическая атипия клеток опухоли с наличием псевдожелезистых структур и очаговым исчезновением ретикулинового каркаса опухоли.

Для этих подтипов патогномичным является диффузная либо очаговая ядерная экспрессия бета-катенина и гиперэкспрессия глутамин синтетазы (в зависимости от наличия мутации в 3 или 3545 экзонах) при отсутствии экспрессии этих маркеров в случаях

¹ Ядерный фактор гепатоцитов (*Hepatocyte nuclear factor*)

с мутациями в 7/8 экзонах. Гистологически β -катенин-активированная воспалительная аденома имеет черты, характерные для соответствующих подтипов ГЦА.

Неклассифицируемая ГЦА (5–10%) не имеет особых гистологических черт и генетических изменений.

Важно отметить, что различные подтипы ГЦА могут возникать у одного и того же пациента.

В предыдущей Международной классификации опухолей печени и внутривенных желчных протоков (Лион, 2010 г.) к доброкачественным эпителиальным гепатоцеллюлярным опухолям также относили и фокальную узловую гиперплазию (ФУГ), в данном издании ФУГ лишь упоминается в тексте, но не имеет кодирующего номера.

Злокачественные гепатоцеллюлярные опухоли

Гепатоцеллюлярный рак 8170/3

Подтипы:

- фиброламеллярный (8171/3)
- скirroзный (8172/3)
- светлоклеточный (8174/3)
- стеатогепатитный, макротрабекулярно-массивный, хромофобный, богатый нейтрофилами, богатый лимфоцитами.

Макроскопически ГЦР варьирует от зеленого до желтого и светло-коричневого цвета в зависимости от содержания жира и желчи, опухоль отграничена от паренхимы печени псевдокапсулой, представленной соединительной тканью с воспалением.

Макроскопически существует 4 основных варианта:

- 1) единственный узел;
- 2) основной (доминирующий) узел с множеством узлов-сателлитов, располагающихся не более чем в 2 см от основного;
- 3) множество мелких узлов (до 100) одного размера и очертаний — диффузный (цирротомиметический);
- 4) множество отдельно располагающихся узлов без отчетливого доминирующего узла.

Микроскопически опухолевые клетки имеют гепатоцеллюлярную дифференцировку, видимую гистологически и подтвержденную ИГХ методом исследования (к таким маркерам можно отнести аргиназу-1, HerPar1, CD10, AFP, PЭА); уровень экспрессии этих маркеров, как правило, зависит от степени дифференцировки опухоли. Отсутствие портальных трактов, снижение и/или отсутствие ретикулинового каркаса опухоли, повышенное количество артериол — основные черты ГЦР. Цитологическая атипия различна, от минимально выраженной до значительной, обращает на себя внимание увеличение числа клеток.

В ГЦР выделяют 4 основных гистологических варианта: трабекулярный, солидный (компактный), псевдожелезистый (ацинарный), макротрабекулярный (состоит из трабекул более 10 клеток толщиной). Более 50% ГЦР содержат комбинацию вариантов.

Макротрабекулярный вариант в настоящее время ассоциирован с неблагоприятным прогнозом.

В 35 % случаев ГЦР представлен особыми подтипами, часть из которых имеют отчетливые клинические, гистологические и молекулярно-генетические особенности с различным прогнозом заболевания.

Все подтипы, за исключением фиброламеллярного варианта, описаны в цирротической печени или печени без цирроза.

К подтипам с более благоприятным прогнозом относят светлоклеточный подтип (3–7 %) с более чем 80 % содержанием светлых клеток в опухоли, содержащих гликоген, а также богатый лимфоцитами подтип (<1 %) с преобладанием лимфоцитов над опухолевыми клетками.

Подтипы, характеризующиеся тем же прогнозом, что и классический ГЦР: 1) стеатогепатитный подтип (5–20 %) с гистологической картиной, напоминающей стеатогепатит; 2) хромофобный подтип (3 %), аналогичный светлоклеточному, но с более выраженной атипией опухолевых клеток; 3) фиброламеллярный (1 %), возникающий у молодых пациентов в нецирротической печени с выраженным внутриопухолевым (ламеллярным) фиброзом с крупными эозинофильными клетками с отчетливыми ядрышками.

К подтипам ГЦР с неблагоприятным прогнозом относят макротрабекулярно-массивный вариант (при наличии трабекул толщиной более чем 10 клеток в 50 % такни опухоли) с частой сосудистой инвазией, а также богатый нейтрофилами подтип (<1 %) с диффузной инфильтрацией большого числа нейтрофилов и возможными очагами опухоли саркоматоидного строения.

К подтипам ГЦР с переменным прогнозом (на данный момент не существует консенсуса по этому подтипу ГЦР) относят скirrosный подтип (4 %) с внутриопухолевым фиброзом, составляющим >50 % опухолевой массы, нередко имитирующий холангиокарциному.

Важная роль в настоящее время отведена так называемым ракам малых размеров (≤ 2 см диаметром), подразделяемым на ранний ГЦР и прогрессирующий ГЦР малых размеров.

Макроскопически ранний рак представляет собой узел без четких границ, не имеющий капсулы, с редкими портальными трактами, очаговой или едва заметной стромальной инвазией и гистологической структурой клеток с минимальными признаками атипии. Прогрессирующий ГЦР малых размеров имеет четкие границы, часто имеет капсулу, характеризуется инфильтративным ростом и в целом напоминает ГЦР большего размера.

Определенную сложность представляет собой дифференциальная диагностика между диспластическими узлами высокой степени злокачественности (диспластический узел *high grade*) и ранним ГЦР особенно на материале диагностических биопсий.

Компонент, называемый «узел в узле», стромальная инвазия, а также панель из глипикана 3, глутамин синтаза и HRP70 (с экспрессией 2 или всех антител) могут разрешить эту диагностическую проблему и указывать на ранний ГЦР.

Степень дифференцировки: ГЦР может быть высокодифференцированным, умеренно-дифференцированным, низкодифференцированным. Стоит отметить, что в пределах одного узла дифференцировка опухоли может быть различной, в этом случае указываются все

степени дифференцировки опухоли с указанием преимущественной. Обычно степень дифференцировки, выставленная на материале диагностической биопсии, коррелирует с операционным материалом (после резекции печени).

Морфологические черты, влияющие на прогноз заболевания:

- 1) степень дифференцировки;
- 2) сосудистая инвазия и наличие внутрипеченочных метастазов;
- 3) стадия опухоли;
- 4) подтип (вариант) опухоли;
- 5) наличие или отсутствие цирроза;
- 6) экспрессия цитокератина 19 (ассоциируется с неблагоприятным прогнозом).

Доброкачественные билиарные опухоли

Внутрипротоковая папиллярная опухоль печени и желчных протоков

Внутрипротоковая папиллярная опухоль печени и желчных протоков относится к предопухолевым новообразованиям, видимым макроскопически, с внутрипротоковым папиллярным или villous типом роста билиарного эпителия. При наличии компонента инвазивной карциномы опухоль относят к внутрипротоковой папиллярной опухоли в сочетании с инвазивной карциномой.

8503/0 Внутрипротоковая папиллярная опухоль с интраэпителиальной неоплазией *low grade*

8503/2 Внутрипротоковая папиллярная опухоль с интраэпителиальной неоплазией *high grade*

8503/3 Внутрипротоковая папиллярная опухоль в сочетании с инвазивной карциномой.

Локализация опухоли варьируется, по некоторым данным, до 80% новообразований располагаются во внутрипеченочных желчных протоках, по другим данным, до 70% опухолей локализируются во внепеченочных желчных протоках.

Согласно данным Japan — Korea Cooperative Study Group, в зависимости от локализации опухоли ее разделяют на два типа — тип 1 и тип 2, различающиеся между собой как гистологически, так и по течению заболевания.

Для внутрипротоковой опухоли типа 1 более характерна локализация во внутрипеченочных желчных протоках с кистозной дилатацией протока, наличием большого количества муцина с преобладанием папиллярных структур над тубулярными с нежной фиброваскулярной стромой выстланными гомогенным, упорядоченным эпителием. Для данного типа (опухоли относят к желудочному или кишечному подтипу в зависимости от типа эпителия) более свойственна тяжелая дисплазия эпителия с очагами легкой дисплазии, инвазивный рост наблюдается в 50% случаев, как правило, минимальный. Опухоли обладают менее агрессивным течением, с хорошим послеоперационным течением.

Опухоли типа 2, напротив, располагаются во внепеченочных желчных протоках, редко содержат муцин, представлены папиллярными структурами с фокусами солид-

ного и крибриформного роста всегда с тяжелой дисплазией эпителия, часто с инвазивным ростом (в 80% случаев), обладают более агрессивным течением по сравнению с опухолями типа 1. Их относят к интестинальному или панкреатобилиарному подтипу в зависимости от типа эпителия.

Надо отметить, что для более половины данных новообразований характерно наличие двух или более типов эпителия, поэтому их стоит разделять в зависимости от типа преобладающего эпителия. Возможно использование ИГХ метода исследования для определения подтипа (так, муцины 5AC и 6 часто экспрессируются в эпителии желудочного типа, а экспрессия муцина 2 более характерна для эпителия кишечного типа, EMA (муцина 1) — для панкреатобилиарного типа).

Злокачественные билиарные опухоли

Внутрипеченочная холангиокарцинома

8160/3 Злокачественная эпителиальная опухоль с билиарной дифференцировкой

Внимание! Термин холангиоцеллюлярный рак не рекомендован для использования

Подтипы:

- крупнопроводковый
- мелкопроводковый.

КРУПНОПРОВОДКОВЫЙ ПОДТИП

Для этого подтипа характерны инфильтративная и перидуктальная инфильтративная форма роста опухоли. Гистологически он аналогичен перихиларной холангиокарциноме с наличием муцин-продуцирующих протоковых и тубулярных структур, выстланных цилиндрическим и/или кубическим эпителием с десмопластической реакцией стромы, опухоль располагается проксимальнее конfluence желчных протоков, с экспрессией муцинов 5AC, 6, S100, TFF1, AGR2 при ИГХ исследовании, *KRAS*-мутацией.

МЕЛКОПРОВОДКОВЫЙ ПОДТИП

Рост опухоли наблюдается на периферии паренхимы печени, характерна инфильтративная форма роста. Гистологически выявляются не продуцирующие муцин мелкие тубулярные структуры с низким цилиндрическим и/или кубическим эпителием с десмопластической реакцией стромы. К характерным ИГХ признакам относят экспрессию CD56, N-cadherin, C-реактивного белка, выявляется *IDH1/2* мутации, слияния *FGFR2*.

Для обоих подтипов опухоли характерна экспрессия муцина 1, цитокератинов 7 и 19.

Степень дифференцировки: холангиокарциномы могут быть высокой, умеренной и низкой степени дифференцировки.

Спектр молекулярно-генетических нарушений: диагноз внутрипеченочной холангиокарциномы возможен при исключении других аденокарцином с признаками билиарной дифференцировки и десмопластической реакцией стромы (в частности, протоковой аденокарциномы поджелудочной железы, аденокарциномы внепеченочных желчных

протоков и желчного пузыря), в иных спорных случаях возможно проведение ИГХ (цитокератины 7, 19, СА19-9) для исключения билиарной дифференцировки опухоли.

Недифференцированная первичная карцинома печени

8020/3 Карцинома недифференцированная БДУ

8180/3 Комбинированный гепатоцеллюлярный рак/холангиокарцинома

Комбинированный гепатоцеллюлярный рак/холангиокарцинома — крайне редко встречающаяся опухоль, составляет 2–5% всех первичных опухолей печени. Данных по заболеваемости недифференцированным раком нет.

Патогенез заболевания не ясен. Отдельные молекулярно-генетические исследования указывают на общее клональное происхождение компонентов опухоли. Отмечается большое разнообразие мутаций в комбинированных раках. В отдельных работах выявлена более тесная связь комбинированного рака с внутripеченочной холангиокарциномой, однако в опухоли присутствуют типичные для ГЦР мутации (например, *CTNNB1*) и мутации, характерные для внутripротоковой холангиокарциномы (*KRAS*, *IDH1*).

Макроскопически опухоль не имеет специфических черт, макроскопическая картина зависит от преобладающего компонента, требуется детальное исследование макропрепарата для установления диагноза.

Микроскопически компоненты опухоли могут быть отграничены друг от друга или «перемешаны» между собой. На настоящий момент не существует достаточных данных о наличии того или иного минимального компонента для установления диагноза комбинированной опухоли. Бифенотипическая дифференцировка новообразования основана в первую очередь на гистологическом строении опухоли с учетом последнего ИГХ исследования. В отдаленных метастазах опухоль может соответствовать как комбинированному раку, так и быть однокомпонентной (гепатоцеллюлярный рак либо холангиокарцинома). Наличие стволовых клеток, как правило, располагающихся в переходной зоне между компонентами опухоли (их выявление возможно с помощью ИГХ исследования с использованием панели антител, включающей CK19, EpCAM, CD56, CD117, CD133), необходимо отмечать в морфологическом заключении. В отдельных комбинированных опухолях выявляется монотонная морфологическая картина, клетки можно отнести как к холангиокарциноме, так и гепатоцеллюлярному раку, ИГХ диагностика способствует установлению двойной природы клеток (одновременная экспрессия гепатоцитарных и холангиоцитарных маркеров, доказывающих промежуточное положение данных новообразований).

Недифференцированная карцинома печени не имеет ни определенной морфологии, ни отчетливой ИГХ картины, отсутствуют черты, присущие гепатоцеллюлярному раку и холангиокарциноме. Прогноз у больных с этими новообразованиями крайне неблагоприятный, особенно при недифференцированной карциноме.

Рак внепеченочных желчных протоков

Рак внепеченочных желчных протоков — первичная злокачественная опухоль, возникающая во внепеченочных желчных протоках. Общепринятым термином является внепеченочная холангиокарцинома.

8160/3 Холангиокарцинома

8070/3 Плоскоклеточный рак БДУ

8560/3 Железисто-плоскоклеточный рак

8020/3 Недифференцированный рак БДУ

Локализация: внепеченочные желчные протоки, общий желчный проток. Перихиларный рак локализуется в общем печеночном, левом и/или правом печеночных протоках — опухоль Клацкина.

Этиология: хроническое воспаление, в частности, первичный склерозирующий холангит, кисты желчных протоков, холелитиаз, эндемичные паразиты, а также диабет 1 типа, хронический панкреатит, подагра.

Патогенез: к основным предопухолевым процессам относят билиарную интраэпителиальную неоплазию и внутрипротоковую папиллярную опухоль желчных протоков.

Спектр молекулярно-генетических нарушений в данных новообразованиях очень широк. Мутация *TP53* отмечается в 50% случаев, в то время как мутация гена *KRAS* - в 20–30% случаев, а амплификация *MDM2* выявляется в 12% перихиларных карцином, а для дистальных холангиокарцином является исключительным явлением. Для внутрипеченочных и внепеченочных холангиокарцином определен целый спектр общих молекулярно-генетических нарушений, а именно генов *TP53*, *KRAS*, *SMAD4*, *ARID1A*, *GNAS*. Специфичными для внепеченочных холангиокарцином являются повреждения генов *PRKACA/PRCACB* fusion, мутации генов *ELF3* и *ARID1B*.

Макроскопически опухоли представлены склерозирующим, узловым и папиллярным типами. Самым распространенным является склерозирующий тип, вызывающий утолщение протока по всей его окружности.

Микроскопически большая часть карцином внепеченочных желчных протоков — аденокарциномы панкреатобилиарного типа. Другие гистологические варианты — аденокарциномы интестинального типа, фовеолярного типа, муцинозные карциномы, перстневидноклеточный рак, светлоклеточный рак, рак пилорических желез, гепатоидная аденокарцинома и инвазивный микропапиллярный рак. К наиболее редким типам аденокарцином относят плоскоклеточный рак, железисто-плоскоклеточный рак, саркоматоидный и недифференцированный раки.

Прогноз: наиболее важным фактором прогноза наряду с резектабельностью является стадия заболевания; после резекции общая 5-летняя выживаемость составляет 20–30%. Более благоприятным прогнозом, как правило, характеризуется папиллярная холангиокарцинома, к микроскопическим факторам неблагоприятного прогноза относят низкую степень дифференцировки, сосудистую и перинеуральную инвазию.

Рак желчного пузыря

Рак желчного пузыря — злокачественная эпителиальная опухоль, развивающаяся в желчном пузыре из билиарного эпителия.

8140/3 Аденокарцинома БДУ

8070/3 Плоскоклеточный рак БДУ

8020/3 Карцинома недифференцированная БДУ

Подтипы:

- аденокарцинома
- интестинальный тип (8144/3)
- светлоклеточная аденокарцинома БДУ (8310/3)
- муцинозная кистозная опухоль в сочетании с инвазивной карциномой (8470/3)
- муцинозная аденокарцинома (8480/3)
- дискогезивная карцинома (8490/3)
- внутрипузырная папиллярная опухоль в сочетании с инвазивной карциномой (8503/3)

Локализация: наиболее частой локализацией опухоли является дно желчного пузыря (60%), на втором месте по частоте локализации стоит тело желчного пузыря (30%), реже опухоль возникает в шейке желчного пузыря (до 10%).

Макроскопическое исследование: большая часть злокачественных новообразований желчного пузыря возникает в области дна. Макроскопические опухоли обычно плохо отграничены, с диффузным типом роста, плотной консистенции, серо-белого цвета. Особенно трудна дифференциальная диагностика с хроническим холециститом как на дооперационном этапе, так и при исследовании операционного материала, с этой целью необходимо более детальное исследование последнего. Экзофитный тип роста рака желчного пузыря более характерен для опухолей, развивающихся на фоне интрапузырных папиллярных опухолей. Для муцинозных опухолей характерна слизистая поверхность, в то время как для саркоматоидных и недифференцированных раков характерен рост новообразования в виде полипа рыхлой консистенции.

Микроскопическое исследование: наиболее часто встречающимся видом опухолей желчного пузыря является аденокарцинома, представленная несколькими вариантами:

- 1) билиарный тип аденокарциномы является самым распространенным типом рака желчного пузыря, по морфологическому строению и течению напоминает протоковую аденокарциному поджелудочной железы; опухоль представлена разделенными между собой тубулярными структурами, выстланными кубическим и/или цилиндрическим эпителием, располагающимися в десмопластической строме с различной степенью клеточности;
- 2) интестинальный тип аденокарциномы — менее часто встречающийся тип рака желчного пузыря, соответствующий по строению аденокарциноме кишечного типа; в первую очередь при данном типе рака необходимо исключить первичную локализацию опухоли в толстой кишке;
- 3) муцинозная аденокарцинома: наличие муцина в раках желчного пузыря встречается в 7% всех случаев, однако критерием для установления муцинозной аденокарциномы

является более чем 50% содержание внеклеточного муцина; данный тип аденокарциномы по строению идентичен аденокарциномам любой другой локализации. Возможны сочетания муцинозной аденокарциномы и перстневидноклеточного рака. Как правило, муцинозные карциномы на момент их обнаружения больше в размерах, отличаются более агрессивным течением, в отличие от гастроинтестинальных муцинозных аденокарцином микросателлитно стабильны.

К реже встречающимся типам рака желчного пузыря относятся дискогезивная карцинома с наличием перстневидных клеток или без них, железисто-плоскоклеточный рак (при наличии плоскоклеточного компонента > 25%), светлоклеточная карцинома, плоскоклеточный рак (отличающийся более агрессивным течением), гепатоидная аденокарцинома, саркоматоидный рак.

Дифференциальный диагноз проводят с аденомиоматозной гиперплазией и синусами Ашоффа–Рокитанского; при раке желчного пузыря, помимо плотно располагающихся более мелких железистых структур, также наблюдается клеточная атипия эпителия желез, а их просвет, как правило, ориентирован параллельно слизистой оболочке.

Молекулярная патология: встречаются опухоли с гиперэкспрессией/амплификацией *HER2*. Иногда выявляется *MSI*.

Прогноз и предиктивные факторы: к наиболее прогностически благоприятным относят рак желчного пузыря с инвазией не далее мышечной оболочки (T2), при этом нужно быть уверенным, что макропрепарат исследован тотально, и инвазия аденокарциномы ограничена мышечной оболочкой. К предикторным факторам прогрессии рака желчного пузыря относят вовлечение в опухолевый процесс синусов Ашоффа–Рокитанского, распространенность муцинозной аденокарциномы, состояние края резекции по пузырному протоку (позитивный либо негативный). Аденокарциномы с инвазией глубже мышечной оболочки обладают агрессивным течением, 5-летняя выживаемость составляет 45–70%.

Сосудистые и периваскулярные опухоли

В предыдущей классификации 2010 г. данный тип опухолей относился к мезенхимальным.

9120/0 Гемангиома NOS — самая часто встречающаяся доброкачественная опухоль печени, которая в большинстве случаев встречается у женщин, что обусловлено влиянием женских половых гормонов эстрогенов. В большинстве случаев гемангиомы — кавернозные, реже — капиллярные или смешанные. Встречаются как одиночные, так и множественные гемангиомы.

Макроскопически гемангиомы имеют губчатое строение и представляют собой хорошо отграниченные образования красного или красно-бурого цвета за счет кавернозного сосудистого компонента. На разрезе крупные гемангиомы почти всегда имеют гетерогенную структуру с участками фиброза, некроза и кистозных изменений. В некоторых гемангиомах кавернозные пространства крупные и широко открытые, в других — узкие и сжатые, в виде каналов.

Микроскопически ткань гемангиомы представляет собой множественные кавернозные сосудистые каналы (различных размеров и формы), стенки которых состоят из фиброзных стромальных перегородок, выстланных одним слоем уплощенных эндотелиальных клеток без признаков цитологической атипии или митотической активности. Могут присутствовать зоны склероза (иногда — весьма обширные), а также тромбированные полости.

9133/3 Эпителиоидная гемангиоэндотелиома — злокачественная эндотелиальная опухоль, состоящая из эпителиоидных клеток в гиалиновой и фиброзной строме с миксоматозом; может возникать в печени, легких, костях и мягких тканях. В печени часто имеет место мультифокальное поражение, у части пациентов отмечается одновременное поражение печени, легких и селезенки.

Макроскопически обычно представлена множественными плотными белесоватыми узлами от очень небольшого размера (едва заметного макроскопически) до узлов диаметром более 10 см.

Микроскопически опухоль состоит из клеток эпителиоидной, звездчатой и веретеновидной формы с мелкими ядрышками, эозинофильной цитоплазмой с внутримитохондрическими включениями. Клетки располагаются одиночно либо образуют тяжи. Характерна инвазия порталных трактов, синусоидов, нередко с очагами некрозов. Митотический индекс в данных новообразованиях варьирующ, могут встречаться редкие митотические фигуры. ИГХ исследование выявляет экспрессию эндотелиальных маркеров — CD31, CD34, D2-40, ERG, в отдельных клетках выявляется экспрессия цитокератинов 8/18.

Прогноз заболевания крайне вариабельный, гистологических черты опухоли не влияют на прогноз заболевания.

Дифференциальный диагноз: инфантильная гемангиома (ранее называлась инфантильная гемангиоэндотелиома) в 90% случаев возникает в раннем возрасте, до 6 мес., редко выявляется у подростков или молодых людей. Инфантильная гемангиома — доброкачественная опухоль, не склонная к малигнизации, однако склонная к быстрому росту, чаще представляет собой солитарные узлы, реже выявляется мультифокальный рост опухоли. Гистологически опухоль представляет собой многочисленные хорошо сформированные эктазированные сосуды среднего калибра с просветом неправильной формы в фиброзной строме. В центральной части опухоли могут быть выражены вторичные изменения (тромбозы, кровоизлияния, некрозы). Эндотелиальные клетки не имеют атипичных черт, однако достаточно часто выявляются митотические фигуры (более 10 в 10 полях зрения), что не влияет на прогноз, отражая лишь склонность опухоли к быстрому росту. Случаи малигнизации крайне редки. Диагноз не требует ИГХ подтверждения, достаточно рутинного гистологического исследования. ИГХ панель (при необходимости) включает следующие маркеры — CD31, CD34, ERG, FLI-1, GLUT-1.

9120/3 Ангиосаркома печени

Макроскопически опухоль с мультицентрическим инфильтративным характером роста, белесовато-серого цвета с кровоизлияниями.

Микроскопически опухоль представлена многочисленными анастомозирующими между собой сосудистыми щелями с ростом опухолевых клеток вдоль синусоидов паренхимы печени, могут присутствовать полости, выстланные папиллярными клетками, эпителиоидные клетки с большим количеством цитоплазмы; ИГХ панель включает основные эндотелиальные маркеры, а также claudin5, ulex europaeus lectin, реакция с цитокератинами негативная.

Приложение 3. Классификация TNM/AJCC (8-й пересмотр, 2017 г)

Гепатоцеллюлярный рак

Первичная опухоль (T)

- 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, одна из которых > 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 прорастающие висцеральную брюшину.

Регионарные лимфоузлы (N)

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.

Отдаленные метастазы (M)

- 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.

Г — 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 5. 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

Внутрипеченочная холангиокарцинома

Первичная опухоль (T)

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 внутрипеченочной 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.

Регионарные лимфатические узлы (N)

Nx — недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов;

N0 — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;

N1 — имеется поражение регионарных лимфатических узлов метастазами.

Отдаленные метастазы (M)

M0 — нет признаков отдаленных метастазов;

M1 — имеются отдаленные метастазы.

К регионарным лимфатическим узлам при внутripеченочной холангиокарциноме левой доли печени относятся лимфоузлы вдоль гепатодуоденальной связки (узлы вдоль общего желчного протока, печеночной артерии, воротной вены и пузырярного протока), лимфатические узлы вдоль печеночно-желудочной связки, а также нижние диафрагмальные узлы (как частный вариант метастазирования).

При опухолях правой доли печени к регионарным относятся лимфатические узлы вдоль гепатодуоденальной связки, а также околodвенадцатиперстные и перипанкреатические лимфатические узлы.

Таблица 6. Группировка по стадиям рака внутripеченочных желчных протоков (AJCC).

Стадия	T	N	M
0	Tis	0	0
IA	1a	0	0
IB	1b	0	0
II	2	0	0
IIIA	3	0	0
IIIB	4	0	0
IV	Любая	Любая	1

Для всех внутripеченочных холангиокарцином отдаленным считается метастазирование в чревные, парааортальные или паракавальные лимфатические узлы. Типичными участками отдаленного распространения являются внутripеченочные очаги (которые классифицируются в категории стадии опухоли T как множественные опухоли), а также поражение брюшины и далее в порядке убывания по частоте встречаемости кости, легкие и плевра.

Рак внепеченочных желчных протоков (в области ворот печени)

Первичная опухоль (T)

- TX — недостаточно данных для оценки первичной опухоли;
- T0 — первичная опухоль не определяется;
- Tis — рак *in situ* (высокая степень дисплазии);
- T1 — опухоль ограничена желчным протоком с расширением до мышечного слоя или волокнистой (фиброзной) ткани;
- T2 — опухоль проникает за стенку желчного протока в окружающую жировую ткань проникает 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; или поражение протоков 2-го порядка с одной стороны с инвазией контралатеральной ветви воротной вены или вовлечением печеночной артерии.

Регионарные лимфатические узлы (N) ворот печени, вдоль пузырного и общего желчного протоков, воротной вены, печеночной артерии, а также задние панкреатодуоденальные лимфоузлы

NX — недостаточно данных для оценки поражения лимфоузлов;

N0 — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;

N1 — 1–3 положительных лимфатических узла, поражение лимфоузлов вдоль пузырного протока, общего желчного протока, печеночной артерии, задних панкреатодуоденальной и/или воротной вены;

N2 — ≥4 положительных лимфатических узла из участков, описанных для N1.

Отдаленные метастазы (M):

M0 — нет отдаленных метастазов;

M1 — есть отдаленные метастазы.

Метастазы в лимфатических узлах, расположенных дистальнее гепатодуоденальной связки, классифицируются как отдаленные метастазы.

Таблица 7. Группировка по стадиям рака внепеченочных желчных протоков (в области ворот печени).

Стадия	T	N	M
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

Рак внепеченочных желчных протоков (дистальные — ниже впадения пузырного протока)

Первичная опухоль (T)

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 глубиной менее 5 мм;
 T2 — опухоль проникает в стенку протока глубиной 5–12 мм;
 T3 — опухоль проникает в стенку протока глубиной более 12 мм;
 T4 — инвазия опухоли в чревный ствол, верхнюю брыжеечную и/или общую печеночную артерию.

Регионарные лимфатические узлы (N) вдоль общего желчного протока, общей печеночной артерии, воротной вены, передние и задние панкреатодуоденальные узлы и лимфатические узлы, расположенные справа и вдоль верхней брыжеечной артерии

NX — недостаточно данных для оценки поражения лимфоузлов;

N0 — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;

N1 — 1–3 положительных лимфатических узла;

N2 — ≥4 положительных лимфатических узла.

Отдаленные метастазы (M)

M0 — нет отдаленных метастазов;

M1 — есть отдаленные метастазы.

Таблица 8. Группировка по стадиям рака внепеченочных желчных протоков (дистальных).

Стадия	T	N	M
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

Рак желчного пузыря

Первичная опухоль (T)

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 прямая инвазия в печень и/или другие соседние органы и структуры (желудок, двенадцатиперстная кишка, 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.

Регионарные лимфатические узлы (N) — лимфатические узлы вдоль гепатодуоденальной связки, а также околодвенадцатиперстные и перипанкреатические лимфатические узлы

- NX — недостаточно данных для оценки поражения лимфоузлов;
- N0 — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;
- N1 — поражение 1–3 регионарных лимфатических узлов;
- N2 — поражение ≥ 4 лимфатических узлов.

Отдаленные метастазы (M):

- M0 — нет отдаленных метастазов;
- M1 — есть отдаленные метастазы.

Таблица 9. 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	T2в	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

Приложение 4.

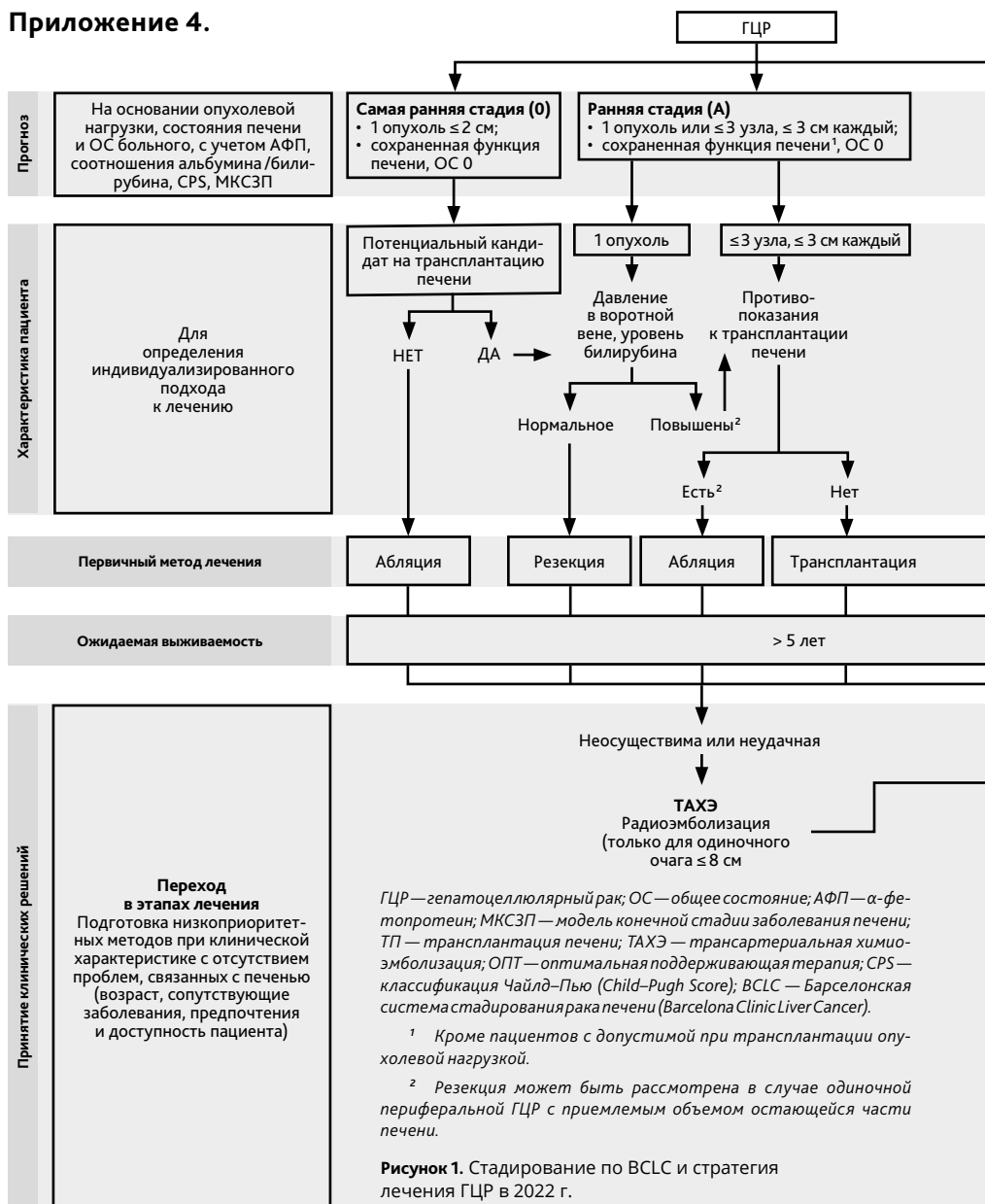
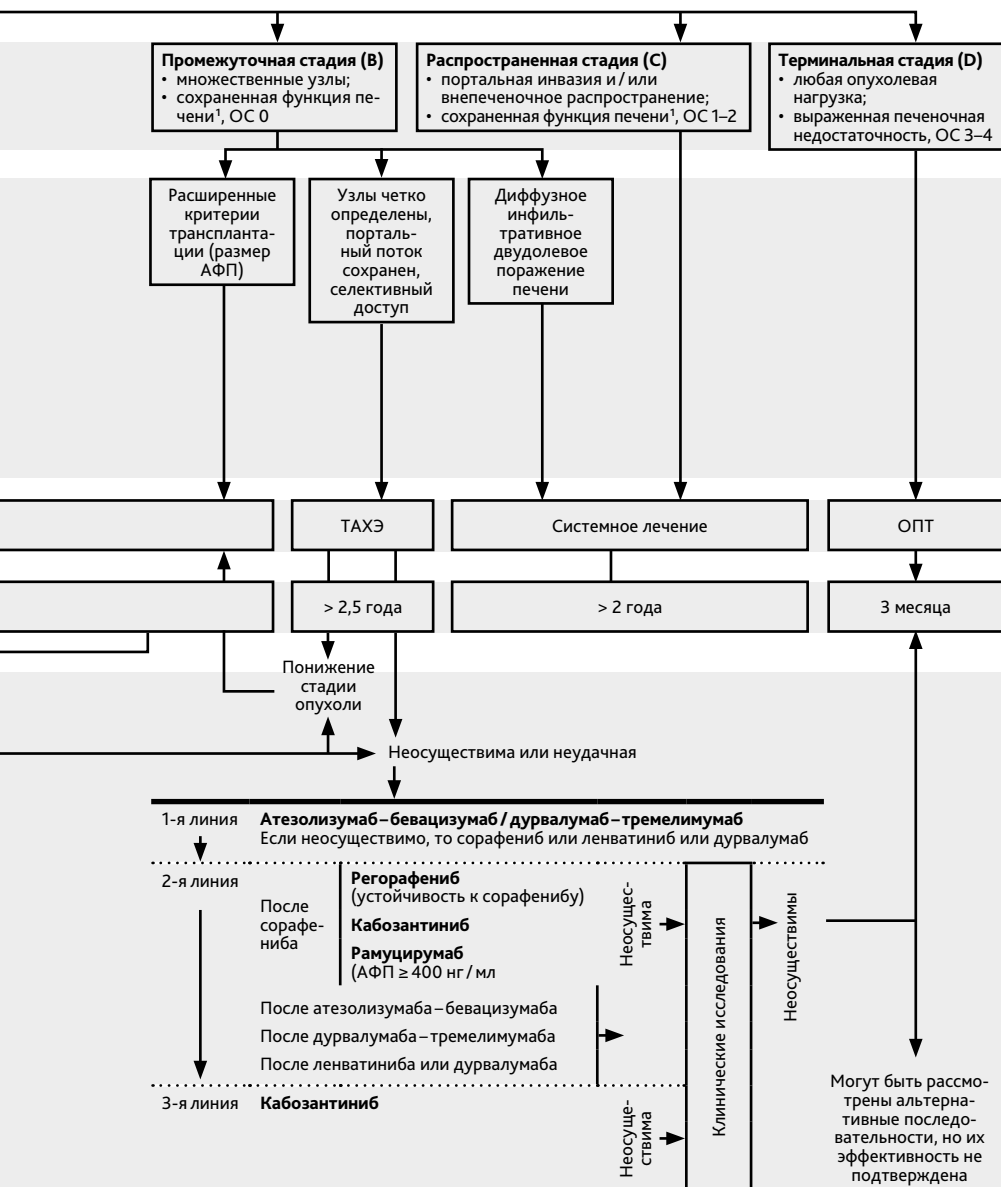
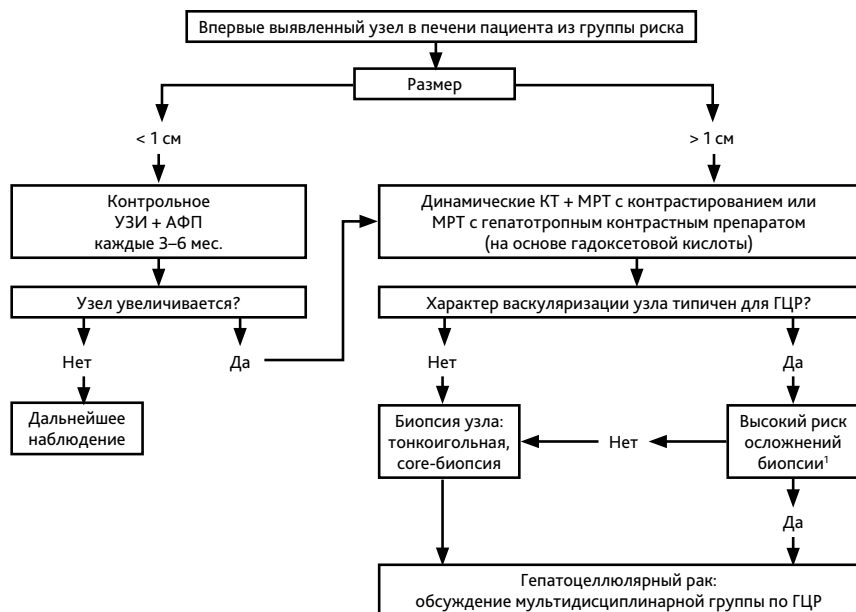


Рисунок 1. Стадирование по BCLC и стратегия лечения ГЦР в 2022 г.



Приложение 5.



ГЦР — гепатоцеллюлярный рак; УЗИ — ультразвуковое исследование; АФП — α -фетопrotein; РКТ — рентгеновская компьютерная томография; МРТ — магнитно-резонансная томография.

¹ Диагноз ГЦР считается обоснованным без морфологической верификации, если при мультифазной КТ и МРТ выявляют типичные для ГЦР семиотические признаки (LI RADS 5).

Рисунок 2. Рекомендуемый диагностический алгоритм при подозрении на ГЦР для пациента из группы высокого риска.

Категории по LI-RADS (LR):

- LR-NC — не интерпретируется из-за плохого качества изображений или недостаточного объема исследований;
- LR-TIV — опухолевый тромб в вене;
- LR-1 — определенно доброкачественное образование;
- LR-2 — вероятно, доброкачественное образование;
- LR-3 — промежуточная вероятность злокачественного образования;
- LR-4 — возможно, ГЦР;
- LR-5 — определенно ГЦР;
- LR-M — возможно или определенно злокачественное образование, но не обязательно ГЦР.

Дополнительные характеристики применяются по усмотрению рентгенолога для повышения точности определения патологических изменений, повышения уверенности в составленном заключении, более точного определения категории.

Таблица 10. Категории LI RADS (зависимость от контрастирования образования в артериальную фазу).

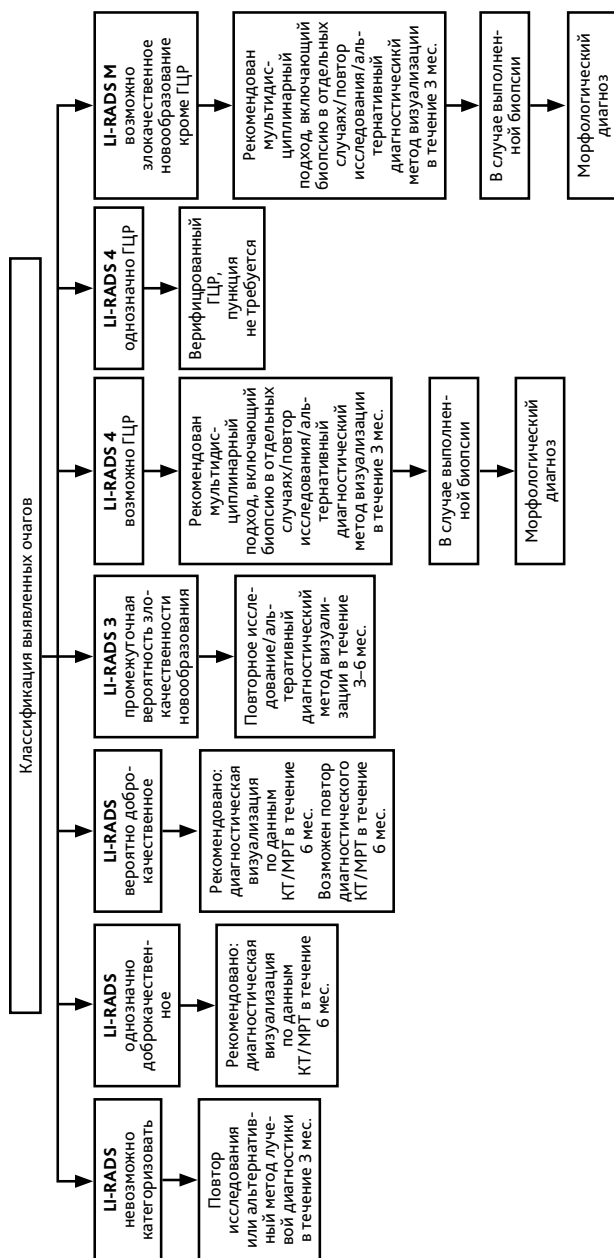
Усиление в артериальную фазу		Усиление в артериальную фазу отсутствует	
Размер образования (мм)		<20	≥20
Дополнительные признаки: 1) «псевдокапсула»; 2) вымывание в венозную/отсроченную фазу сканирования (HE периферическое); 3) увеличение размеров выше пороговых значений	Нет	LR-3	LR-3
	1	LR-3	LR-4
	Более 2	LR-4	LR-4

Категория зависит от наличия одного из следующих критериев: LR-4 — «псевдокапсула»; LR-5 — вымывание в венозную/отсроченную фазу сканирования (HE периферическое)/увеличение размеров выше пороговых значений.

LI-RADS — система данных, изображений и отчета по исследованию печени (Liver Imaging Reporting And Data System).

Для уточнения категории LI-RADS (повышения или понижения) используются следующие дополнительные характеристики:

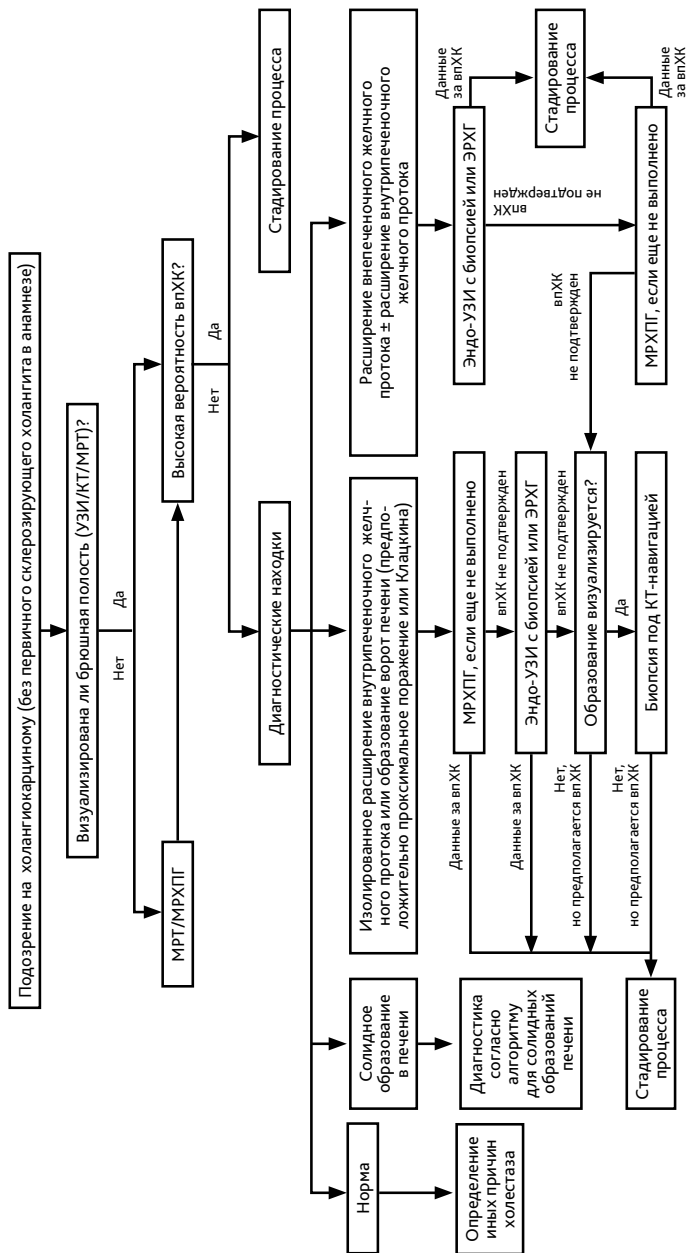
- ≥1 дополнительного признака в пользу злокачественности: повышение категории на уровень выше до LR-4 (примечание — отсутствие дополнительных признаков не является поводом для снижения категории);
- ≥1 дополнительного признака в пользу доброкачественности: понижение категории на уровень ниже (примечание — отсутствие дополнительных признаков не является поводом для повышения категории);
- ≥1 дополнительного признака в пользу злокачественности и ≥1 дополнительного признака в пользу доброкачественности: категорию установить нельзя;
- дополнительные характеристики и находки не применяются в случае повышения категории до LR-5;
- в неоднозначных случаях рекомендовано присвоить наименьшую категорию LI-RADS из возможных. Так, при выборе между LR-2 и LR-3 следует использовать категорию LR-2. Если нет уверенности в том, что имеется опухоль в вене, не устанавливайте категорию LR-TIV.



ГЦР — гепатоцеллюлярный рак; КТ — компьютерная томография; МРТ — магнитно-резонансная томография; LI-RADS — система данных, изображений и отчетов по исследованию печени (Liver Imaging Reporting And Data System); AASLD — Американская ассоциация по изучению заболеваний печени (American Association for the Study of Liver Diseases).

Рисунок 3. Диагностическая визуализация ГЦР по данным мультифазных КТ/МРТ (AASLD, LI-RADS).

Приложение 6.



УЗИ — ультразвуковое исследование; КТ — компьютерная томография; МРТ — магнитно-резонансная томография; МРХГ — магнитно-резонансная холангиография; вХХ — внутривенная холангиография; ЭРХГ — эндоскопическая ретроградная холангиография; вПХГ — внутривенная периферическая холангиография; вПХГ — внутривенная периферическая холангиография; вПХГ — внутривенная периферическая холангиография.

Рисунок 4. Рекомендуемый алгоритм диагностики рака желчных протоков.

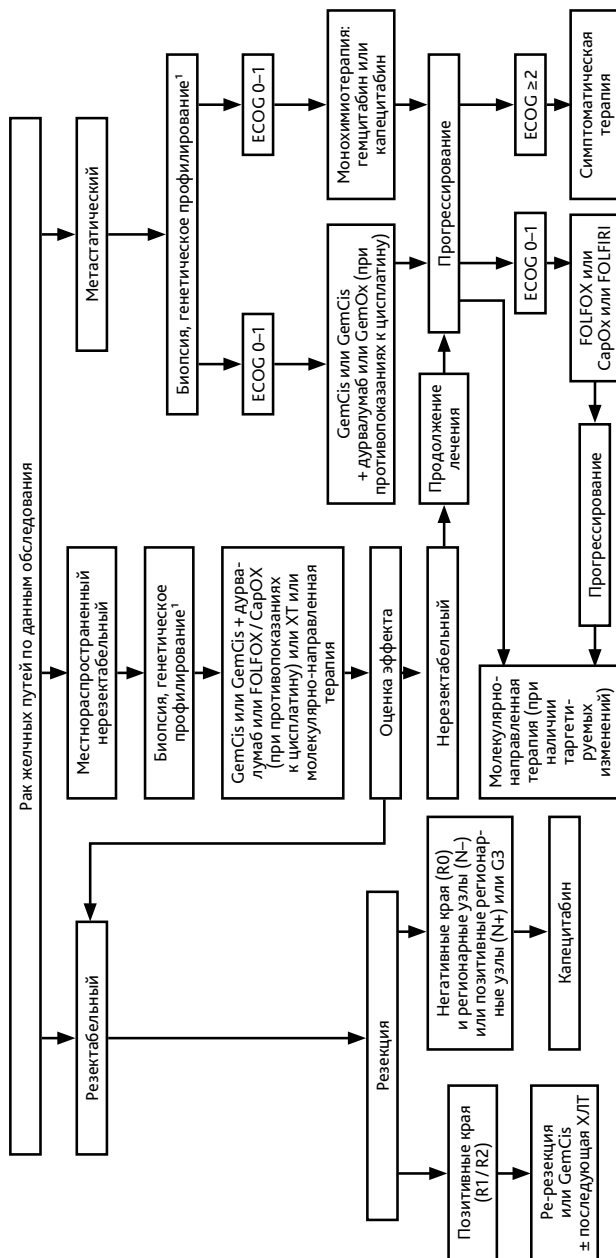
Приложение 7.

Модифицированная система стадирования Bismuth–Corlette классифицирует опухоли проксимальных желчных протоков на 4 типа в зависимости от степени вовлечения желчных протоков.

Таблица 11. 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

Приложение 8.



XXLT — химиолучевая терапия; ESOX — Восточная Кооперативная Онкологическая Группа (The Eastern Cooperative Oncology Group); GemCis — гемцитабин+цисплатин; GemOX — гемцитабин+оксалифторурцил; FOLFOX — оксалифторин+кальция фолилат+5-фторурацил; CarOX — капецитабин+оксалифторурцил; FOLFIR — иринотекан+кальция фолилат+5-фторурацил.

¹ Включает в себя определение PD-1, HER2, MSI, FGFR2, BRAF, NTRK, TMB или мультипанель. При выявлении изменений рекомендовано проведение онкологического консилиума для определения показаний к соответствующей молекулярно-направленной терапии.

Рисунок 5. Рекомендуемый алгоритм лечения рака желчных путей.

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-530-544

Цитирование: Покатаев И.А., Гладков О.А., Загайнов В.Е., Кудашкин Н.Е., Кучин Д.М., Лядов В.К. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака поджелудочной железы. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 530–544.

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., 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 (Т):

TX — недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

Tis — карцинома *in situ* (данная категория включает панкреатическую интраэпителиальную неоплазию высокой степени (ПНИН — 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 различия 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 противопо-

казанием 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 немалой 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 невозможности секвенирования лаборатория должна использовать тест-систему на основе ПЦР, зарегистрированную для выявления мутаций при раке поджелудочной железы, что связано с наибольшей вероятностью выявления мутации в гене BRCA2. 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 метастатического рака поджелудочной железы (критерии клиники M.D. Anderson).

Сосуд	Категория		
	Резектабельный	Погранично резектабельный	Нерезектабельный (местнораспространенный)
Верхняя брыжеечная артерия	Не вовлечена; нормальная жировая прослойка между опухолью и артерией	Опухоль прилежит к $\leq 180^\circ$ (половина или менее) окружности артерии; периартериальная 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/прилегание к общей печеночной артерии на небольшом протяжении (чаще в зоне отхождения гастродуоденальной артерии); хирург должен быть готов к резекции сосуда с последующей реконструкцией	Охват опухолью и отсутствие технических 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 реконструкции

При резектабельном РПЖ рекомендуется на первом этапе проведение хирургического лечения. Альтернативным вариантом является периперационная ХТ длительностью 2–3 месяца до операции и 3–4 месяца после нее. Все большее число исследований свидетельствуют, что проведение периперационной ХТ ассоциировано с повышением частоты R0-резекции и увеличением продолжительности жизни. Режимы предоперационной ХТ представлены в табл. 4. Начало лечения с ХТ сопряжено с необходимостью биопсии опухоли для морфологической верификации диагноза и выполнения желчеразгрузочных процедур.

При погранично резектабельном раке необходимо проведение предоперационной ХТ с последующей оценкой результатов. При отсутствии отрицательной динамики рекомендуется выполнение операции.

При нерезектабельном раке рекомендовано проведение индукционной терапии с последующей 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, CONCKO 007). 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. Адьювантная терапия

В случае предоперационной ХТ длительностью 6 мес. с последующим хирургическим лечением после операции рекомендовано динамическое наблюдение без адьювантной терапии. Если длительность предоперационной ХТ была меньше 6 мес., рекомендовано применение адьювантной ХТ так, чтобы общая продолжительность ХТ составила 6 мес.

В этом случае рекомендуется проводить адьювантный 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 адьювантной 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 адьювантной 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 адьювантной ХТ представлены в табл. 3.

Таблица 3. Режимы адьювантной 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 адьювантной 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 желчеразгрузочные операции значительно и часто необоснованно отдают 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 миниинвазивным вмешательствам (антеградные (чрескожные чреспеченочные), ретроградные (эндоскопические)); открытые операции следует осуществлять только в случае неэффективности миниинвазивных.

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 ободных анастомозов.

При наличии выраженного болевого синдрома возможно выполнение блокады чревного сплетения. Данная миниинвазивная процедура выполняется чрескожно или эндоскопически. Эндоскопическая блокада чревного сплетения считается более безопасной. В качестве альтернативы с обезболивающей целью может быть применена ЛТ: 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. 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

Режим химиотерапии (лечение до прогрессирования/неприемлемой токсичности)	Критерии выбора режима химиотерапии
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
Гемцитабин 1000 мг/м ² в/в 1-й, 8-й дни каждые 3 нед. в сочетании с производным платины: цисплатин 60–75 мг/м ² в/в в 1-й день или карбоплатин AUC 4–5 в/в в 1-й день или оксалиплатин 100–130 мг/м ² 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+наб-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 наб-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 паб-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.

Методом выбора является стереотаксическая лучевая терапия при наличии технических возможностей (внутривенное контрастирование, контроль за дыханием) в СОД 30–45 Гр за 5 фракций. Альтернативно при использовании ХЛТ 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 объем лучевой терапии включается первичная опухоль с вовлеченными лимфатическими узлами или рецидивная опухоль.

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 nab-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 nab-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

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 (иринотекан 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 (иринотекан 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, иринотекан 90 мг/м² в/в 60 мин. в 3-й день после окончания инфузии 5-фторурацила, интервал между циклами 2 нед.); CAPIRI (иринотекан 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 кахексии целесообразно назначение мегестрола ацетата в дозе 320–480 мг внутрь 1 раз в сутки. Данных, подтверждающих применение ХТ III линии, не существует. Решение о применении химиотерапии III линии принимается индивидуально.

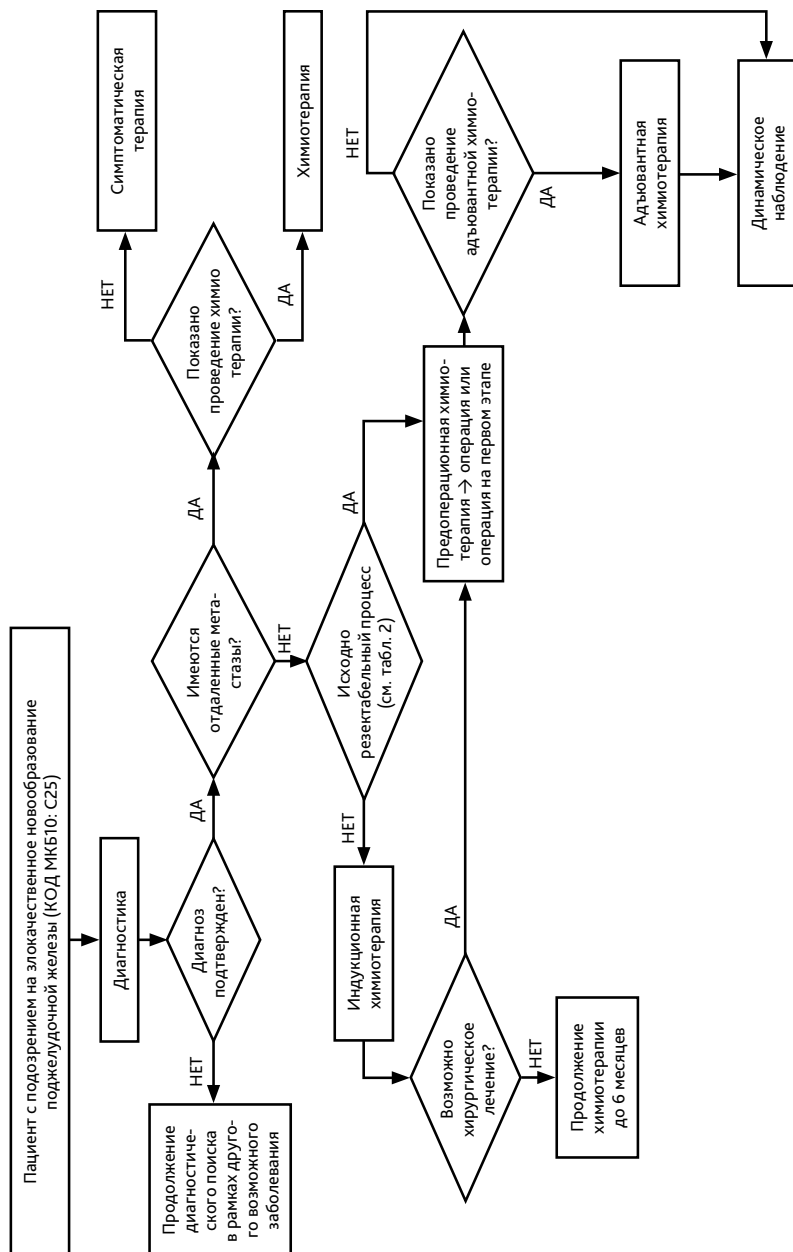


Рисунок 1. Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при раке поджелудочной железы

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-545-552

Цитирование: Горбунова В.А., Бельцевич Д.Г., Коломейцева А.А., Бохан В.Ю., Мельниченко Г.А., Переводчикова Н.И. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака коры надпочечника. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 545–552.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКА

Коллектив авторов: Горбунова В.А., Бельцевич Д.Г., Коломейцева А.А., Бохан В.Ю., Мельниченко Г.А., [Переводчикова Н.И.,] Феденко А.А.

Ключевые слова: рак коры надпочечника, кортизол, митотан

Рак коры надпочечника — 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. Около 60% опухолей — гормонально активные и продуцируют кортизол, половые гормоны, альдостерон. Рак коры надпочечника в Российской Федерации входит в перечень орфанных заболеваний. Лечение проводится только 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.

Т — 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 по стадиям 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.

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 T3–4N0–1M0	Метастазы в лимфоузлах, опухолевая инфильтрация соседних органов и почки и/или тромбоз НПВ
IV	T1–4N1–2M1	Отдаленные метастазы

2. ДИАГНОСТИКА

Диагноз рака коры надпочечника 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. Перед пункционной биопсией необходимо исключить гиперпродукцию катехоламинов опухолью путем оценки их концентрации в крови и суточной моче.

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;
- скинтиграфию костей скелета (при подозрении на метастатическое поражение костей скелета);
- МРТ/КТ головного мозга с внутривенным контрастированием (при подозрении на метастатическое поражение головного мозга);
- ПЭТ с ¹⁸FДГ/ПЭТ-КТ;
- прямую ангиографию (для оценки инвазии крупных сосудов, опухолевого тромбоза почечной вены и НПВ);
- определение уровня MSI опухоли (ПЦР, ИГХ).

Рекомендуемый алгоритмы лечебно-диагностических мероприятий при раке коры надпочечника 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 раком коры надпочечника. При низком риске рецидива заболевания

после выполнения радикальной резекции (R0) и при Ki-67 ≤ 10% рекомендовано динамическое наблюдение.

При высоком риске рецидива (микроскопическая инвазия в сосуды, капсулу опухоли, Ki-67 > 10% и < 20%, 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, 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. Адъювантная ХТ может быть рекомендована в отдельных случаях при очень высоком риске рецидива (Ki 67 ≥ 20%, обширная сосудистая инвазия, наличие опухолевого тромба в НПВ, IV стадия или резекция R1). В качестве адъювантной терапии в сочетании с митотаном или без него может быть использована комбинация противоопухолевых препаратов этопозида и цисплатина/карбоплатина в количестве от 4 до 6 курсов.

Адъювантная ЛТ может быть рекомендована при высоком риске локального рецидива, например, при резекции R1 или Rх или III ст. Паллиативная ЛТ является методом выбора при метастазах в костях и головном мозге (30–40 Гр).

3.2. Лечение распространенного рака коры надпочечника

Пациенты с неоперабельным раком коры надпочечника, наличием распространенного метастатического процесса после резекции первичной опухоли, быстрым прогрессированием заболевания должны получать цитотоксическую терапию в комбинации с митотаном. Пациенты с медленной прогрессией, олигометастатической болезнью в качестве первичного лечения могут получать монотерапию митотаном, возможно в комбинации с циторедуктивными операциями. Наиболее эффективной схемой ХТ при распространенном раке коры надпочечника является комбинация этопозида, доксорубицина и цисплатина на фоне постоянного приема митотана (EDP-M). Кроме вышеописанных эффектов митотан повышает цитотоксическую активность других химиотерапевтических препаратов в отношении клеток карциномы надпочечника, действуя как антагонист белков множественной лекарственной устойчивости (MDR).

Таблица 4. Рекомендуемый режим химиотерапии первой линии распространенного рака коры надпочечника.

Режим	Схема проведения
EDP-M	этопозид 100 мг/м ² в/в во 2–4-й дни + доксорубицин 40 мг/м ² в/в в 1-й день + цисплатин 40 мг/м ² в/в в 3-й и 4-й дни, 1 раз в 28 дней, 6 курсов + митотан ежедневно в дозе, обеспечивающей его содержание в сыворотке крови на уровне 14–20 мкг/мл, непрерывно

Во II линии лечения больных раком коры надпочечника может применяться комбинация гемцитабина и капецитабина на фоне постоянного приема митотана (табл. 5).

Таблица 5. Режимы химиотерапии, применяемые во второй линии лечения распространенного рака коры надпочечника.

гемцитабин 800 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 21 день + капецитабин в суточной дозе 1600 мг/м ² внутрь в 2 приема утром и вечером после еды ежедневно в 1–14-й дни каждые 21 день + митотан ежедневно в дозе, обеспечивающей его содержание в сыворотке крови на уровне 14–20 мкг/мл, непрерывно
гемцитабин 800 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 21 день + капецитабин 1500 мг/сут. внутрь в 2 приема утром и вечером после еды ежедневно до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности + митотан ежедневно в дозе, обеспечивающей его содержание в сыворотке крови на уровне 14–20 мкг/мл, непрерывно

Рекомендуемый алгоритм лечения распространенного рака коры надпочечника представлен на рис. 2.

У 4–5% больных раком коры надпочечника выявляются генетические нарушения в системе репарации неспаренных оснований ДНК (dMMR, MSI-H). Таким больным в качестве второй и последующих линий может быть рекомендован пембролизумаб (табл. 6).

Лечение пембролизумабом может быть эффективным при прогрессирующем на предшествующих режимах ХТ распространенном раке коры надпочечников независимо от уровня MSI. В исследованиях II фазы частота объективного ответа на терапию пембролизумабом в комбинации с митотаном или без него варьирует от 14 до 50%. Препарат может быть назначен по решению врачебной комиссии.

Таблица 6. Режим введения пембролизумаба при распространенном раке коры надпочечника.

пембролизумаб 200 мг в/в кап. 1 раз в 3 нед. или 400 мг 1 раз в 6 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности

3.3. Рекомендации по лечению митотаном

Терапию митотаном начинают с дозы 0,5–1 г/сут. с последующим повышением дозы на 1 г каждые 4–7 дней до 4–6 г/сут. ежедневно. Препарат принимается 2–3 раза в сутки во время еды. Повышение дозы регулируется:

- достигнутой терапевтической концентрацией (14–20 мг/л);
- переносимостью препарата.

Проверять уровень митотана в крови необходимо:

- 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.

3.4. Рекомендации по заместительной терапии при лечении митотаном

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. или
- преднизолон 10–20 мг/сут.

Оценка 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.

4. НАБЛЮДЕНИЕ

Наблюдение рекомендуется проводить, ориентируясь на общие онкологические принципы наблюдения за пациентами после хирургических вмешательств и/или ХТ. Периодичность визитов составляет 1 раз в 3 мес. в течение 1-го года, 1 раз в 6 мес. — в течение 2-го года, в дальнейшем — пожизненно 1 раз в год.

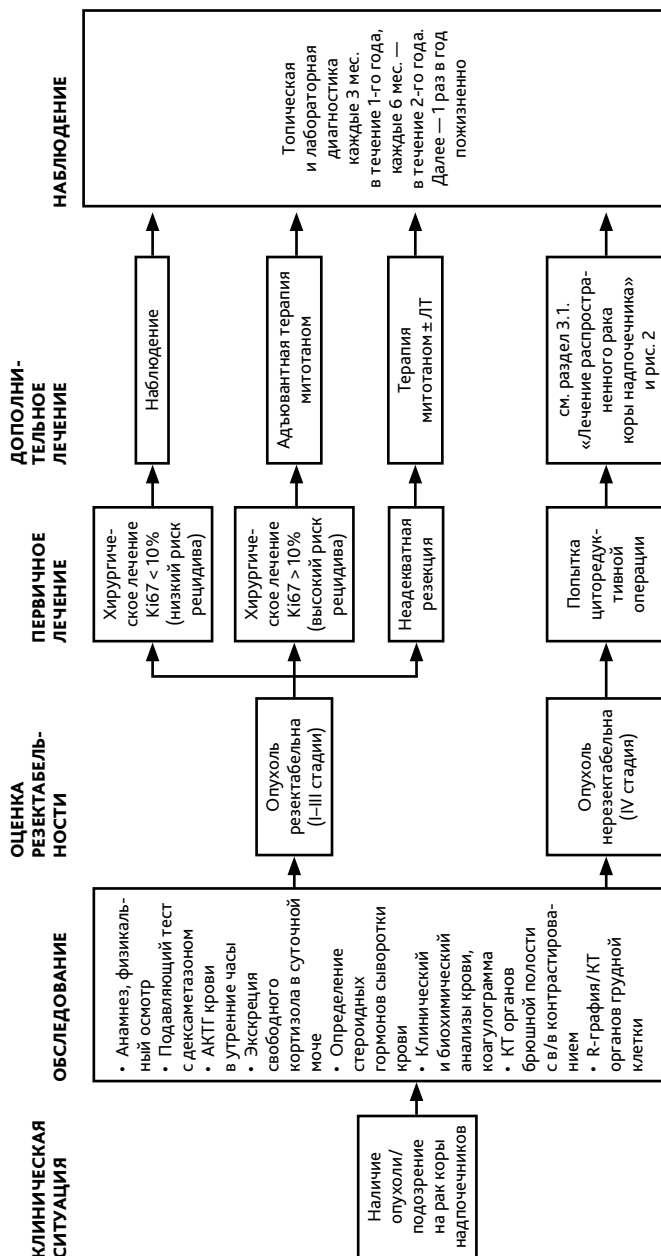


Рисунок 1. Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при раке коры надпочечника.

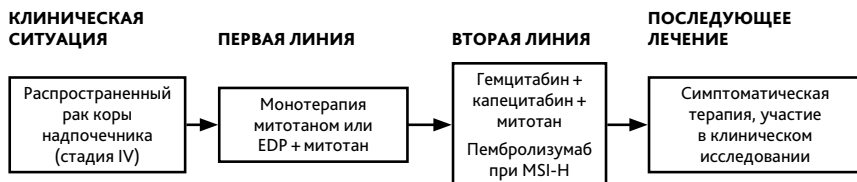


Рисунок 2. Лечение распространенного рака коры надпочечник

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-553-561

Цитирование: Никулин М.П., Архири П.П., Мещеряков А.А., Носов Д.А., Стилиди И.С., Филоненко Д.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению гастроинтестинальных стромальных опухолей. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 553–561.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ

Коллектив авторов: Никулин М.П., Архири П.П., 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

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

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.

Стадия	T	N	M	Митотический индекс
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 B (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 R2 резекции следует рассмотреть вопрос о выполнении повторной операции. При R1 резекции и низком риске рецидива допустимо динамическое наблюдение либо выполнение повторной операции. В случае R1 резекции решение о выполнении ре-резекции перед проведением адъювантной терапии у больных промежуточного / высокого риска принимается мультидисциплинарной командой с учетом локализации опухоли, планируемого объема операции и рисков связанных с ее выполнением.

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 рекомендуется неоадъювантная терапия иматинибом в течение 6–12 месяцев. Перед ее назначением целесообразно выполнение молекулярно-генетического анализа с целью исключения мутации D842V. Опухоли с указанной мутацией резистентны к терапии иматинибом.

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 D842V 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 по сравнению с дозой иматиниба 400 мг/сут.).
- 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 возможны РЧА, резекция печени, эмболизация, 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, 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. ежедневно в течение 4 недель, 2 недели перерыв, следующий дозовый уровень — 25 мг/сут. ежедневно в течение 4 недель, 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, 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 недель, перерыв — 1 неделя, 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, стереотаксическая ЛТ).
- Рекомендуются тестирование опухоли для выявления MSI-H, dMMR; в случае их выявления необходимо рассмотреть назначение пембролизумаба.
- Рекомендуются тестирование опухоли для выявления транслокаций генов NTRK. В случае выявления транслокаций NTRK необходимо рассмотреть вопрос о назначении ларотректиниба 100 мг два раза в сутки ежедневно либо энтретектиниба 600 мг в сутки ежедневно.
- 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, далее — 1 раз в год.

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.

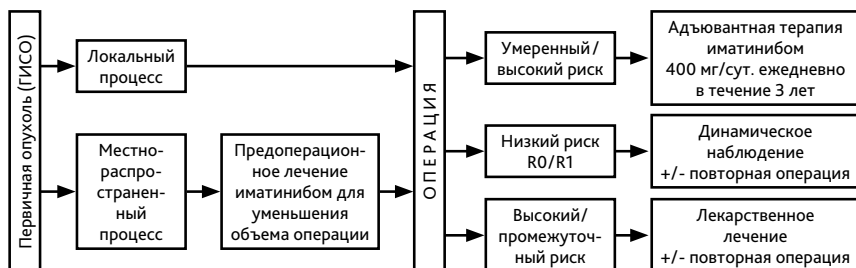


Рисунок 1. Алгоритм лечения операбельных форм гастроинтестинальных стромальных опухолей.

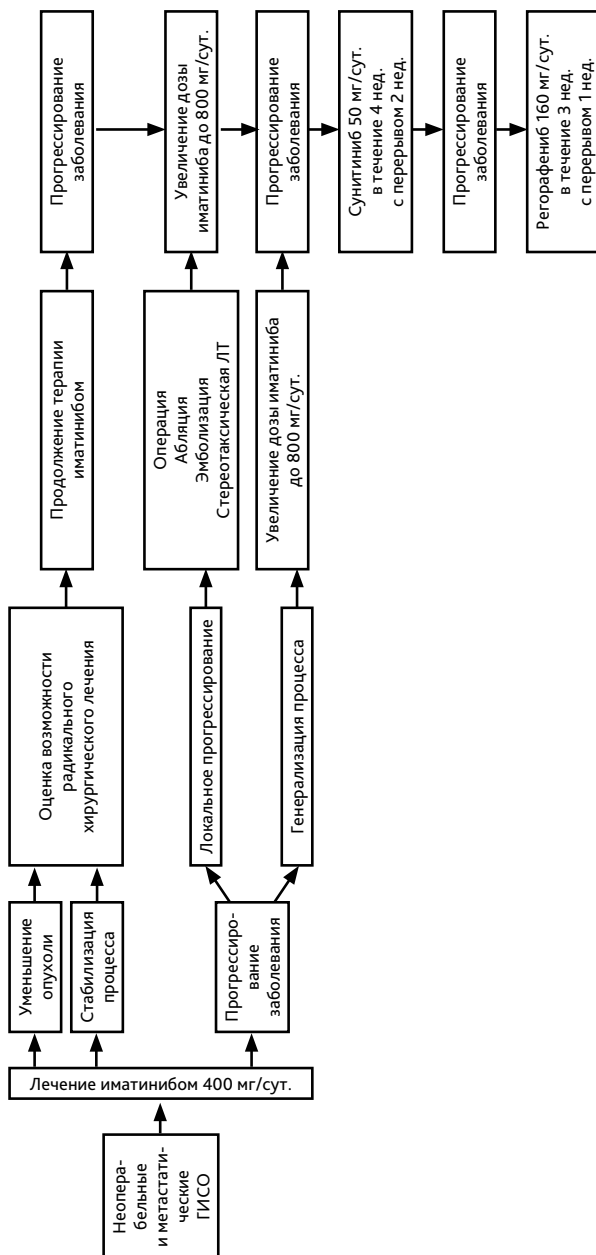


Рисунок 2. Алгоритм лечения неоперабельных и метастатических форм гастроинтестинальных стромальных опухолей

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-562-578

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 и поджелудочной железы.. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 562–578.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

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

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 эндокринных и нейроэндокринных опухолей, последняя 5-я редакция которой вышла в 2022 году (WHO Classification of Tumours Editorial Board. Endocrine and Neuroendocrine tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022, 5th ed.; vol. 8). Данная классификация для НЭН ЖКТ и ПЖ основана на критериях классификации ВОЗ опухолей пищеварительной системы, опубликованной в 2019 г. (табл. 1). НЭО ЖКТ и ПЖ относятся к высокодифференцированным НЭН и могут иметь три степени злокачественности (G1, G2, G3). Группа G3, которая была впервые выделена для панкреатических НЭО в классификации ВОЗ эндокринных органов в 2017 г., объединяет высокодифференцированные НЭО высокой степени злокачественности, демонстрирующие повышенную пролиферативную активность. НЭР ЖКТ и ПЖ относится к низкодифференцированным

НЭН высокой степени злокачественности и подразделяется на мелкоклеточный и крупноклеточный нейроэндокринный рак. Также, выделяется группа смешанных нейроэндокринных-не-нейроэндокринных неоплазий — MINEN.

Таблица 1. Классификация нейроэндокринных неоплазий (NEN) гастроинтестинальных органов и гепатопанкреатобилиарной системы (ВОЗ, 2019/2022 гг.)¹.

Терминология	Степень дифференцировки	Степень злокачественности (G)	Митозы/ 2 мм ²	Индекс Ki-67, %
НЭО (NET) G1	Высокодифференцированные	Низкая	< 2	< 3
НЭО (NET) G2		Промежуточная	2–20	3–20
НЭО (NET) G3		Высокая	> 20	> 20
НЭР (NEC), мелкоклеточный	Низкодифференцированные	Высокая	> 20	> 20
НЭР (NEC), крупноклеточный	Низкодифференцированные		> 20	> 20
MINEN	Высоко- или низкодифференцированные	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. 7).

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;

Эндоскопические методы обследования (ЭГДС, колоноскопия) в зависимости от локализации опухоли;

- 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;
- биопсия опухоли с патоморфологическим исследованием опухолевой ткани;
- ИГХ исследование с определением в опухолевой ткани экспрессии хромогранина А, синаптофизина, Ki-67, рецепторов соматостатина 2 и 5 типа — по показаниям;
- в случае длительного течения заболевания в периоды доказанного прогрессирования рекомендуется повторная биопсия для определения степени злокачественности;
- КТ, МРТ головного мозга — по показаниям;
- ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ — по показаниям (для G2, G3);
- ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE, DOTA-TOC, DOTA-NOC, (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);
- скintiграфия с In^{111} (октреоскан) — по показаниям (для G1, G2);
- консультацию медицинского генетика — по показаниям (для больных с синдромом МЭН);
- 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 в соответствии с гиперфункциональным синдромом; при карциноидном синдроме — 5-ГИУК в суточной моче, серотонин в крови; ежегодно — NTproBNP; (табл. 7)

3. ЛЕЧЕНИЕ

3.1. Лекарственное лечение

3.1.1. Гормонотерапия (аналоги соматостатина)

3.1.1.1. Гормонотерапия высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей (G1, G2, G3)

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 и в качестве противоопухолевой антипролиферативной терапии. 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 дней (табл. 2). 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).

Кроме того, больным с выраженным карциноидным синдромом, у которых не был достигнут адекватный контроль на терапии аналогом соматостатина, для лечения диареи рекомендовано использовать телотристан в дозе 250 мг внутрь 3 раза в сутки совместно с аналогами соматостатина.

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
телотристат	250 мг внутрь 3 раза в сутки

3.1.1.2. Биотерапия 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.

Кроме того, пациентам с НЭО (G1, G2) всех локализаций, при исчерпанности других таргетных препаратов после обсуждения на консилиуме, может быть назначен пазопаниб 800 мг внутрь непрерывно, может применяться совместно с октреотидом или ланреотидом.

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
пазопаниб ¹	800 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности

¹ Для препарата пазопаниб не зарегистрировано показание НЭО.

3.1.2.2. Таргетная терапия нейроэндокринного рака и НЭО G3

Применение таргетной терапии при НЭРне не рекомендуется. При НЭО G3 возможно применения таргетной терапии при невысоком показателе Ki-67 (не более 30%) и в отсутствии бурного прогрессирования опухолевого процесса.

3.1.3. Иммунотерапия

3.1.3.1. Иммунотерапия 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. Иммунотерапия 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 1 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
XELOX ³	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 ³	капецитабин 2500 мг/м ² внутрь в 1–14-й дни	Каждые 3 недели
капецитабин (метронормный режим) ³	капецитабин 500 мг внутрь 2–3 раза в день	Ежедневно
TemCap ³	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
TJ ³	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 ³	темозоломид 150–200 мг/м ² /сут. внутрь в 1–5-й дни	Каждые 4 недели
темозоломид (метронормный режим) ³	темозоломид 75 мг/м ² внутрь	Ежедневно
FOLFOX ³	оксалиплатин 85 мг/м ² в/в в 1-й день + кальция фолилат 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 ³	иринотекан 180 мг/м ² в/в в 1-й день + кальция фолилат 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 ³	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 ³	оксалиплатин 85 мг/м ² в/в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м ² в/в 1-й день	Каждые 2 недели
бевацизумаб + химиотерапия ²	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 Для бевацизумаба не зарегистрировано показание НЭО; в клинических исследованиях применялся в комбинациях с капецитабином.

³ В данный режим входят препараты, не зарегистрированные по показанию НЭО.

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 последующих линиях могут быть назначены режимы с включением таксанов, темозоломида, доксорубина, циклофосфида, винкалколоидов, иринотекана, гемцитабина (табл. 6).

Таблица 6. Рекомендуемые режимы химиотерапии нейроэндокринного рака.

EP ¹	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 ¹	этопозид 100 мг/м ² в/в в 1–3-й дни + карбоплатин AUC5 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 6 циклов
TEMCAP ¹	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 ¹	карбоплатин AUC5 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 ¹	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 ¹	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 ¹	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 ¹	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 в 46-часовая инфузия 1 раз в 2 нед., 9 циклов
FOLFIRI ¹	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 в 46-часовая инфузия 1 раз в 2 нед., 9 циклов
эпирубицин + дакарбазин + 5-фторурацил ¹	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 ¹	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 метронормную 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 AUC5 в/в в 1-й день, каждые 3–4 нед.
паклитаксел + цисплатин 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 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 ¹	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 В данный режим входят препараты, не зарегистрированные по показанию НЭО.

Лечебные подходы к пациентам с метастазами НЭО не выявленной первичной локализации и внепочечной 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. При НЭР возможно проведение адъювантной терапии по схемам ЕС или ЕР аналогично режимам, применяемым при мелкоклеточном раке лёгкого.

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. НАБЛЮДЕНИЕ

Задачей наблюдения является раннее выявление прогрессирования заболевания с целью своевременного начала лекарственной терапии или проведения хирургического лечения при наличии показаний.

4.1. 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.

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;
- 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.;
- Эндоскопические методы обследования (ЭГДС, колоноскопия) в зависимости от локализации опухоли;
- 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 в соответствии с гиперфункциональным синдромом; при карциноидном синдроме — 5 — ГИУК в суточной моче, серотонин в крови; 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 $^{68}\text{DOTA-TATE}$ Ga-DOTA-TOC, DOTA-NOC, (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);
- скintiграфия с In^{111} (октреоскан) — по показаниям (для G1, G2).

Алгоритм наблюдения за больными см. в табл. 8.

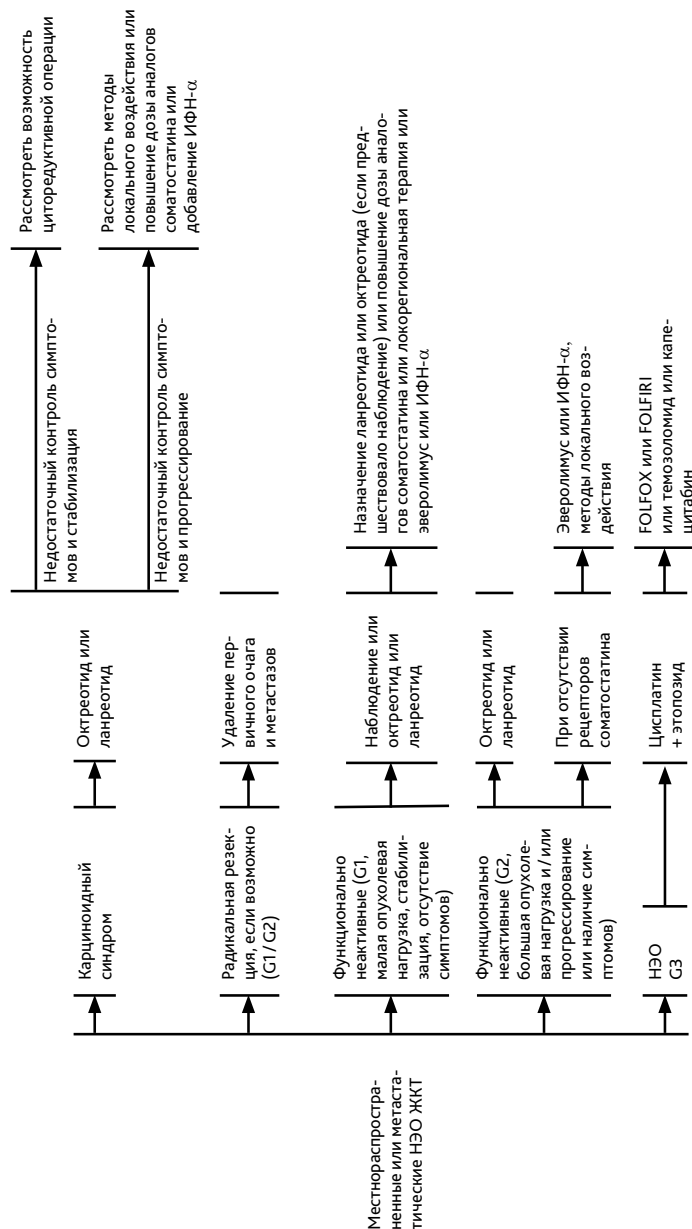


Рисунок 1. Рекомендуемый алгоритм лечения нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта.

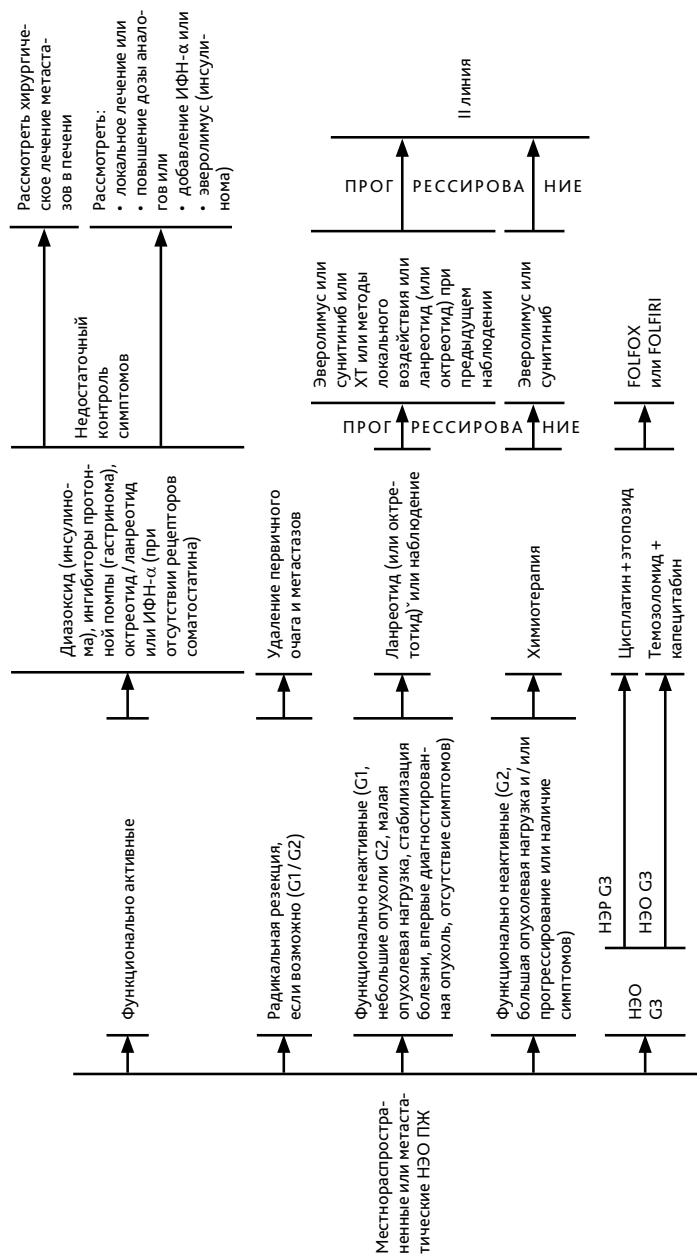


Таблица 7. Рекомендации по использованию маркеров НЭО на диагностическом этапе (ENETS Consensus Guidelines, 2017 г.).

Тип НЭО	Маркеры
Не функционирующие	• ХгА • ПП (НЭО ПЖ)
Функционирующие (маркеры исследуются в соответствии с гиперфункциональным синдромом)	• ХгА 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

ХгА — хромогранин А, 5-ГИУК — 5-гидроксииндолуксусная кислота, НСЕ — нейронспецифическая енолаза, АКТГ — адренокортикотропный гормон, ПТГ — паратиреоидный гормон, ПП — панкреатический полипептид, ВИП — вазоактивный интестинальный пептид.

Назначение маркеров проводится в соответствии с локализацией, морфологическими характеристиками и клинической картиной заболевания.

Таблица 8. Рекомендации по наблюдению больных НЭО с учетом локализации, типа и статуса опухоли (адаптировано по «ENETS Consensus Recommendations for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Follow-up and Documentation» 2017).

Локализация	Тип НЭО	Статус опухоли	Сроки наблюдения (мес.)	Биохимические маркеры	Эндоскопия	КТ/МРТ/УЗИ (мес.)	СРС (мес.)	ФДГ-ПЭТ (мес.)	Комментарии
Пищевод	G1-G2 NET	Резецированная/нерезецированная	3	XgA	12 мес. или при наличии симптомов	3-6	12-24	-	Эндоскопическое УЗИ при подозрении на прогрессирование или рецидив
	G3 NEC					2-3		6-24	
Желудок	Тип 1, G1-G2 NET	Резецированная/нерезецированная	6-12	XgA, гастрин, b12	12 мес. или при наличии симптомов	6 (при МТС)	12-24 (при МТС)	-	Эндоскопическое УЗИ при подозрении на прогрессирование или рецидив
	Тип 2, G1-G2			XgA, гастрин, b12, ПТГ, Са + 2	6-12 мес. или при наличии симптомов	12	12-24	-	
	Тип 3, G1-G3 NEC/NET		2-3	XgA		2-6		12-24	
Двенадцатиперстная кишка	Гастроиннома G1-G2	Резецированная	6-12	XgA, гастрин, Са + 2, ПТГ	12 мес. или при наличии симптомов	12	12-24	-	pH-метрия ЖС или секретинный тест, эндоскопическое УЗИ при подозрении на рецидив
	Гастроиннома G1-G2	Нерезецированная	3-6		6-12 мес. или при наличии симптомов	6-12		-	Эндоскопическое УЗИ при подозрении на прогрессирование
	Другие типы, G1-G2 NET	Резецированная/нерезецированная	3-6	XgA, соматостатин	12 мес. или при наличии симптомов	6-12		-	Эндоскопическое УЗИ при подозрении на прогрессирование
	G3 NEC/NET		3	XgA		3		12-24	

Под- желудоч- ная желе- за	Инсулинома G1-G2 NET	Резециро- ванная	3-6	Гликемия, инсулин, С-пептид, про-инсулин, ХгА	-	-	-	Эндоскопическое УЗИ при подозрении на рецидив
		Нерезеци- рованная			-	12	-	Эндобронхиальное УЗИ при подозрении на прогрессирование
	Гастронома G1-G2 NET	Резециро- ванная	3-6	ХгА, гастрин, ПП, Са + 2, ПТГ, В12	-	6-12	12-24	pH-метрия ЖС или секретинный тест, эндоУЗИ при подозрении на рецидив
		Нерезеци- рованная			-	3-6	12-24	Эндоскопическое УЗИ при подозрении на прогрессирование
	Другие функциони- рующие G1-G2 NET	Резециро- ванная/ нерезеци- рованная	3-6	ХгА, ВИП, глюкагон, соматоста- тин, серотонин, 5-ГИУК, АКТГ, кортизол	-	3-6	12-24	Эндоскопическое УЗИ при подозрении на прогрессирование или рецидив
		Резециро- ванная/ нерезеци- рованная	3-6	ХгА, ПП	-	3-6	12-24	Эндобронхиальное УЗИ при подозрении на прогрессирование или рецидив
	G3 NEC/ NET	Резециро- ванная/ нерезеци- рованная	3	ХгА, ВИП, глюкагон, соматоста- тин, серотонин, 5-ГИУК, АКТГ, кортизол	-	2-3	12-24	12-24

Тонкая кишка	G1-G2	Резецированная	6-12	ХгА, 5-ГИУК, серотонин, ргоBNP	–	6-12	24	–	–
	G1-G2	Резидуальная/ МТС	3-6		–	3-6	12	–	При КС анализ ргоBNP и эхоКГ ежегодно
	G3 NEC/ NET	Резецированная/ нерезецированная	3		–	2-3	12-24	12-24	
Аппендикс	G1-G2	Резецированная	–	–	–	–	–	–	Аппендэктомия
	G1-G2	Резецированная/ нерезецированная	3-6	ХгА, 5-ГИУК, серотонин, ргоBNP	–	3-12	24	–	Правосторонняя гемиколэктомия
	G3 NEC/ NET	Резецированная	3		–	2-3	12-24	12-24	При КС анализ ргоBNP и эхоКГ ежегодно
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 NEC/ NET	Резецированная/ нерезецированная	3	ХгА		2-3	12-24	12-24	–

Прямая кишка	G1-G2, < 1 см	Резецированная	12	ХгА	при наличии симптомов	–	–	–	Эндоскопическое УЗИ при подозрении на рецидив
	G1-G2, 1–2 см					3–12	12–24	–	
	G1-G2, > 2 см				6–12 мес. или при наличии симптомов	3–12	12–24	–	
	G3 NEC/NET					3	12	12–24	
НПО	G1-G2	Резецированные	3–6	ХгА, 5-ГИУК, серотонин	–	3–6	12	–	–
	G3 NEC/NET		3		–	3	12	12–24	–

Сокращения: NEC — нейроэндокринная карцинома, NET — нейроэндокринная опухоль, НПО — метастазы НЭО из невыявленного первичного очага, СРС — сканиграфия рецепторов к соматостатину, ХгА — хромогранин А, 5-ГИУК — 5-гидроксиндолюксусная кислота, АКГГ — адреноректорный гормон, ППГ — паратиреоидный гормон, ПП — панкреатический полипептид, ВИП — вазоактивный интестинальный полипептид, МТС — метастазы, рН ЖС — рН-метрия желудочного сока.

Назначение маркеров проводится в соответствии с локализацией, морфологическими характеристиками, данными инструментальных методов, а также с учетом выявленной гиперсекреции маркеров на диагностическом этапе и подтвержденных гиперфункциональных синдромов.

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-579-588

Цитирование: Волкова М.И., Алексеев Б.Я., Гладков О.А., Матвеев В.Б., Носов Д.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению почечноклеточного рака. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 579–588.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ПОЧЕЧНОКЛЕТОЧНОГО РАКА

Коллектив авторов: Волкова М.И., Алексеев Б.Я., Гладков О.А., Матвеев В.Б., Носов Д.А.

Ключевые слова: почечноклеточный рак, иммунотерапия, ингибиторы m-TOR, ингибиторы VEGF(R), 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 прорастать 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 веретенновидноклеточный рак;
- тубулокистозный почечно-клеточный рак;

- почечно-клеточный рак, ассоциированный с наследственным поликистозом почек;
- папиллярный светлоклеточный почечно-клеточный рак;
- неклассифицируемый почечно-клеточный рак.

Градация ПКР по системе Фурмана, основанная на оценке характеристик клеточных ядер и ядрышек, выделяет четыре степени (G1–G4).

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 мультиспиральная четырехфазная КТ забрюшинного пространства, брюшной и грудной полостей с в/в болюсным контрастированием. Больным с соответствующими симптомами выполняется радиоизотопное исследование костей скелета. При необходимости может быть выполнено дополнительное исследование зон повышенного накопления РФП с помощью рентгенографии, однофотонно-эмиссионной томографии (ОФЭТ), КТ или МРТ. 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 (cT1–4N0–1M0) 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 лимфодиссек-

ция. 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.

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, получавших цитокины, 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 с 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 модифицированную модель MSKCC. В основе модели IMDC лежат факторы, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом пациентов, получавших антиангиогенную терапию (табл. 3).

Таблица 3. Прогностическая модель IMDC и показатели выживаемости у пациентов диссеминированным раком почки, получавших системную терапию (D. Heng, 2010).

Факторы риска • Соматический статус по шкале Карновского < 80% • Концентрация скорректированного по альбумину Ca^{2+} в сыворотке крови > ВГН • Уровень Hb < НГН • Время от диагностирования до начала лекарственной терапии < 1 года • Уровень нейтрофилов > ВГН • 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%
Неблагоприятный (3 и более факторов риска)	7,8 мес.	7%

3.2.2. Лечение

3.2.2.1. Локальное лечение

Выполнение циторедуктивной нефрэктомии до начала системной терапии показано пациентам с 0–1 факторами риска IMDC или MSKCC, потенциально резектабельной первичной опухолью, способным перенести хирургическое вмешательство. У больных с 2–3 факторами риска вопрос о целесообразности циторедуктивной нефрэктомии может быть решен индивидуально, после оценки эффекта индукционной системной терапии. Пациентам с > 3 факторами риска циторедуктивное хирургическое лечение не показано, так как не приводит к увеличению общей выживаемости. Больным с клинически значимыми и/или жизнеугрожающими симптомами первичной опухоли допустимо выполнение паллиативной циторедуктивной нефрэктомии независимо от количества факторов риска.

Радикальное удаление солитарных и единичных метастазов может рассматриваться в качестве возможного лечебного подхода у отдельных больных ПКР с индолентным течением болезни.

Пациентам, подвергнутым радикальному удалению метастазов, может быть рекомендована адъювантная иммунотерапия пембролизумабом в течение 1 года.

Пациенты с симптомными метастазами, прежде всего — в центральной нервной системе и костях, являются кандидатами для паллиативного хирургического лечения. Альтернативой хирургическому лечению метастазов в головном мозге является стереотаксическая ЛТ.

ЛТ может быть использована с паллиативной целью при наличии болевого синдрома у больных с метастатическим поражением костей.

3.2.2.2. Системная противоопухолевая терапия

В настоящее время для клинического использования рекомендованы следующие препараты (табл. 4).

Таблица 4. Препараты и комбинации, рекомендованные для лечения диссеминированного ПКР.

Препарат	Группа	Режим лечения
бевацизумаб + ИНФ	Комбинация анти — VEGF МКА с цитокином	бевацизумаб 10 мг/кг в/в 1 раз в 2 недели + ИНФ 3–6 млн. Ед. п/к 3 раза в неделю
сунитиниб ¹	Тирозинкиназный ингибитор VEGFR-1–3, PDGFR, c-KIT, FLT-3	50 мг/сут. внутрь 1–4 недели, 2 недели перерыв или 50 мг/сут. внутрь 1–2 недели, 1 неделя перерыв
пазопаниб	Тирозинкиназный ингибитор VEGFR-1–3, c-KIT, PDGFR	800 мг/сут. внутрь ежедневно
сорафениб	Тирозинкиназный ингибитор VEGFR-2, RAF-киназы, PDGFR, c-KIT	800 мг/сутки 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
темсиролимус	Ингибитор m-TOR	25 мг в/в 1 раз в нед.
эверолимус	Ингибитор m-TOR	10 мг/сут. внутрь ежедневно
ленватиниб + эверолимус	Комбинация тирозинкиназного ингибитора FGFR 1–4, RET, VEGFR 1–3 и ингибитора m-TOR	ленватиниб 18 мг/сут. внутрь + эверолимус 5 мг/сут. внутрь ежедневно
ниволумаб	Анти-PD-1 МКА	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 МКА	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
ниволумаб + кабозантиниб	Комбинация анти-PD-1 МКА и тирозинкиназного ингибитора MET, VEGFR 1–3, c-KIT, AXL	ниволумаб 240 мг в/в кап. каждые 2 недели или 480 мг в/в кап. каждые 4 недели + кабозантиниб 40 мг × 1 раз в день внутрь ежедневно
пембролизумаб + акситиниб ²	Комбинация анти-PD-1 МКА с тирозинкинасным ингибитором VEGFR 1–3	пембролизумаб 200 мг в/в кап. каждые 3 нед. или 400 мг в/в кап. каждые 6 нед. + акситиниб 5 мг × 2 раза в день ежедневно
пембролизумаб + ленватиниб	Комбинация анти-PD-1 МКА с тирозинкинасным ингибитором FGFR 1–4, RET, VEGFR 1–3	пембролизумаб 200 мг в/в кап. каждые 3 нед. или 400 мг в/в кап. каждые 6 нед. + ленватиниб 20 мг/сут. внутрь ежедневно
авелумаб + акситиниб ²	Комбинация анти-PD-(L)1 МКА с тирозинкинасным ингибитором	авелумаб 800 мг в/в кап. каждые 2 нед. + акситиниб 5 мг × 2 раза в день 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 нежелательных явлений 3–4 степеней тяжести 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.

На выбор оптимального режима лекарственной терапии оказывают влияние гистологический вариант ПКР, наличие саркоматоидного компонента в опухоли, группа риска IMDC, предшествующее лечение и наличие противопоказаний к назначению препаратов различных фармакологических групп.

Лекарственная терапия светлоклеточного ПКР

В первой линии терапии светлоклеточного ПКР (сПКР) группы благоприятного прогноза предпочтительно проведение терапии комбинациями пембролизумаб + лenvатиниб или ниволумаб + кабозантиниб. Использование данных комбинаций у пациентов с благоприятным прогнозом не приводит к статистически значимому увеличению общей выживаемости, но сопровождается достоверным увеличением частоты объективных ответов и выживаемости без прогрессирования по сравнению с сунитинибом. В качестве альтернативных режимов рассматриваются пембролизумаб + акситиниб (увеличивает частоту объективных ответов по сравнению с сунитинибом), а также авелумаб + акситиниб (увеличивает частоту объективных ответов и беспрогрессивную выживаемость по сравнению с сунитинибом; уровень доказательности ниже, чем у режимов предпочтения). 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 + лenvатиниб 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. (до 60–70%) и требует более тщательного мониторинга состояния пациентов по сравнению с монотерапией тирозинкиназными ингибиторами. При использовании комбинации ниволумаб + ипилимумаб частота иммуноопосредованных нежелательных явлений 3–4 ст. увеличивается до 46%.

У ранее не получавших лечения пациентов с саркоматоидной дифференцировкой в опухоли режимами предпочтения являются ниволумаб с кабозантинибом (независимо от группы прогноза) и ниволумаб с ипилимумабом (при промежуточном и неблагоприятном прогнозе). Данные режимы обеспечивают значимое преимущество в общей, беспрогрессивной выживаемости и частоте объективного ответа по сравнению с сунитинибом. В качестве альтернативы рассматриваются комбинации пембролизумаба или авелумаба с акситинибом, которые приводят к увеличению беспрогрессивной выживаемости и частоты объективного ответа по сравнению с сунитинибом.

Больным сПКР, у которых развилась резистентность к антиангиогенной терапии тирозинкиназными ингибиторами в монорежиме или к комбинации бевацизумаб + ИФН, предпочтительно назначение ниволумаба или кабозантиниба. В качестве альтернативы возможно проведение терапии комбинацией лenvатиниба с эверолимусом. У отдель-

ных пациентов, имеющих противопоказания к использованию режимов предпочтения или альтернативного режима, во второй линии допускается назначение акситиниба. 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 с ПКР 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 ипилиумаб + ниволумаб возможно использование тирозинкиназных ингибиторов в монорежиме: сунитиниба или пазопаниба — у пациентов без факторов риска, кабозантиниба или ленватиниба с эверолимусом — при наличии факторов риска.

В случае прогрессирования болезни на фоне комбинации тирозинкиназного ингибитора с анти-PD1/PD-L1 МКА оптимальный выбор терапии для последующей линии остается не изученным. В этих случаях возможной опцией является назначение кабозантиниба или комбинации ленватиниб + эверолимус, если данные препараты не использовались ранее. В качестве допустимых режимов возможно использование других тирозинкиназных ингибиторов, которые ранее не использовались.

В настоящее время роль комбинации бевацизумаба с ИФН, сорафениба, темсиролимуса и эверолимуса в последовательной терапии распространенного ПКР представляется крайне сомнительной.

Лекарственная терапия несветлоклеточного ПКР

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. Желательно включение больных нПКР в клинические исследования.

В настоящее время при папиллярном ПКР предпочтительной опцией является монотерапия кабозантинибом, продемонстрировавшая увеличение беспрогрессивной выживаемости и частоты объективных ответов по сравнению с сунитинибом в исследовании II фазы SWOG 1500. На основании результатов небольших исследований 2 фазы (ESPN, RECORD-3, ASPEN, KEYNOTE-427, CheckMate 920) альтернативными опциями для лечения нПКР являются пембролизумаб, ниволумаб с ипилиумабом, сунитиниб; допустимым режимом — монотерапия эверолимусом.

При раке из собирательных трубочек возможно назначение ХТ комбинацией цисплатин + гемцитабин или карбоплатин + гемцитабин (при противопоказаниях к назначению цисплатина).

Алгоритм выбора режима лекарственной терапии у больных ПКР представлен в табл. 5.

Таблица 5. Алгоритм выбора режима лекарственной терапии первой линии у больных ПКР.

Предшествующее лечение	Группа прогноза IMDC	Режимы предпочтения	Альтернативные режимы	Допустимые режимы
Первая линия терапии светлоклеточного ПКР				
Не было	Благоприятный	пембролизумаб + лenvатиниб ниволумаб + кабозантиниб	пембролизумаб + акситиниб авелумаб + акситиниб	пазопаниб сунитиниб
	Промежуточный и неблагоприятный	ниволумаб + ипилимумаб пембролизумаб + акситиниб пембролизумаб + лenvатиниб ниволумаб + кабозантиниб	авелумаб + акситиниб кабозантиниб	–
Первая линия терапии ПКР с саркоматоидной дифференцировкой				
Не было	Все	ниволумаб + кабозантиниб	пембролизумаб + акситинибом авелумаб + акситиниб	–
	Промежуточный и неблагоприятный	ниволумаб + ипилимумаб ниволумаб + кабозантиниб	авелумаб + акситиниб	–
Первая линия терапии папиллярного ПКР				
Не было	Все	кабозантиниб	пембролизумаб ниволумаб + ипилимумаб сунитиниб	эверолимус
Вторая линия терапии				
Анти-VEGF	Все	ниволумаб кабозантиниб	лenvатиниб + эверолимус	акситиниб
Анти-PD-(L)1 + анти-VEGF	Все	клинические исследования	кабозантиниб ¹ лenvатиниб ¹ + эверолимус	–
Анти-PD-(L)1 + анти-CTLA-4	Благоприятный	клинические исследования	клинические исследования	сунитиниб пазопаниб
	Промежуточный и неблагоприятный			кабозантиниб лenvатиниб + эверолимус

¹ Если препарат не использовался в первой линии терапии.

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 терапии тирозинкиназными ингибиторами необходимо осуществлять мониторинг гематологических показателей, АД и функции щитовидной железы (ТТГ, ТЗ, 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 (темсиролимус, 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, авелумаб, 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 гипопифизит, тиреоидит, поражение надпочечников), нефропатии, гепатиты, нейропатии.

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-589-606

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, 2022 (том 12). 589–606.

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, внутривезикулярная 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

Категории T, N, M	Описание распространения опухоли
• 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
N1	Одиночный (перивезикальный, запирающий, внутренний и наружный подвздошный или крестцовый) лимфоузел
N2	Множественные (перивезикальный, запирающий, 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, T1, TIS)

2.1. Диагностика

- Сбор анамнеза: наличие гематурии
- Физикальный осмотр: выполнить пальпацию мочевого пузыря, области почек с определением симптома поколачивания; проведение тщательного осмотра и пальпации зон возможного лимфогенного метастазирования
- Общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов
- Биохимический анализ крови с определением показателей функции печени, почек
- 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.

В патологоанатомическом заключении после трансуретральной резекции мочевого пузыря следует указывать:

- гистологический тип опухоли;
- процент гетерологической дифференцировки (плоскоклеточной/железистой/трофобластической и т. п.) и/или специфического подтипа уротелиальной карциномы при наличии;
- гистологическую степень злокачественности опухоли (грейд);
- наличие инвазии в субэпителиальную строму и мышечный слой стенки;
- наличие или отсутствие мышечного слоя;
- наличие лимфоваскулярной инвазии;
- наличие неинвазивной опухоли, карциномы in situ;
- стадию по TNM;
- гистологический код по МКБ-О.

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
Высокий	Наличие любого из следующих факторов: • T1 (G2) • G3² • CIS • множественные и рецидивные опухоли >3 см, Ta 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 или доксорубин: 30–50 мг в 25–50 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Первая инстиляция — 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 инстиляции проводятся через 3–4 нед. после ТУР вакциной для лечения рака мочевого пузыря БЦЖ: 100 мг в 40 мл 0,9% раствора хлорида натрия. Экспозиция — 2 часа. 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.

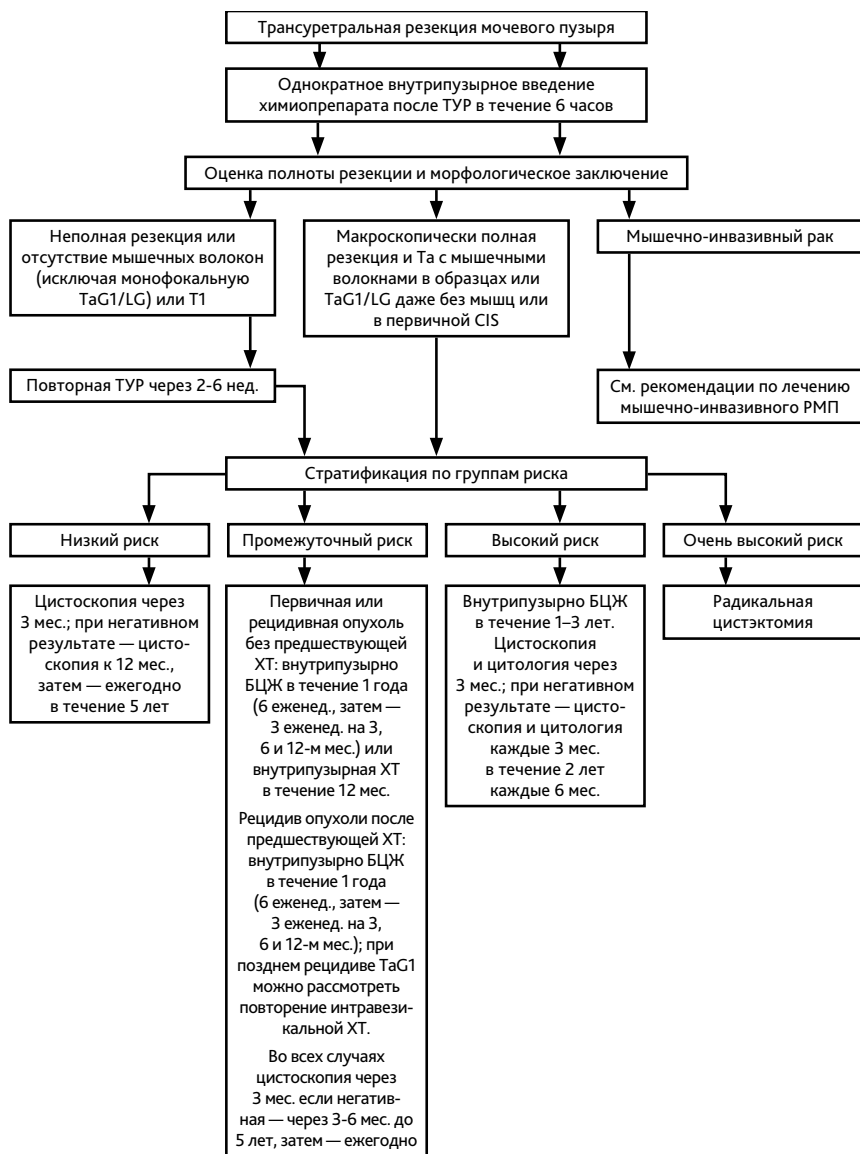


Рисунок 1. Алгоритм лечения и последующего наблюдения больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря.

Противопоказано проведение внутрипузырной инстилляцией 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 лейкоцитурии или асимптоматической бактериурии не является противопоказанием для проведения БЦЖ-терапии, в этих случаях нет необходимости в проведении антибиотикопрофилактики.

Необходимо учитывать возможные осложнения внутрипузырного введения вакцины БЦЖ и дальнейшей лечебной тактики (табл. 4). Частота БЦЖ инфекций после БЦЖ инстилляций может составлять 1%.

Таблица 4. Локальные осложнения, индуцированные внутрипузырной 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	Гидродистенция 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 аминогликозиды; для очагов, рефрактерных к антитуберкулёзной терапии, ревизия мошонки и эпидидимоорхэктомия	Полная отмена БЦЖ

Мочеполовые осложнения	Инициальная терапия	Вспомогательное лечение	Адаптация 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
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 ТУР (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 и наличием CIS 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.

Выполнение цистэктомии рекомендовано также в группе высочайшего риска: уровень инвазии pT1G3 с CIS; множественные, рецидивные опухоли больших размеров; pT1G3 с CIS в простатическом отделе уретры; редкие гистологические варианты опухоли с плохим прогнозом; опухоли T1 с лимфоваскулярной инвазией.

Вариантом лечения для больных, кому не предполагается цистэктомия, является проведение химиолучевой терапии. Мета-анализ данных немногочисленных исследований показал 5-летнюю выживаемость на уровне 72% с частотой полных ответов 78,2%.

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: оценка общего статуса по ECOG, наличие гематурии, учащенное, болезненное мочеиспускание, появление боли

Физикальное обследование: пальпация органов брюшной полости, мочевого пузыря, области почек, периферических лимфатических узлов

- Общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов
- Биохимический анализ крови с определением показателей функции печени, почек
- 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)
- Р-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 позволяют 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 неоадьювантной 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%.

Общепринятым подходом для пациентов с отсутствием противопоказаний к цисплатин-содержащей ХТ в настоящее время является проведение неоадьювантной 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 цисплатина (MVAC, GC) при сохранной функции почек (клиренс креатинина > 60 мл/мин.) и общем удовлетворительном состоянии. Применение 3-недельного GC 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 адьювантной ХТ РМП представлены в табл. 6.

Таблица 6. Рекомендуемые режимы нео- и адьювантной ХТ рака мочевого пузыря.

Название	Режим введения химиопрепаратов
GC	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.
GC 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	метотрекат 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.
DD-MVAC	метотрекат 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.
MCV	метотрекат 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 уротелиальной 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 неоадъювантной ХТ.

Роль адъювантной ХТ не доказана из-за отсутствия крупных валидирующих клинических исследований и противоречивых данных мета-анализов. Однако адъювантная ХТ может быть использована после радикальной цистэктомии у больных с высоким риском развития рецидива: pT3–T4 или pN+, у пациентов, которым не была проведена неоадъювантная ХТ, а также после органосохраняющего лечения с сочетанной ХЛТ. Оптимальным временем для проведения лечения следует считать 6–8 недель после радикальной цистэктомии. При задержке в проведении адъювантной химиотерапии более чем на 3 месяца, следует предпочесть динамическое наблюдение. Рекомендовано проведение 4 циклов химиотерапии MVAC или GC.

Пациентам pT3–T4 или pN+, кто не получил неоадъювантную химиотерапию и не подлечит адъювантной цисплатинсодержащей химиотерапии и при мышечно-инвазивном раке уpT2–T4a и/или pN+, кто получил неоадъювантную цисплатинсодержащую химиотерапию, рекомендовано проведение адъювантной иммунотерапии ниволумабом в течение 12 месяцев. В исследовании CheckMate-274 использование ниволумаба улучшило показатель выживаемости без прогрессии — 21 мес., в сравнении с наблюдением — 11 мес., при этом пока нет различий в общей выживаемости (рис. 2).

Роль адъювантной ЛТ после радикальной цистэктомии не доказана и в настоящее время может быть использована только в случаях при T3–4, N+ или наличии опухоли по краю резекции. Неоадъювантная ЛТ не влияет на выживаемость и не должна проводиться перед радикальной цистэктомией.

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 неоадъювантной ХТ при радикальной цистэктомии, неоадъювантная ХТ также возможна до органосохраняющего лечения с ЛТ/ХЛТ.

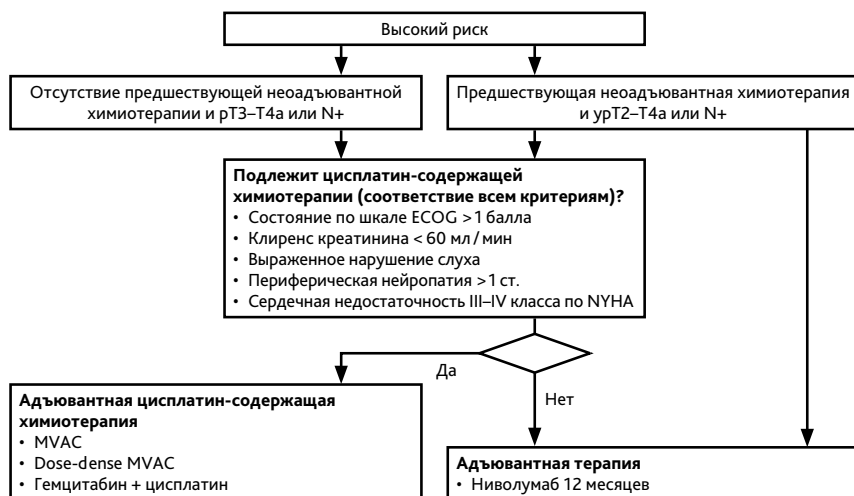


Рисунок 2. Алгоритм адьювантной терапии больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря с высоким риском рецидива.

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	СОД 60–66 Гр (30–33 фракции), 6 нед.
цисплатин 40 мг/м ² в/в еженедельно, 6 введений	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)	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	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 индукционная ХТ с оценкой ответа и с последующим проведением консолидирующего локального лечения (радикальной цистэктомии либо ХЛТ при полном, либо частичном ответе на ХТ). У пациентов без признаков прогрессирования после индукционной ХТ в случае невозможности консолидирующего локального лечения (радикальной цистэктомии или ЛТ) целесообразно проведение поддерживающей иммунотерапии авелумабом. 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 метакронный 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. 3). 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. DD-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 GC и DD-MVAC.

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. Применение режимов, содержащих карбоплатин возможно у пациентов со сниженной функцией почек (клубочковая фильтрация < 60 , но > 30 мл/мин) и/или ECOG ≥ 2 , с симптомами болезни или большими опухолевыми массами, кому необходимо быстрое достижение противоопухолевого эффекта.

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 или периферическая нейропатия > 2 ст;
- сердечная недостаточность III–IV класса по NYHA.

В качестве альтернативы карбоплатин-содержащим комбинациям у пациентов с положительной экспрессией PD-L1 могут быть использованы 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) $\geq 10\%$ (опция не предусмотрена инструкцией по медицинскому применению препарата пембролизумаб). При этом, частота объективных ответов 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.

После завершения 4–6 циклов ХТ «гемцитабин+цисплатин/карбоплатин» через 4–10 недель в качестве поддерживающей терапии оптимально использование авелумаба 800 мг в/в 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.

У пациентов с прогрессированием болезни после ранее проведенной ХТ, не получавших анти-PD1-терапию, назначение пембролизумаба 200 мг в/в 1 день каждые 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. На основании этих данных, пембролизумаб является предпочтительным вариантом лечения этой категории больных. В нерандомизированном исследовании II фазы продемонстрирована также эффективность ингибитора иммунных контрольных точек ниволумаба 3 мг/кг в/в 1 раз в 14 дней. 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.

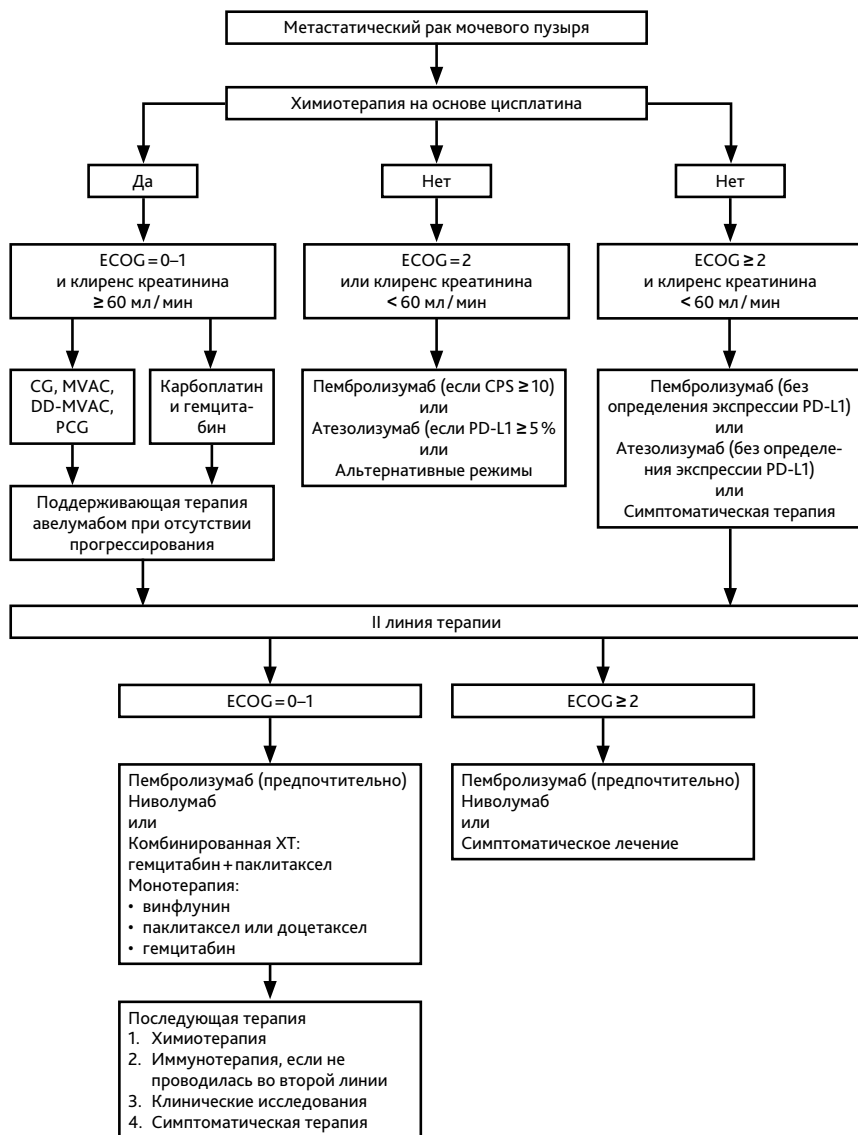


Рисунок 3. Алгоритм лечения пациентов метастатическим раком мочевого пузыря.

Таблица 8. Рекомендуемые режимы химиотерапии метастатического рака мочевого пузыря.

Название	Режим введения химиопрепаратов
GC	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.
GC 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.
GemCarbo	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.
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.
DD-MVAC	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.
GP ¹	гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й день + паклитаксел 150 мг/м ² в/в в 1-й день, каждые 3 нед.
винфлунин	280–320 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед.
гемцитабин	800–1200 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед.
паклитаксел	80 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед. или 135–200 мг/м ² в/в кап. 1-й день каждые 3 нед.
доцетаксел	60–100 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. или 400 мг в виде в/в инфузии в течение 30 минут каждые 6 недель
авелумаб	800 мг в виде в/в инфузии в течение 60 минут каждые 2 недели
ниволумаб	3 мг/кг или 240 мг в виде в/в инфузии каждые 2 недели, либо 480 мг в виде в/в инфузии каждые 4 недели. Первое введение должно быть осуществлено в течение 60 минут, при хорошей переносимости все последующие — на протяжении 30 минут

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 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 2,6 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. Оценку 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: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-607-626

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, 2022 (том 12). 607–626.

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, андрогенная депривация, доцетаксел, кабазитаксел, абиратерона ацетат, апалутамид, даролутамид, энзалутамид, радия хлорид [²²³Ra], 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

Стадирование РПЖ должно проводиться по системе AJCC (8-е изд. 2017 г.) (табл. 1).

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

Клиническая стадия	Патоморфологическая стадия	Характеристика
cT1	–	Клинически не определяемая (не пальпируемая и не визуализируемая) опухоль
cT1a	–	Случайная гистологическая находка: опухоль обнаружена в $\leq 5\%$ образцов удаленной ткани
cT1b	–	Случайная гистологическая находка: опухоль обнаружена в $> 5\%$ образцов удаленной ткани
cT1c	–	Опухоль обнаружена при игольной биопсии, не пальпируемая 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 железистого эпителия преобладающего по распространенности (основного) компонента опухоли и степени дифференцировки железистого эпителия второго по распространенности компонента опухоли.

Таблица 2. Степени злокачественности РПЖ по Глисону (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, а также 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 (BRCA2, BRCA1, ATM, PALB2, CHEK1, CHEK2) 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;
- мультипараметрическая магнитно-резонансная томография (мпМРТ) таза с контрастированием;
- биопсия предстательной железы под контролем ТРУЗИ или 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 перинеуральной инвазии и инвазии в капсулу железы. При обнаружении простатической интраэпителиальной неоплазии (ПИН) указывают глубину морфологических изменений, выделяя ПИН высокой и низкой степени. При необходимости биопсия простаты может быть выполнена повторно 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
		Неблагоприятный	2–3 фактора риска, группа градации 3, ≥50% позитивных столбцов

Риск	Описание
Высокий	Не имеет признаков очень высокого риска, имеет не менее одного из следующих признаков: Т3а, группа градации 4–5, ПСА >20 нг/мл
Очень высокий	Имеет не менее одного из следующих признаков: Т3b–Т4, первичный индекс Глисона 5, >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	Дополнительное обследование не показано
Неблагоприятный промежуточный	Остеосцинтиграфия ^{1,2} КТ органов грудной, брюшной полости и забрюшинного пространства ²
Высокий	Остеосцинтиграфия ^{1,2} КТ органов грудной, брюшной полости и забрюшинного пространства ²
Очень высокий	Остеосцинтиграфия ^{1,2} КТ органов грудной, брюшной полости и забрюшинного пространства ²

¹ Альтернативой остеосцинтиграфии для выявления метастазов в костях может служить ПЭТ-КТ с ¹⁸F-фторидом натрия или ПЭТ-КТ¹¹С-холином, ⁶⁸Ga-простатическим специфическим мембранным антигеном (ПСМА), ¹⁸F-ПСМА, позволяющая визуализировать как метастазы в костях, так и метастатическое поражение иных органов

² Альтернативой КТ грудной, брюшной полости и забрюшинного пространства может служить ПЭТ-КТ с ¹⁸F-ПСМА, ⁶⁸Ga-ПСМА.

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 экспериментальную ПСМА-терапию (¹⁷⁷Lu-ПСМА, ²²⁵Ac-ПСМА).

3. ЛЕЧЕНИЕ

3.1. Лечение первичного неметастатического РПЖ

Подходами к ведению больных неметастатическим РПЖ, рекомендованными в клинической практике, являются: активное наблюдение, радикальная простатэктомия (РПЭ), 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.

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 ТЛАЭ при риске метастазов ≥2% ¹
		<10 лет	ДЛТ или брахитерапия или выжидательная тактика (метод выбора)
	Неблагоприятный	≥10 лет	РПЭ с ТЛАЭ при риске метастазов ≥2% ¹ или ДЛТ или брахитерапия с/без АДТ 4 месяца
		<10 лет	ДЛТ или брахитерапия с/без АДТ 4 месяца 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 ТЛАЭ ¹
		<5 лет или нет симптомов	Выжидательная тактика или АДТ или ДЛТ

РПЭ — радикальная простатэктомия; ДЛТ — дистанционная лучевая терапия; ТЛАЭ — тазовая лимфаденэктомия; АДТ — андроген-депривационная терапия.

¹ При pT3a — b или R+и неопределяемом ПСА — немедленная или отсроченная до момента повышения ПСА >0,1 нг/мл; при pN+ — адъювантная АДТ или ДЛТ с АДТ или динамическое наблюдение.

Активное наблюдение подразумевает отсутствие лечения и регулярные повторные обследования, включающие контроль ПСА каждые 6 мес., пальцевое ректальное исследование, МРТ таза с контрастированием и повторную биопсию не более 1 раза в 12 мес. Показанием к назначению радикального лечения служит появление признаков прогрессирования заболевания: выявление 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 по радикальным программам необходимо проводить с применением методики 3D-конформной ЛТ или IMRT с достижением высоких СОД. Режим

гипофракционирования 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. Ультрагипофракционированный подход возможен в центрах с наработанным опытом. Дистанционная ЛТ показана в качестве возможной опции больным группы очень низкого риска с ОПЖ≥20 лет, группы низкого риска с ОПЖ≥10 лет, групп промежуточного, высокого и очень высокого риска.

Брахитерапия (введение в ткань предстательной железы радиоактивных зерен ¹²⁵I, ¹⁰³Pd, ¹⁹²Ir, ¹³⁷Cs) в качестве возможного самостоятельного метода лечения показана пациентам группы очень низкого риска с ОПЖ≥20 лет, группы низкого риска с ОПЖ≥10 лет и больным группы промежуточного риска. Пациентам групп высокого и очень высокого риска с ОПЖ≥5 лет возможно проведение брахитерапии в комбинации с дистанционной ЛТ (табл. 7).

Таблица 7. Режимы лучевой терапии при РПЖ cT1–4N0–1M0–1.

Вид лучевой терапии	Предпочтительные РОД и режим фракционирования	Группа риска неметастатического РПЖ					M1 с малым объемом опухоли
		Очень низкий и низкий	Промежуточный благоприятный	Промежуточный неблагоприятный	Высокий и очень высокий	N+	
Дистанционная ЛТ							
Умеренное гипофракционирование (предпочтительно)	3 Гр×20 фракций 2,7 Гр×26 фракций 2,5 Гр×28 фракций	+	+	+	+	+	–
	2,75 Гр×20 фракций	–	–	–	–	–	+
Конвенционное фракционирование	1,8–2 Гр×37–45 фракций	+	+	+	+	+	–
Ультрагипофракционирование	7,25–8 Гр×5 фракций 6,1–7 Гр×7 фракций	+	+	+	+	–	–
	6 Гр×6 фракций	–	–	–	–	–	+
Брахитерапия							
Низкодозная ¹²⁵ I ¹⁰³ Pd ¹³⁷ Cs	145 Гр 125 Гр 115 Гр	+	+	–	–	–	–

Вид лучевой терапии	Предпочтительные РОД и режим фракционирования	Группа риска неметастатического РПЖ					МТ с малым объемом опухоли
		Очень низкий и низкий	Промежуточный благоприятный	Промежуточный неблагоприятный	Высокий и очень высокий	N+	
Высокодозная ¹⁹² Ir	13,5 Гр×2 импланта 9,5 Гр 2 р/сут. ×2 импланта	+	+	–	–	–	–
Сочетанная брахитерапия и дистанционная ЛТ							
Низкодозная ¹²⁵ I ¹⁰³ Pd ¹³⁷ Cs	110–115 Гр 90–100 Гр 85 Гр	–	–	+	+	–	–
Высокодозная ¹⁹² Ir	10,75 Гр×2 фракции	–	–	+	+	–	–

Проведение адъювантной АДТ увеличивает общую выживаемость больных групп неблагоприятного 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. Монотерапия бикалутамидом в дозе 150 мг/сут. допустима у пациентов с противопоказаниями к назначению агонистов ГРГ. Допустимо проведение короткого курса (≤ 3 месяцев) неoadъювантной АДТ перед облучением для редукции объема простаты у отдельных пациентов с нарушением мочеиспускания. Хирургическая кастрация в качестве конкурентной и адъювантной АДТ не рекомендована.

Радикальная простатэктомия (РПЭ) — метод радикального хирургического лечения неметастатического 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.

Факторами риска прогрессирования после РПЭ являются наличие опухолевых клеток по краю хирургического разреза (R+), особенно, при их диффузном расположении или наличии 3 и более фокусов положительного хирургического края, прорастание опухоли через капсулу простаты (pT3a) и/или в семенные пузырьки (pT3b), наличие метастазов в регионарных лимфоузлах (pN+).

Оперированным пациентам с одним и более факторами риска, включая категории pT3a, pT3b и/или R+и ПСА $\leq$ 0,1 нг/мл рекомендуется динамическое наблюдение с измерением ПСА каждые 3–6 месяца с тем, чтобы назначить ДЛТ при повышении ПСА $>$ 0,1 нг/мл на ложе простаты (до СОД 64–72 Гр). Рекомендуется проведение исследования ПСМА-ПЭТ/КТ при росте ПСА, которое может выявить локальные, регионарные и отдаленные очаги и определить тактику лечения. Адьювантная ДЛТ на ложе простаты (до СОД 64–72 Гр) при наличии факторов риска после РПЭ при ПСА $<$ 0,1 нг/мл рекомендуется пациентам в том случае, если динамическое наблюдение не является возможной для них опцией. Добавление АДТ (4–6 мес.) к ДЛТ при уровне ПСА $>$ 0,1 увеличивает биохимический контроль и выживаемость без прогрессирования, а при ПСА $>$ 0,7 увеличивает общую выживаемость.

Методом выбора у пациентов с категорией pN+является адьювантная АДТ (1,5–3 года). Добавление ДЛТ к АДТ у таких пациентов ассоциировалось с улучшенной общей выживаемостью в крупном ретроспективном исследовании, однако проспективных исследований не существует. Альтернативой служит динамическое наблюдение с отсроченным лечением в случае повышения ПСА $>$ 0,1 нг/мл.

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.

3.2. Лечение пациентов с персистирующим значением ПСА или ПСА-рецидивом после радикальных методов лечения

У 30% больных, подвергнутых РПЭ или ЛТ по радикальной программе, сохраняется определяемый ПСА или появляется биохимический рецидив заболевания, в большинстве случаев — в течение первых 2 лет после завершения лечения. Источником ПСА-рецидива могут служить продолженный рост первичной опухоли или локальный рецидив, метастазы, а также нормальная ткань простаты, поддерживающая не изменяющийся во времени уровень маркера в сыворотке крови.

Для выявления источника ПСА-рецидива после РПЭ показана ПСМА-ПЭТ/КТ. При недоступности ПСМА-ПЭТ/КТ и ПСА $\geq$ 1 нг/мл может быть выполнена ^{11}C холин-ПЭТ/КТ при условии, что результаты могут повлиять на лечебную тактику. Пациентам с биохимическим рецидивом после ДЛТ, потенциально подходящим для локального лече-

ния, показана мпМРТ таза и биопсия области, подозрительной в отношении рецидива, или ПЭТ/КТ с ПСМА или ^{11}C -холином.

Факторами риска метастазирования и смерти от рака простаты у больных с биохимическим рецидивом после РПЭ являются время удвоения ПСА (ВУПСА) <12 месяцев и Grade 4–5; для больных после ДЛТ факторами риска являются время до ПСА-рецидива <18 месяцев и Grade 4–5.

Больные с ПСА-рецидивом группы низкого риска после РПЭ (ВУПСА >12 месяцев и Grade <4) могут являться кандидатами для динамического наблюдения. Пациентам группы высокого риска (ВУПСА <12 месяцев или Grade 4–5) показана спасительная ДЛТ в СОД не менее 66 Гр с АДТ (6 мес.). Негативные результаты ПЭТ/КТ и ПСА $<0,2$ нг/мл не должны приводить к отсрочке спасительной ДЛТ.

Пациенты с ПСА-рецидивом группы низкого риска после ДЛТ (время до ПСА-рецидива >18 месяцев и Grade <4) являются кандидатами для динамического наблюдения. Пациентам группы высокого риска (время до ПСА-рецидива ≤ 18 месяцев или Grade 4–5) с верифицированным местным рецидивом возможно проведение спасительного лечения (РПЭ с ТЛАЭ, криоабляция, абляция высокоинтенсивной сфокусированной ультразвуковой волной (HIFU), брахитерапия в специализированных центрах).

Пациентам с биохимическим рецидивом группы высокого риска, не являющимся кандидатами для спасительного локального лечения, показана 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.

1.3. Лечение метастатического РПЖ

Дозовые режимы препаратов, применяемых для лекарственного лечения РПЖ, приведены в табл. 8.

Таблица 8. Препараты и дозовые режимы для лечения РПЖ.

Фармакологическая группа	Препарат, режим дозирования, путь введения
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 ГРГ	дегареликс 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

Фармакологическая группа	Препарат, режим дозирования, путь введения
Антиандрогены Нестероидные, 1 поколение Нестероидные, 2 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» - энзалутамид 160 мг внутрь 1 раз в сутки¹ - апалутамид 240 мг 1 раз в сутки¹ - даролутамид 600 мг×2 раза в сутки¹
Ингибиторы стероидогенеза	абиратерона ацетат 1000 мг внутрь 1 раз в сутки в комбинации с преднизолоном 10 мг внутрь 1 раз в сутки¹
Химиопрепараты	- доцетаксел 75 мг/м² в/в в комбинации с преднизолоном внутрь 10 мг в сутки¹ - кабазитаксел 20–25 мг/м² в/в капельно 1 раз в 3 недели в комбинации с преднизолоном 10 мг в сутки¹
Радиофармпрепараты для системного применения	радия хлорид [²²³Ra] 55 кБк/кг в/в 1 раз в 4 недели, 6 инъекций¹
PARP-ингибиторы	олапариб 300 мг внутрь 2 раза в сутки¹

ГРГ — гонадотропный рилизинг-гормон; PARP — поли(аденозинфосфат-рибоза)-полимераза.

¹ На фоне продолжающейся АДТ агонистами/антагонистами ГРГ.

3.3.1. Метастатический гормоно-чувствительный рак предстательной железы

Все больные метастатическим гормоночувствительным РПЖ (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 гормоночувствительном 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) (табл. 7). Данный подход способствует увеличению общей выживаемости.

3.3.1.2. Локальное лечение метастазов при метастатическом гормоночувствительном 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 (абиратерона ацетат с преднизолоном) или доцетакселом. АДТ в самостоятельном виде (без комбинации с другими препаратами) может быть назначена больным с противопоказаниями к комбинированному лечению (табл. 9).

Таблица 9. Лекарственное лечение гормоночувствительного РПЖ.

Гормоночувствительный РПЖ	После локального лечение первичной опухоли	Критерий выбора терапии	Режим выбора	Допустимый режим
Неметастатический	Нет	Отказ от радикального лечения	АДТ	–
Метастатический	Нет	Малый объем	АДТ + апалутамид или энзалутамид	АДТ
		Большой объем	АДТ + доцетаксел или абиратерон или апалутамид или энзалутамид	АДТ
	Да	Только метастазы в костях	АДТ + доцетаксел или абиратерон или апалутамид или энзалутамид или доцетаксел+даролутамид	АДТ
	Да	Большой объем	АДТ + доцетаксел или абиратерон или апалутамид или энзалутамид или доцетаксел+абиратерон	АДТ

3.3.1.3.1. 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. Пациентам, которым планируется проведение комбинированного лечения без включения

антиандрогенов второго поколения, для предотвращения синдрома «вспышки болезни» (появление или увеличение интенсивности симптомов) одновременно с назначением агонистов ГРГ проводится индукционная терапия антиандрогенами первого поколения (предпочтительнее бикалутамидом) 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 ГРГ. 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 из группы градации РПЖ 1–3 с противопоказаниями к комбинированному лечению 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. 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.

3.3.1.3.2. 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.

2. Комбинированная ГТ абиратероном 1000 мг/сут. (в комбинации с преднизолоном 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 больным группы высокого риска (наличие не менее 2 из 3 нижеследующих критериев: сумма Глисона ≥ 8 , метастазы в костях в количестве ≥ 3 , 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.

4. Добавление абиратерона к химиогормонотерапии (АДТ+доцетаксел) у пациентов с первично диагностированным мГЧРПЖ обеспечивает статистически значимый выигрыш в общей выживаемости преимущественно при большой метастатической нагрузке и увеличение выживаемости без прогрессирования вне зависимости от метастатической нагрузки. Добавление ингибитора андрогенного сигнала (даролутамид 1200 мг/сут) к химиогормонотерапии (АДТ+доцетаксел 75 мг/м² в/в 1 раз в 21 день, 6 инфузий) обеспечивает значимое преимущество в общей выживаемости по сравнению с химиогормонотерапией у пациентов с первично диагностированным мГЧРПЖ. Использование данных комбинаций ассоциировано с приемлемым повышением частоты ожидаемых нежелательных явлений.

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.

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 20 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-х 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 улучшающие качество жизни;
- все больные КРРПЖ с метастазами в костях должны получать остеомодифицирующие препараты.

3.3.2.1. Первичный кастрационно-резистентный рак предстательной железы

3.3.2.1.1. ПЕРВИЧНЫЙ НЕМЕТАСТАТИЧЕСКИЙ КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНЫЙ РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

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 с ВУПСА ≤10 мес. Данной категории пациентов показано назначение нестероидного антиандрогенов второго поколения энзалутамида (160 мг/сут.) или апалутамида (240 мг/сут.) или даролутамида (600 мг×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 с ВУПСА >10 мес. показано продолжение АДТ (табл. 10).

Таблица 10. Лекарственное лечение неметастатического КРРПЖ.

Критерий выбора терапии	Режим выбора
ВУПСА ≤10 месяцев	АДТ + апалутамид или даролутамид или энзалутамид
ВУПСА >10 месяцев	Продолжение АДТ

ВУПСА — время удвоения простатического специфического антигена.

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 (абиратерона ацетат+преднизолон или энзалутамид) или системной радионуклидной терапии радия хлоридом [^{223}Ra] (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 с первичным КРРПЖ независимо от длительности предшествующей АДТ и локализации метастазов при отсутствии противопоказаний к ХТ. Проведение предшествующей химиогормонотерапии по поводу ГЧРПЖ 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 введениями — 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.

Абиратерона 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; 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.).

В случае развития КРРПЖ у больных, получающих комбинацию АДТ+энзалутамид или АДТ+абиратерон по поводу мГЧРПЖ, замена одного ингибитора андрогенного сигнала на другой не целесообразна.

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, абиратерона ацетат или радия хлорид [^{223}Ra] являются возможными лечебными опциями, которые продемонстрировали увеличение общей выживаемости в рандомизированных исследованиях при доцетаксел-резистентных опухолях.

Кабазитаксел (полусинтетический таксан третьего поколения) назначается в дозе 25 мг/м² или 20 мг/м² (по решению врачебной комиссии) 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. Эффективность кабазитаксела не зависит от длительности или эффективности предшествующей АДТ на этапе лечения гормонально — чувствительной болезни.

Дозовые режимы абиратерона и энзалутамида при доцетаксел-резистентном КРРПЖ аналогичны описанным выше. Эффективность ингибиторов андрогенного сигнала выше у пациентов с длительностью предшествующей АДТ > 12 месяцев.

3.3.2.2.2. КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНЫЙ РПЖ, ПРОГРЕССИРУЮЩИЙ ПОСЛЕ ИНГИБИТОРОВ АНДРОГЕННОГО СИГНАЛЬНОГО ПУТИ

Возможно назначение доцетаксела, кабазитаксела (пациентам, ранее получавшим доцетаксел), радия хлорида [^{223}Ra] или олапариба.

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 РФП 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 метабо-

лической активностью при стандартной остеосцинтиграфии с препаратами Тс-99 m или при ПЭТ с NaF¹⁸.

Радия хлорид [²²³Ra] является альфа-излучающим радионуклидом, в основе механизма действия 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 [²²³Ra] не приводит к увеличению риска гематологической токсичности при назначении ХТ в последующих линиях терапии.

3.3.2.3. Кастрационно-резистентный рак предстательной железы с наличием герминальных и соматических мутаций в генах гомологичной рекомбинации ДНК или микросателлитной нестабильности

Вероятность выявления герминальных или соматических мутаций в одном из генов гомологичной рекомбинации ДНК (BRCA2, BRCA1, ATM) при КРПЖ может достигать 15%. Наиболее часто выявляемой мутацией является мутация в гене BRCA2 (до 5,3% всех случаев мКРПЖ). При данных молекулярных нарушениях терапия PARP-ингибитором олапарибом в дозе 300 мг×2 раза в день у пациентов с метастатическим КРПЖ 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 высокой MSI (MSI-H) у пациентов РПЖ не превышает 3%. При выявлении MSI-H у пациентов с прогрессирующим мКРПЖ на фоне или после ХТ доцетакселом (и/или кабазитакселом) и антиандрогенами нового поколения показано применение пембролизумаба 200 мг 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 кастрационной 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.

Алгоритм выбора лекарственной терапии при мКРРПЖ представлен в табл. 11.

Таблица 11. Лекарственное лечение метастатического КРРПЖ.

Предшествующее лечение	Критерий выбора терапии	Режим выбора	Допустимый режим
АДТ	АДТ эффективна ≤12 месяцев	АДТ+доцетаксел	АДТ + абиратерон или энзалутамид
	АДТ эффективна >12 месяцев	АДТ+абиратерон энзалутамид	АДТ + доцетаксел
	Только метастазы в костях	АДТ+радия хлорида [²²³ Ra]	АДТ + доцетаксел или абиратерон или энзалутамид
АДТ +доцетаксел	АДТ эффективна ≤12 месяцев	АДТ+кабазитаксел	АДТ + абиратерон или энзалутамид
	АДТ эффективна >12 месяцев	АДТ+абиратерон или энзалутамид	АДТ + кабазитаксел
	Только метастазы в костях	АДТ+радия хлорида [²²³ Ra]	АДТ + кабазитаксел или абиратерон или энзалутамид
АДТ +ингибиторы андрогенного сигнала	Все	АДТ+доцетаксел	АДТ + энзалутамид ¹ или абиратерон ¹ или кабазитаксел ²
	Только метастазы в костях	АДТ+радия хлорида [²²³ Ra]	АДТ + доцетаксел или энзалутамид ¹ или абиратерон ¹ или кабазитаксел ²
	При мутациях ГР	АДТ+олапариб	АДТ + доцетаксел или энзалутамид ¹ или абиратерон ¹ или кабазитаксел ²
АДТ +доцетаксел и АДТ +ингибиторы андрогенного сигнала	Все	АДТ+кабазитаксел	АДТ + доцетаксел или энзалутамид ¹ или абиратерон ¹
	Только метастазы в костях	АДТ+радия хлорида [²²³ Ra]	
	При мутациях ГР	АДТ+олапариб	
	При MSI-H	АДТ+пембролизумаб	
	При нейроэндокринной дифференцировке	этопозид или доцетаксел +цисплатин или карбоплатин с/без АДТ	–

АДТ — андроген-депривационная терапия; ГР — гены гомологичной рекомбинации дезоксирибонуклеиновой кислоты; MSI-H — высокая микросателлитная нестабильность.

¹ Абиратерон после энзалутамида или энзалутамид после абиратерона; допустима реиндукция ранее эффективного ингибитора андрогенного сигнала, не применявшегося в течение последних 12 месяцев у пациентов, получивших ранее и абиратерон, и энзалутамид.

² У больных, получавших в течение последних 12 месяцев доцетаксел.

3.3.3. Остеомодифицирующие препараты при метастатическом поражении костей скелета

Назначение остеомодифицирующих препаратов (ОМА) — бисфосфонатов и деносу-маба — способствует репарации костной ткани и уменьшению интенсивности болевого синдрома и показано больным с метастазами КРРПЖ в костях.

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.

3.3.4. Паллиативная терапия симптомных костных метастазов

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.

Применение РФП, основанных на бета-эмиттерах (Самарий, ^{153}Sm ; оксабифор Стронция хлорид ^{89}Sr) может быть рекомендовано в качестве средства длительного и стойкого подавления болевого синдрома, вызванного метастазами в костях, с целью 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.

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-627-658

Цитирование: Румянцев А.А., Гладков О.А., Матвеев В.Б., Проценко С.А., Трякин А.А., Тюляндин С.А. и соавт. Практические рекомендации по лечению герминогенных опухолей у мужчин. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 627–658.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ГЕРМИНОГЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ У МУЖЧИН

Коллектив авторов: Румянцев А.А., Гладков О.А., Матвеев В.Б., Проценко С.А., Трякин А.А., Тюляндин С.А., Федянин М.Ю.

Ключевые слова: герминогенные опухоли, семинома, несеминома, внегонадные опухоли, орхофунгулэктомия, рак яичка, АФП, β -ХГЧ, ЛДГ

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Свыше 90% всех герминогенных опухолей у мужчин представлено 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 сеиномы и несеиномные опухоли. К последним относят опухоли, содержащие любой несеиномный компонент, а также «чистые» сеиномы с повышенным уровнем АФП (> 20 нг/мл). Пациенты с сеиномой II–III стадии и высоким уровнем β -ХГЧ (> 1000 мМЕ/мл) имеют менее благоприятный прогноз, на основании чего рекомендуется их лечить по принципам терапии несеиномных 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 IGCCC (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 орхофуникулэктомии (ОФЭ) для классифицирования 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 оперативных вмешательств на паховой области (низведение яичка, грыжесечение и др.), то метастазы в паховых лимфатических узлах в данном случае определяются как регионарные.

Клиническая оценка:

- cNx — недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов;
- cN0 — нет признаков метастазов в регионарных лимфатических узлах;
- cN1 — метастазы в одном или нескольких лимфатических узлах ≤ 2 см в наибольшем измерении;
- cN2 — метастазы в одном или нескольких лимфатических узлах > 2 см, но ≤ 5 см в наибольшем измерении;
- cN3 — 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 — метастазы <2 см в наибольшем измерении с поражением до 5 узлов;
- pN2 — метастазы >2 см, но ≤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 — отдаленные метастазы;
 - M1a — метастазы в нерегионарных лимфатических узлах или легких;
 - 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 <5000 мМЕ/мл АФП <1000 нг/мл;
- S2 — ЛДГ 1,5–10×ВГН или β-ХГЧ 5000–50000 мМЕ/мл или АФП 1000–10000 нг/мл;
- S3 — ЛДГ >10×ВГН или β-ХГЧ >50000 мМЕ/мл или АФП >10000 нг/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 IS ¹	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 β-ХГЧ). Стадия S1 устанавливается только после выполнения ОФЭ.

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 ЛДГ²
ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОГНОЗ 28% пациентов, 5-летняя общая выживаемость — 80%	
- Локализация первичной опухоли в яичке или забрюшинном пространстве - Отсутствие нелегочных висцеральных метастазов - АФП 1000–10000 нг/мл¹ и/или - β-ХГЧ 5000–50000 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 > 10000 нг/мл¹ и/или - β-ХГЧ > 50000 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 Уровень ЛДГ > 2,5×ВГН при семиномах ассоциировано с ухудшением выживаемости пациентов и, вероятно, требует более интенсивной терапии (в рамках программ терапии промежуточного прогноза).

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 (должно быть выполнено, как минимум, до и после ОФЭ);
- 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. 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 50,000 мМЕ/мл) и/или с множественными метастазами в легких (риск также повышен у пациентов с суммарным размером метастатических очагов в легких ≥ 3 см, метастазами в костях, при возрасте >40 лет);
- радиоизотопная сцинтиграфия 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 с герминогенными опухолями. При планировании ХТ необходимо обсудить с пациентом риск нарушения фертильности и необходимость криоконсервации спермы. Процедуру целесообразно выполнять до начала ХТ, оптимально — до ОФЭ.

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 орхофуникулэктомии). 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 несеминомных опухолях. Высокий (свыше 1000 мМЕ/мл) уровень β -ХГЧ до или после выполнения ОФЭ также позволяет заподозрить наличие несеминомного 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 излечиваются. По этой причине стандартным подходом вне зависимости от факторов риска 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:

- адъювантная ХТ карбоплатином — АUC7 в/в капельно (доза в мг = $7 \times [\text{клиренс креатинина} + 25]$). Клиренс креатинина определяется по формуле Cockcroft–Gault. Проводится 1 курс адъювантной ХТ;
- ЛТ терапия на область парааортальных лимфатических узлов (Th10–L5) в суммарной очаговой дозе 20 Гр, 10 фракций. 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). Проведение ЛТ ассоциируется с повышением риска вторичных злокачественных опухолей.

Проведение адъювантной терапии позволяет снизить риск развития рецидива до $\approx 5\%$, но не влечет за собой возможности отказа от последующего наблюдения. 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)

Возможны следующие варианты лечения:

- ХТ по аналогии со IIC стадией (см. ниже) или

- ЛТ терапия 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 семиномы 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 семиномы 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×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

Показана ХТ по аналогии с лечением IIC–III стадий.

3.2.2.3. Оценка эффективности при метастатическом процессе

Показана КТ с в/в контрастированием органов грудной клетки и брюшной полости, малого таза, определение концентрации опухолевых маркеров через 3–4 нед. после завершения ХТ.

3.2.2.4. Лечение и наблюдение больных распространенной семиномой после химиотерапии

Резидуальная опухоль после ХТ в подавляющем большинстве случаев представлена некрозом. Кроме того, вследствие особенностей роста семиномы попытка удаления остаточных забрюшинных лимфоузлов лишь в половине случаев бывает радикальной. Больным с резидуальной опухолью максимальным размером менее 3 см рекомендовано наблюдение. 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 рекомендуется наблюдение, при повышенном накоплении — следует рассмотреть вопрос о хирургическом лечении. При высоком риске хирургического вмешательства (например, из-за вовлечения магистральных сосудов) рекомендовано повторное выполнение ПЭТ-КТ через 3–4 мес. При сни-

жении/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 выполнения 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% пациентов. Для I стадии несеминозных опухолей известен ряд факторов, негативно влияющих на риск рецидива, важнейший из них — инвазия опухолью кровеносных и лимфатических сосудов. При опухолевой инвазии сосудов риск рецидива достигает 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 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.

При отказе больных от наблюдения или адъювантной терапии 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 ЗЛАЭ не предотвратит развитие отдаленных метастазов (в основном, в легких) у 10% больных. В целом, выполнение ЗЛАЭ ассоциировано с большей вероятностью рецидива по сравнению с 1 курсом адъювантной ХТ по схеме ВЕР.

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 β -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. Персистен-

рование (стабилизация или замедленная скорость снижения на протяжении не менее 2 повторных измерений в одной лаборатории с интервалом не менее 7 дней) уровней АФП/β-ХГЧ свидетельствует о наличии жизнеспособной резидуальной опухоли и требует проведения системной ХТ в соответствии с принципами лечения пациентов с диссеминированными несеминомными 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, имеющей место в 3–8% случаев даже при выполнении нервосберегающей ЗЛАЭ. При pN+ в зависимости от степени распространенности процесса возможно как наблюдение, так и проведение 2 циклов адъювантной ХТ по схеме 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). В сомнительных случаях для более точной оценки состояния лимфатических узлов может быть использована ПЭТ-КТ.

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 по схеме ВЕР или 4 цикла EP (при противопоказаниях к применению леомидина);
- Промежуточный прогноз (по IGCCCG): 4 цикла ВЕР или 4 курса PEI позволяют добиться 5-летней выживаемости у 80% больных. Добавление паклитаксела к режиму ВЕР (режим ТВЕР + филграстим) улучшило выживаемость без прогрессирования по сравнению со стандартным ВЕР у пациентов с промежуточным прогнозом, но ценой большей токсичности и без влияния на общую выживаемость.

- Неблагоприятный прогноз (по IGCCCG): стандартная терапия 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 аутологичных кроветворных стволовых клеток) 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 по схеме PEI или TIP. При схожей эффективности обе комбинации являются более миелотоксичными.
- При лечении пациентов с несеминомными герминогенными опухолями с промежуточным или неблагоприятным прогнозом по классификации IGCCCG целесообразно определение темпов снижения опухолевых маркеров (АФП, β -ХГЧ, если были повышены исходно) после первого или второго курса ХТ для прогностической стратификации пациентов. Неудовлетворительные темпы снижения концентрации АФП и/или β -ХГЧ могут рассматриваться в качестве фактора, ассоциированного со снижением эффективности первой линии терапии, и быть основанием для изменения терапии, хотя оптимальный режим лечения по настоящее время не определен.

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 IIС–III стадии 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).

Пациенты с первичными медиастальными несеминомными герминогенными опухолями:

- всегда относятся к группе неблагоприятного прогноза по классификации IGCCCG;
- характеризуются более высокими рисками прогрессирования опухолевого процесса и смерти по сравнению с другими герминогенными опухолями;
- характеризуются повышенным риском развития гемобластозов (в первую очередь, острый миелолейкоз);
- отличаются повышенными рисками осложнений противоопухолевого лечения.

В силу этих причин лечение таких пациентов следует проводить в специализированных центрах.

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.

Один из вариантов «стабилизационного» курса по схеме ЕР для пациента, находящегося в тяжелом состоянии может выглядеть следующим образом:

- день 1 — этопозид 100 мг/м^2 в/в капельно;
- день 2 — цисплатин 20 мг/м^2 в/в капельно;
- день 3 — этопозид 100 мг/м^2 + цисплатин 20 мг/м^2 в/в капельно;
- день 4 — этопозид 100 мг/м^2 + цисплатин 20 мг/м^2 в/в капельно.

После улучшения состояния, которое обычно отмечается в течение первой недели, следует начать проведение запланированного объема ХТ в соответствии с прогнозом по IGCCCG. Целевое время начала ХТ после стабилизационного курса — 10–14 дней после начала проведения курса. Лечение следует проводить на фоне адекватной гидратационной терапии, профилактики синдрома развития лизиса опухоли.

3.5. Особенности химиотерапии I линии, модификация доз

Все циклы ХТ первой линии рекомендуется проводить каждые 3 нед. (считая от начала предыдущего курса ХТ). Рекомендуется задержка очередного курса лечения при наличии активной инфекции, нейтропении ($\text{АЧН} < 0,5 \times 10^9/\text{л}$) или глубокой тромбоцитопении (число тромбоцитов $< 50,0 \times 10^9/\text{л}$) в 1-й день планируемого курса (табл. 3). Наличие неосложненной нейтропении II–III степеней (количество нейтрофилов $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$) не является основанием для задержки очередного курса лечения. В специализированных центрах возможно начало очередного курса ХТ по схеме ВЕР вне зависимости от количества нейтрофилов перед началом курса лечения. У пациентов с неблаго-

приятным прогнозом по IGCCCG рекомендуется первичная профилактика фебрильной нейтропении Г-КСФ при проведении первой линии терапии режимами 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 противоопухолевой терапии.

3.5.1. Схема редукции доз препаратов при индукционной химиотерапии по программе ВЕР/ЕР

- Если перед началом очередного цикла АЧН < $0,5 \times 10^9/\text{л}$ или число тромбоцитов < $50,0 \times 10^9/\text{л}$, то начало цикла откладывается до восстановления АЧН > $0,5 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов > $50,0 \times 10^9/\text{л}$.
- Если перед началом очередного цикла АЧН составляет $0,5\text{--}1,0 \times 10^9/\text{л}$, а число тромбоцитов — $50,0\text{--}100,0 \times 10^9/\text{л}$, то используется редукция доз препаратов (табл. 3). Блеомицин не угнетает гемопоэз, в связи с чем его доза не редуцируется при гематологической токсичности.

Таблица 3. Схема редукции доз препаратов в режиме ВЕР/ЕР при гематологической токсичности (на основе показателя 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 ($\times 10^9/\text{л}$)	Этопозид	Цис-платин	Этопозид	Цис-платин	Этопозид	Цис-платин	Этопозид	Цис-платин
$\geq 1,0$	100%	100%	75%	100%	50%	100%	Отсрочка до восстановления числа тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$	
0,5–0,99	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 При отсутствии активной инфекции возможно начало очередного курса ХТ по схеме ВЕР вне зависимости от количества нейтрофилов перед началом курса лечения. Опционально может определяться концентрация С-реактивного белка в плазме крови.

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 (альтернативно — эмпегфилграстим 7,5 мг однократно или другие пегилированные Г-КСФ).

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 3–4 степени, осложненная инфекцией 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 AUC5–6. 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. 4.

3.5.3. Профилактика венозных тромбозмболических 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 первой линии терапии рекомендуется профилактическое применение антикоагулянтов. В то же время, следует учитывать высокие риски геморрагических осложнений на фоне реализации эффекта противоопухолевой терапии, в первую очередь — у пациентов с высоким уровнем β -ХГЧ. Предпочтительным может быть использование короткодействующих антикоагулянтных препаратов.

3.6. Оценка эффекта. Лечение несеминомных опухолей после завершения химиотерапии первой линии

Перед каждым циклом противоопухолевой терапии рекомендуется определять концентрацию опухолевых маркеров, по окончании ХТ повторить КТ зон исходного поражения.

При нормализации маркеров остаточные образования после окончания ХТ размерами свыше 1 см рекомендуется удалить. Персистирование концентрации опухолевых маркеров при отсутствии подтвержденного роста не должно влиять на тактику лечения,

но необходим тщательный мониторинг концентрации опухолевых маркеров у данной категории пациентов.

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 эякуляции. При несеминомных опухолях средостения выполнения хирургического этапа лечения также является крайне важным.

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 схеме TIP. В случае наличия некроза или зрелой тератомы в опухолевых узлах после забрюшинной ЗЛАЭ не исключается удаление остаточной опухоли в других органах.

Рекомендуемый алгоритм лечения несеминомных опухолей после ХТ представлен на рис. 10.

Таблица 4. 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 ¹ 20 мг/м ² в/в 1 час в 1–5-й дни, каждые 3 недели	4 цикла; группа благоприятного прогноза (при противопоказаниях к блеомицину)
EP + филграстим	Этопозид 100 мг/м ² в/в 40 мин. в 1–5-й дни + цисплатин ¹ 20 мг/м ² в/в 1 час в 1–5-й дни, каждые 3 недели + филграстим 5 мкг/кг день 6–10 (или эмпегфилграстим 7,5 мг п/к день 6 или другие пегилированные Г-КСФ)	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 ¹ 20 мг/м ² в/в 1 час в 1–5-й дни, каждые 3 недели	3 цикла — при благоприятном прогнозе, 4 цикла — при промежуточном/неблагоприятном прогнозе
BER + филграстим	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 ¹ 20 мг/м ² в/в 1 час в 1–5-й дни, + филграстим 5 мкг/кг день 6–10 (или эмпегфилграстим 7,5 мг п/к день 6 или другие пегилированные Г-КСФ) каждые 3 недели	Первичная профилактика фебрильной нейтропении показана всем пациентам с неблагоприятным прогнозом по IGCCCG

Название режима	Схема введения препаратов	Примечания
PEI	Цисплатин ¹ 20 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 ² 100% от дозы ифосфамида в/в струйно) в 1–5-й дни + филграстим 5 мкг/кг п/к в 6–15-й дни (или эмпегфилграстим 7,5 мг п/к день 6 или другие пегилированные Г-КСФ), каждые 3 нед.	4 цикла — при промежуточном/неблагоприятном прогнозе (как альтернатива ВЕР при противопоказаниях к блеомицину, либо в случаях, когда планируется обширное хирургическое вмешательство на грудной клетке)
Режимы II линии		
VeIP	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 ¹ 20 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 7,5 мг п/к день 6 или другие пегилированные Г-КСФ), каждые 3 недели	4 цикла; стандартный режим II линии
TIP	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 ¹ 25 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 7,5 мг п/к день 6 или другие пегилированные Г-КСФ), каждые 3 недели	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 недели	4–6 циклов
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 недели	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)		
TI	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 ² 100% от дозы ифосфамида 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 — лейкофез до сбора CD34 + клеток $\geq 8,0 \times 10^6/\text{кг}$)
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 $\geq 2,0 \times 10^6/\text{кг}$ в/в 5-й день	3 курса, длительность курса — 3 недели

¹ Введение цисплатина осуществляется на фоне в/в гидратации 0,9% р-ром хлорида натрия или других изотонических солевых растворов (например, стерофундина), суммарный суточный объем составляет $\geq 2,5$ 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 8 ч) 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 Блеомицетина гидрохлорид (изомер А5) и блеомицина сульфат (смесь изомеров А2 и В2) 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 блеомицетина 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 по поводу рецидива несеминомных опухолей 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. Развитие синдрома зрелой тератомы не должно рассматриваться как основание для смены режима противоопухолевой терапии.

Стандартными режимами для терапии рецидивов являются комбинации на основе ифосфамида, прежде всего — режим TIP, позволяющие добиться длительной выживаемости у 25% больных с несеминомной опухолью. Альтернативой могут служить режимы PEI (если пациент не получал 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 кровотока) 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 TI и 3 курса высокодозной ХТ по схеме SE; табл. 4).

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.

Лечение рецидивов заболевания у пациентов с соматической трансформацией тератомы (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 второй 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 пациентов с несеминомыми герминогенными опухолями при наличии в радикально резецированной опухоли жизнеспособной злокачественной опухоли после второй и последующих линий терапии рекомендуется наблюдение. При семинозных герминогенных опухолях в таких клинических ситуациях может быть рассмотрено проведение ЛТ на ложе удаленных опухолевых узлов.

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-х 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. Перед началом ХТ по поводу «позднего» рецидива необходимо исключить метастатическую опухоль контралатерального яичка.

4. НАБЛЮДЕНИЕ

Представленные в разделе графики наблюдения являются рекомендуемыми, в зависимости от индивидуальных особенностей пациента, течения опухолевого процесса возможна модификация представленных графиков, продление периода наблюдения или включение в него дополнительных анатомических зон (например, МРТ или КТ головного мозга для пациентов с метастатическим поражением ЦНС).

4.1. Наблюдение при I стадии несеминомы с динамическим наблюдением (химиотерапия не проводилась)

Рекомендован следующий график наблюдения:

- физикальный осмотр, опухолевые маркеры — каждые 2 мес. в первый год, каждые 3 мес. — во второй год, каждые 4–6 мес. — в третий год, каждые 6 мес. — в четвертый и пятый годы, каждые 12 мес. — в пятый и последующие годы;
- 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;
- альтернативой УЗИ и рентгенографии органов грудной клетки может являться выполнение КТ органов грудной клетки, брюшной полости и подвздошных областей через 3 и 12 мес. (при отсутствии лимфоваскулярной инвазии) или через 3, 6, 9, 12 и 24 мес. (при наличии лимфоваскулярной инвазии);

4.2. Наблюдение при I стадии семиномы

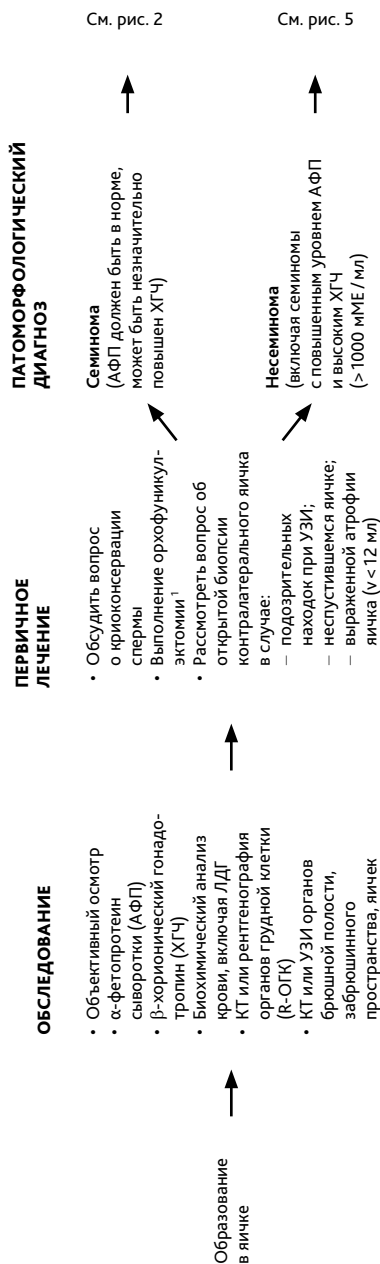
Данные современных исследований показывают, что использование облегченного графика наблюдения обеспечивает достаточные показатели контроля опухолевого процесса и ранней диагностики рецидива, в связи с чем может быть рекомендован следующий график наблюдения:

- физикальный осмотр, рентгенография органов грудной клетки, опухолевые маркеры (АФП, β -ХГЧ, ЛДГ) — каждые 3 мес. в течение 2 лет, каждые 4 мес. — в течение третьего года, далее — каждые 6 мес. до завершения 6-летнего периода наблюдения (рентгенография может выполняться на каждом втором визите);
- КТ или МРТ брюшной полости и таза с в/в и пероральным контрастированием — через 6, 18 и 36 мес. с момента завершения.

4.3. Наблюдение за пациентами после химиотерапии

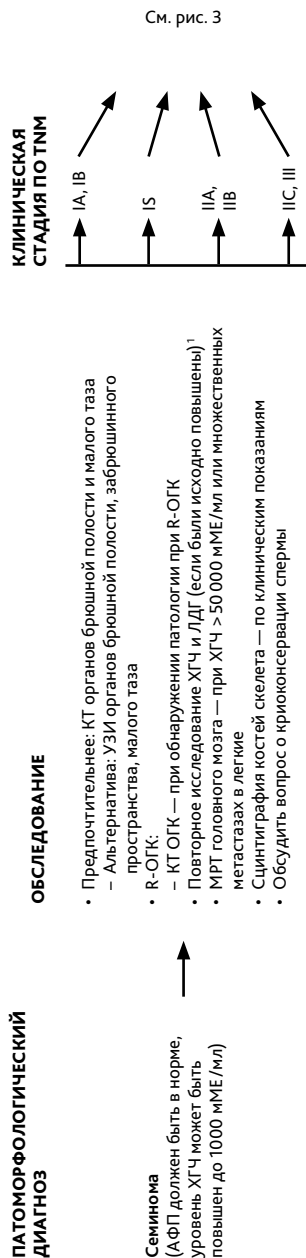
Рекомендован следующий график наблюдения:

- физикальный осмотр, опухолевые маркеры, УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и пахово-подвздошных областей — каждые 2–3 мес. в первый год, каждые 3–4 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;
- альтернативой УЗИ и рентгенографии органов грудной клетки может являться выполнение КТ органов грудной клетки, брюшной полости и подвздошных областей 2 раза в год в первые 2 года после завершения терапии, однократно — через 5 лет (при высоком риске рецидива — наличие сохраняющейся резидуальной опухоли, неблагоприятный прогноз по IGCCCG, проведенная ХТ второй и последующих линий — может быть использовано более интенсивное наблюдение).



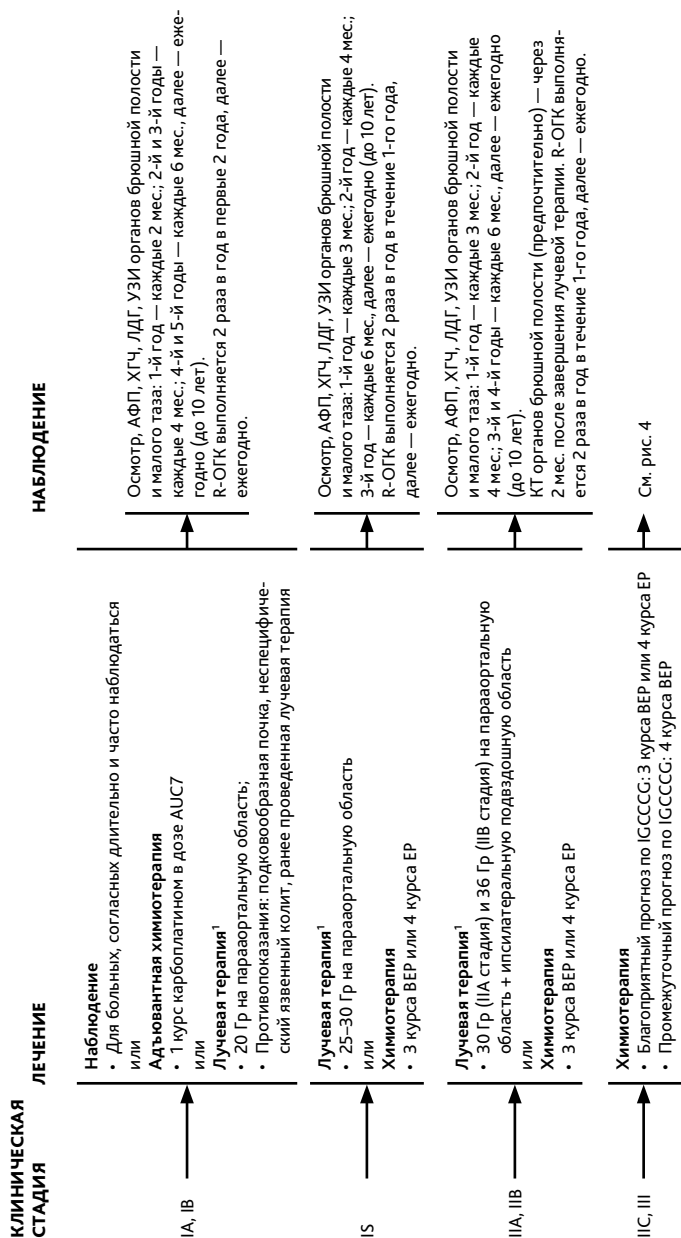
¹ В случае тяжёлого общего состояния больного, обусловленного распространённым метастатическим процессом, показано немедленное начало системной химиотерапии. Диагноз в данной ситуации может основываться на типичной клинической картине и повышенных уровнях АФП и (или) ХГЧ. Орхофуникулэктомия выполняется позже.

Рисунок 1. Обследование и первичное лечение при опухоли яичка.



¹ В случае клинической /стадии заболевания (отсутствия проявлений заболевания) необходим мониторинг повышенных уровней маркеров каждые 7–14 дней до их нормализации или отсутствия для определения точной стадии заболевания.

Рисунок 2. Обследование и первичное лечение при семиноме.



¹ Лучевую терапию рекомендовано проводить на электронных ускорителях.

ВЕР — блеомицин, этопозид, цисплатин;

ЕР — этопозид, цисплатин.

Рисунок 3. Лечение пациентов с семиномой.

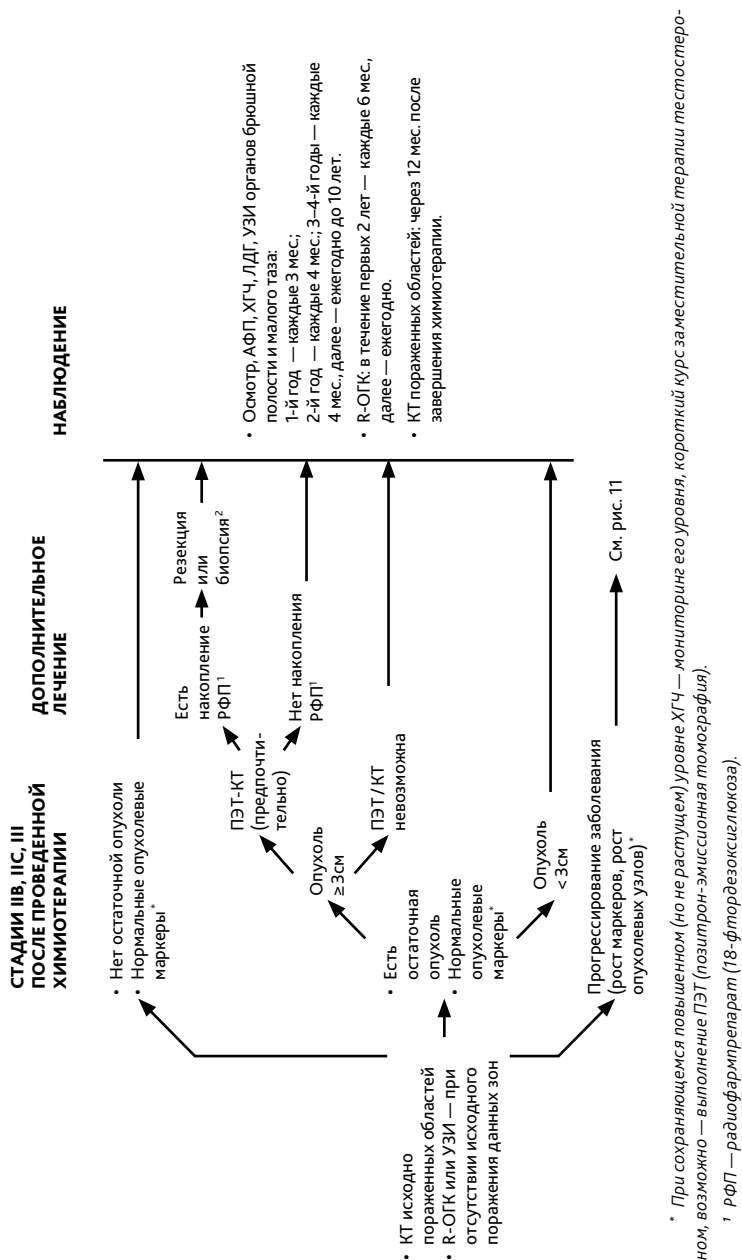
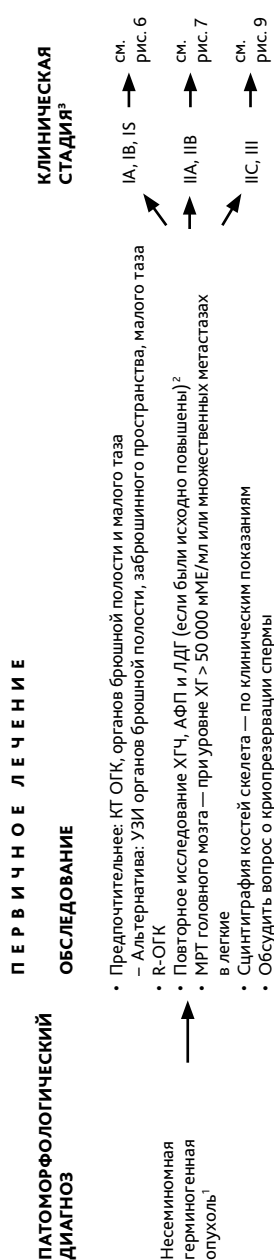


Рисунок 4. Семинома.

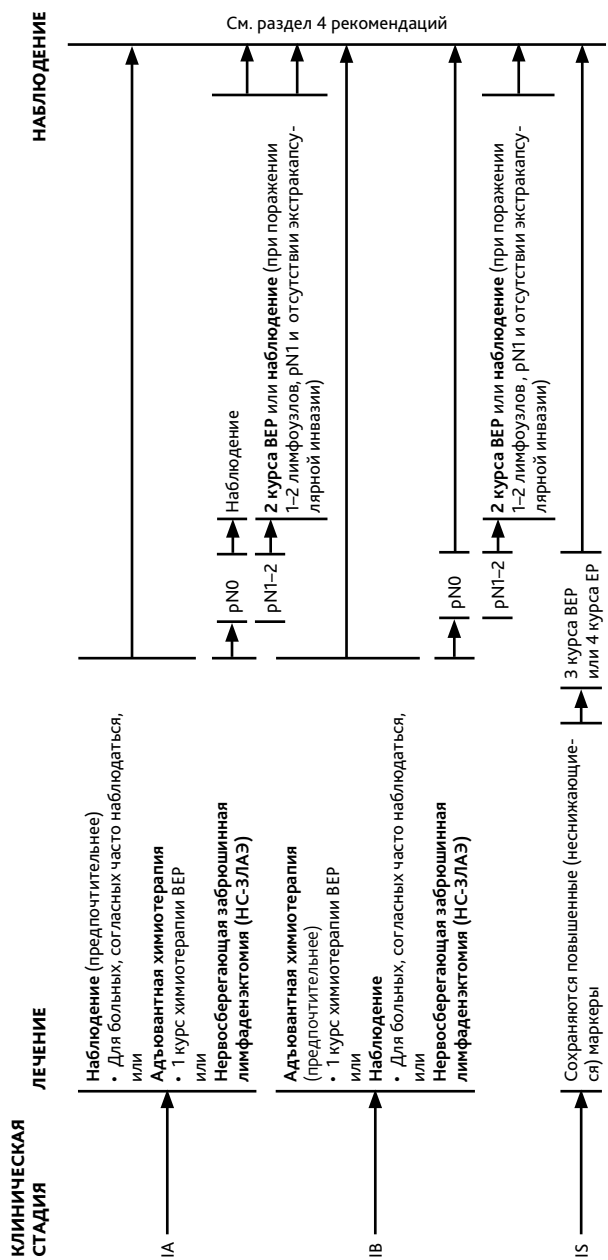


¹ Включая семиному с повышенным уровнем АФП или высоким (>1000 мМЕ/мл) уровнем ХГЧ.

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.

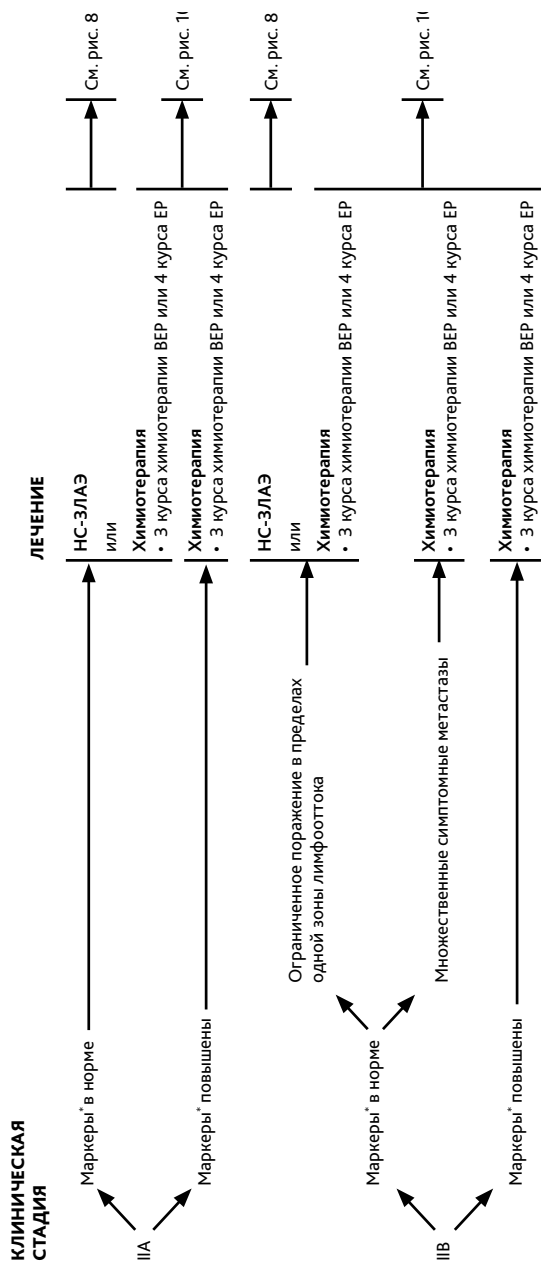
³ В случае тяжелого общего состояния больного, обусловленного распространенным метастатическим процессом, показано немедленное начало системной химиотерапии. Диагноз в данной ситуации может основываться на типичной клинической картине и повышенных уровнях АФП и (или) ХГЧ.

Рисунок 5. Несейминные герминогенные опухоли.



ВЕР — блеомицин, этопозид, цисплатин;
EP — этопозид, цисплатин.

Рисунок 6. Лечение I стадии несеминозных герминогенных опухолей.

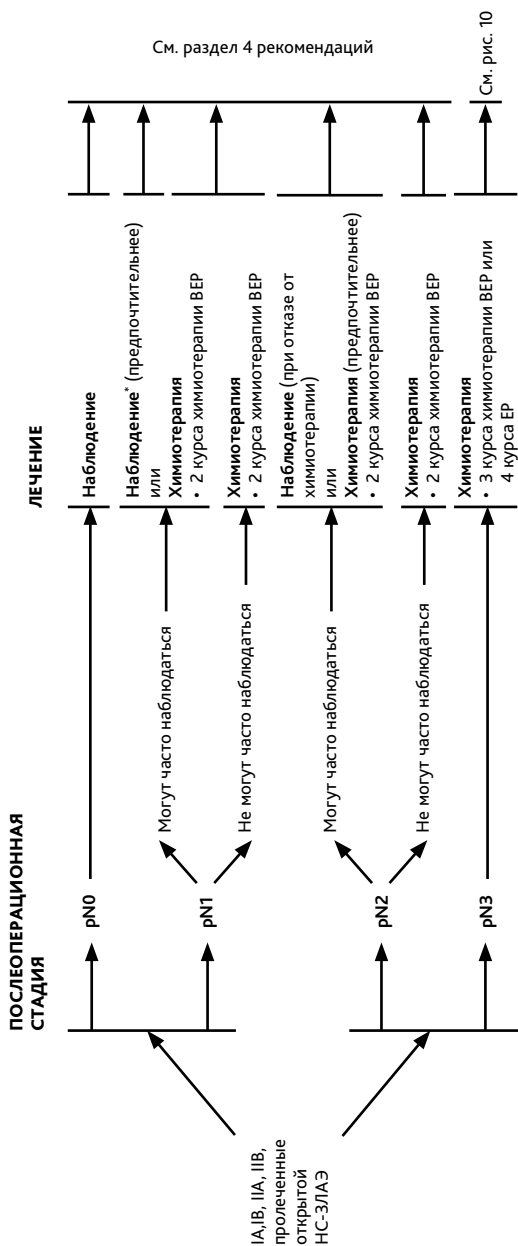


* Маркеры — АФП и ХГЧ

BEP — блеомицин, этопозид, цисплатин;

EP — этопозид, цисплатин.

Рисунок 7. Лечение II A, B стадий несеминозных герминогенных опухолей.



* Наблюдение после ЗЛАЭ рекомендуется при поражении 1–2 лимфоузлов, pN1 и отсутствии экстракапсулярной инвазии.
НС-ЗЛАЭ – нервосберегающая забрюшинная лимфаденэктомия;
ВЕР – блеомицин, этопозид, цисплатин;
EP – этопозид, цисплатин.

Рисунок 8. Лечение II A, B стадий после ЗЛАЭ при несеминомных герминогенных опухолях.

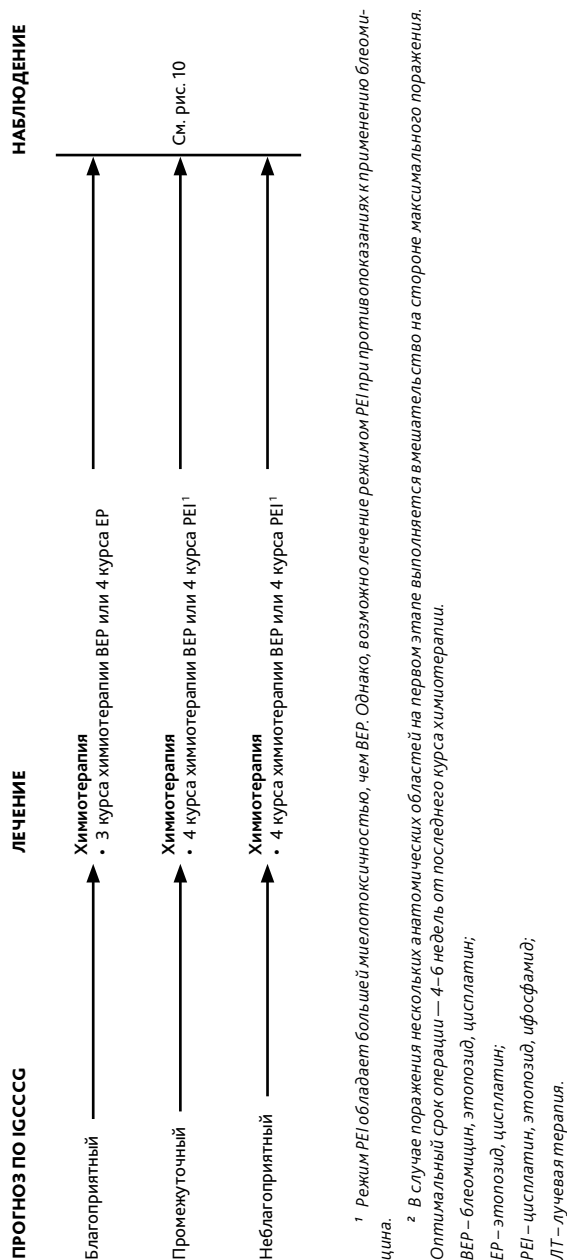
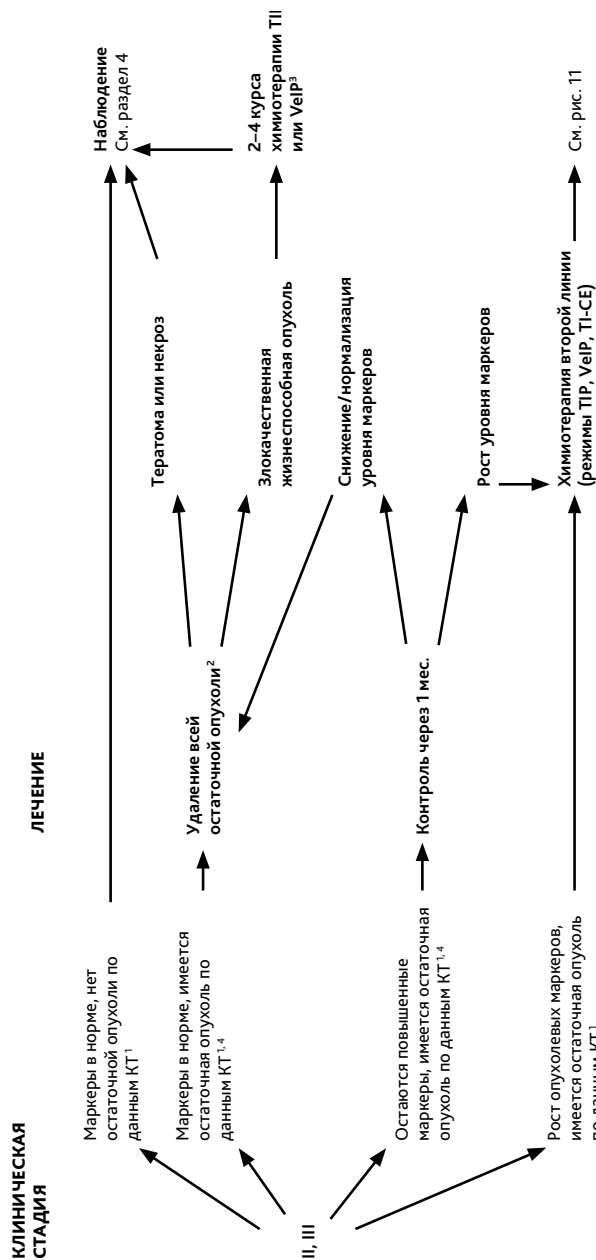


Рисунок 9. Лечение распространенных несейменных герминогенных опухолей (стадии IS, II, III).



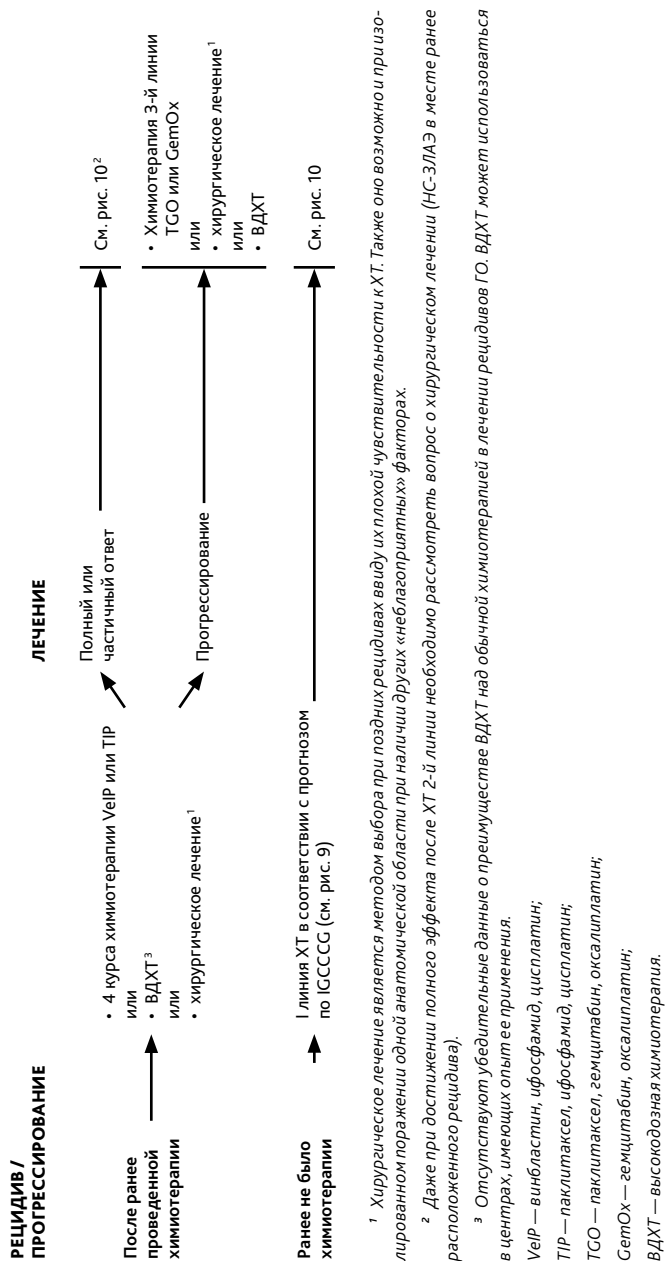
¹ Резекции подлежат остаточная опухоль ≥ 1 см.

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.

³ 2 курса Veip или TP в случае радикального удаления всей остаточной опухоли; 4 курса — в случае нерадикального удаления резидуальной опухоли.

⁴ Увеличение в размерах метастазов в процессе химиотерапии на фоне снижающихся маркеров является, как правило, проявлением синдрома «растущей зрелой тератомы» и не должно расцениваться как прогрессирование заболевания.

Рисунок 10. Лечение после химиотерапии несеминомных герминогенных опухолей.



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-ЗЛАЭ 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;

GemOx — гемцитабин, оксалиплатин;

ВДХТ — высокодозная химиотерапия.

Рисунок 11. Лечение рецидивов герминогенных опухолей.

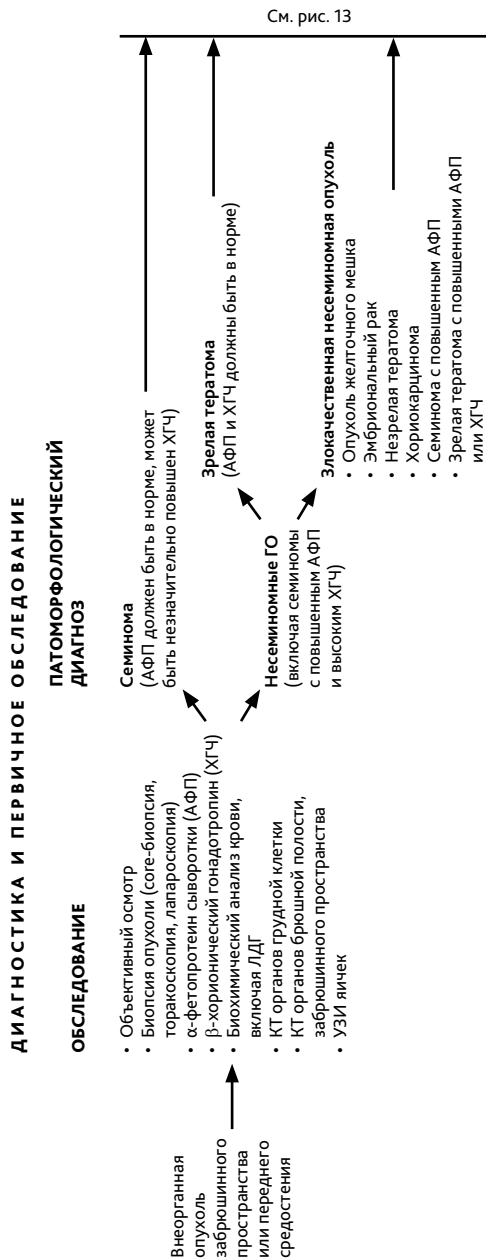
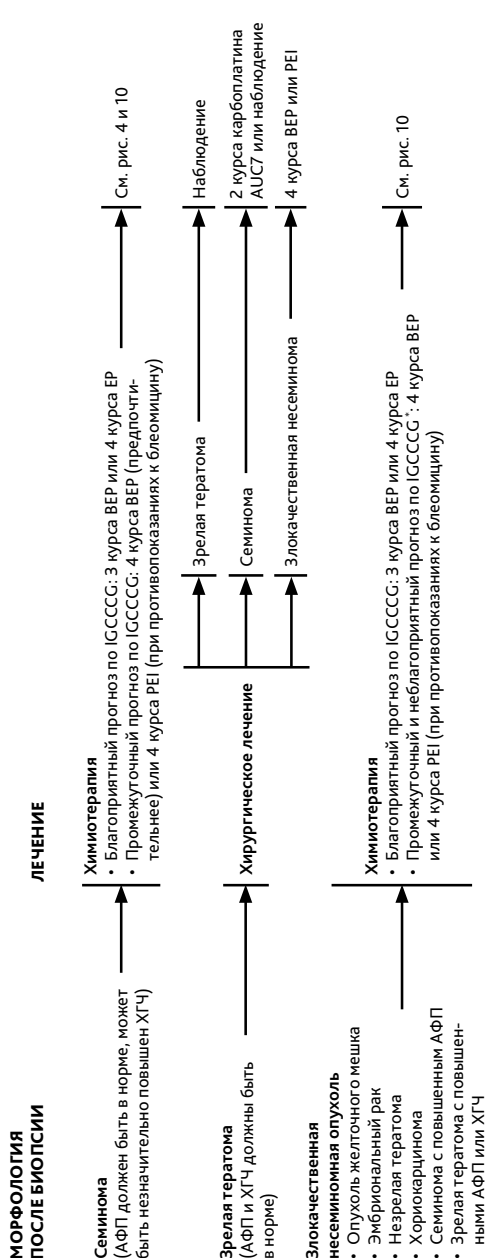


Рисунок 12. Внегонадные герминогенные опухоли.



* Внегонадные несеминозные герминогенные опухоли средостения (за исключением зрелой тератомы) в соответствии с классификацией IGCCSG относятся к неблагоприятному прогнозу независимо от уровня опухолевых маркеров, наличия или отсутствия отдаленных метастазов.

ВЕР – блеомицин, этопозид, цисплатин;

ЕР – этопозид, цисплатин;

РЕ1 – цисплатин, этопозид, ифосфамид.

Рисунок 13. Внегонадные герминогенные опухоли.

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-659-671

Цитирование: Барболина Т.Д., Аллахвердиев А.К., Владимирова Л.Ю., Деньгина Н.В., Козлов Н.А., Пикин О.В. Практические рекомендации по лечению опухолей вилочковой железы (тимомы и рака тимуса). Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 659–671.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ОПУХОЛЕЙ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ТИМОМЫ И РАКА ТИМУСА)

Коллектив авторов: Барболина Т.Д., Аллахвердиев А.К., Владимирова Л.Ю., Деньгина Н.В., Козлов Н.А., 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 вариабельной 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), но классификация по Masaoka-Koga более точно описывает микроскопическую инвазию опухоли, что определяет лечебную тактику.

Таблица 1. Определение категорий TNM при тимомах и раке тимуса (8-е издание AJCC, 2018 г.).

Первичная опухоль¹	
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 регионарных 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
IVB	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, полностью инкапсулированная опухоль	T1N0M0–I
II	(А) Микроскопическая транкапсулярная инвазия без вовлечения плевры и перикарда	T1aN0M0–Ia
	(В) Макроскопическая инвазия в прилежащую жировую ткань без вовлечения медиастинальной плевры и перикарда	T1aN0M0–Ia
III	(А) Макроскопическая инвазия в соседние органы: медиастинальная плевра, перикард, легкое, без инвазии в крупные сосуды	T1bN0M0–Ib T2N0M0–II T3N0M0–IIIA
	(В) Макроскопическая инвазия в соседние органы: перикард, плевра, легкое, трахея, пищевод, миокард с инвазией в крупные сосуды	T4N0M0–IIIB
IV	(А) Плевральная или перикардальная диссеминация	T _{любая} N0–1M0–1a–IVa
	(В) Отдаленные лимфогенные и гематогенные метастазы	T _{любая} N _{любая} M1b–IVb

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, мочевины, АЛТ, АСТ) и коагулограмма;

- антитела к антиацетилхолиновым рецепторам (АхР) в сыворотке крови для определения риска развития миастении гравис, даже в случае бессимптомного течения болезни;
- консультация невролога при подозрении или при наличии клиники миастении
- 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 «тимом типа 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

К числу прогностических факторов относят гистологический тип, радикальность операции, интраоперационное нарушение целостности капсулы, стадию болезни, ответ на лечение, общесоматический статус по шкале ECOG.

Пятилетняя выживаемость у пациентов с опухолью тимуса достигается при локализованной стадии в 90–95% случаев. При поражении регионарных л/у — в 85–78%, а при наличии отдаленных метастазов — 25–35%.

Показатели 10-летней общей выживаемости в зависимости от стадии: I–II стадия 80–90%, III стадия — 30–40%. IV стадия — 0%.

При тимоме типа A, AB и B1 показатели 5-летней ОВ составляют 100%. Эти же показатели при тимоме тип B2 и B3 составят 64–68%. Тогда как при тимической карциноме — 25–30%.

Радикальность операции значительно влияет на отдаленные результаты: 5-летняя ОВ при R0 I–II стадии составляет 90–100%, R0 III–IVa — 92%, при R1–2 III–IVa — 64%. При IVb стадии при отсутствии операции — 20–35%.

4. ЛЕЧЕНИЕ

4.1. I–II стадии по Masaoka-Koga (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. Принимая во внимание тот факт, что II стадия чаще устанавливается патоморфологом, то хирургический этап все же является приоритетным даже при наличии макроинвазии в окружающую клетчатку.

Гистологическая верификация опухоли до хирургического лечения не является обязательной, если по клинико-рентгенологическим данным опухоль абсолютно резектабельна и имеется миастения гравис.

Лекарственное лечение миастении гравис должно начинаться как можно раньше, даже на предоперационном периоде, совместно с неврологом и соответствовать клиническим рекомендациям по диагностике и лечению миастении всероссийского общества неврологов.

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 пол-

ная 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.

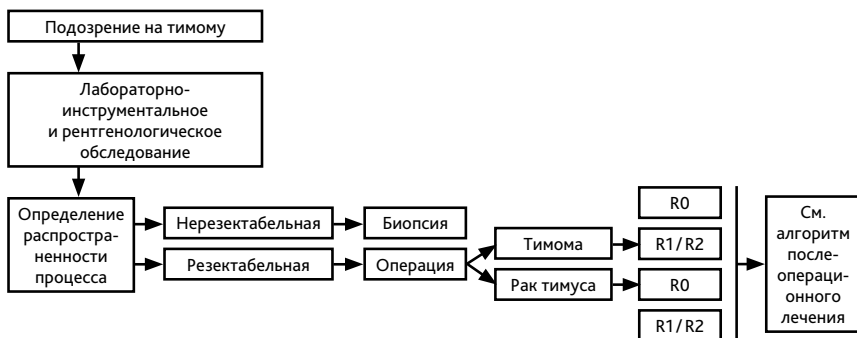


Рисунок 1. Алгоритм диагностики и лечения ранних стадий опухолей вилочковой железы.

4.1.2. Послеоперационное лечение

Решение вопроса о послеоперационном лечении зависит от радикальности и сроков после операции, гистологического типа опухоли и стадии заболевания по Masaoka-Koga. Адьювантно используют ЛТ, ХТ или их сочетание.

При I инкапсулированной стадии после операции R0 независимо от гистологического типа адьювантное лечение не рекомендуется.

ЛТ при II стадии вызывает большие споры. При радикальной операции с подтвержденной микроинвазией стадии IIA (типах A, AB, B1, B2) и макроинвазией за капсулу железы, стадии IIB (типах A, AB, B1) вопрос о проведении адьювантной лучевой терапии остается открытым. В настоящее время убедительных данных о необходимости проведения ЛТ после радикальной операции при II стадии нет.

Более агрессивный гистологический подтип тимомы в случае IIA стадии типа B3 и при IIB стадии типов B2-B3 также должен обсуждаться на консилиуме о целесообразности адьювантной ЛТ. На основе базы данных ITMIG, которая может предоставить самые надежные доказательства для послеоперационной ЛТ на сегодняшний день, и в единственном проспективном исследовании Basse et al. (2016 г.) при тимоме II стадии даже при полной резекции наибольшее преимущество наблюдалось для гистологических подтипов B2-B3.

При III стадии тимомы после R0-резекции послеоперационная ЛТ также должна решаться индивидуально на междисциплинарном консилиуме с учетом всех неблагоприятных факторов. Ретроспективное исследование ITMIG и объединенный мета-анализ 13 ретроспективных исследований имеют противоречивые результаты.

Однозначно, что 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.

Адъювантную химиотерапию можно рассматривать на междисциплинарном консилиуме после радикальной операции при II/III/IVa стадиях тимической карциномы, особенно если не проводилась индукционная ХТ. Также адъювантная ХТ необходима при операциях R1 при тимической карциноме и R2 независимо от гистологического типа.

Адъювантная химиотерапия не показана после радикальной операции I–III стадиях независимо от гистологического типа и при резекции R1 тимомы.

При олигометастатической болезни R0-резекции метастаза проведение адъювантной ХТ и ЛТ необходимо обсуждать на междисциплинарном консилиуме.

Оптимальный срок проведения адъювантной химиотерапии через 4–6 недель после операции. Режим адъювантной ХТ однозначно не определен. Могут использоваться те же режимы, что и для I линии.

Алгоритм послеоперационного лечения представлен на рис. 2.

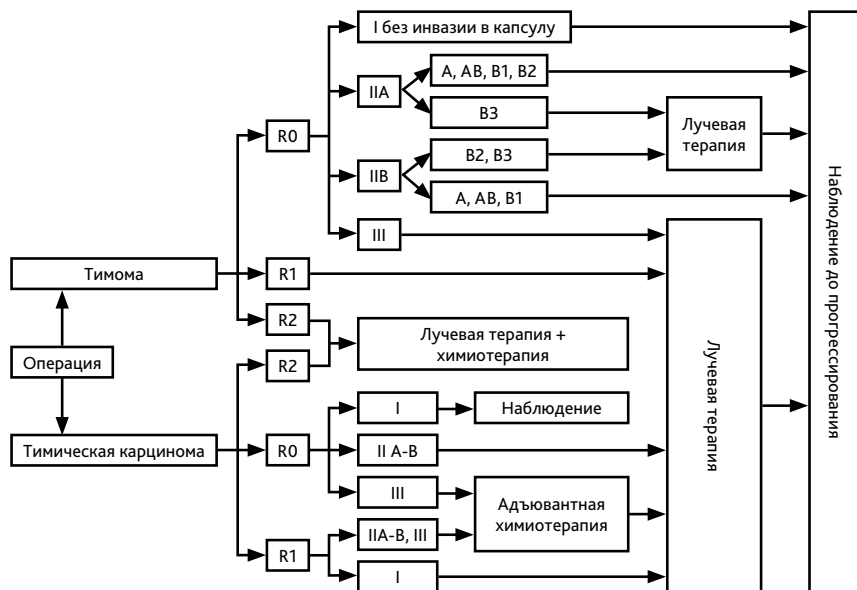


Рисунок 2. Алгоритм послеоперационного лечения опухолей вилочковой железы (стадия соответствует классификации Masaoka-Koga).

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. Неоадьювантная и адьювантная терапия более предпочтительна при тимической карциноме.

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 по Masaoka-Koga или рецидив заболевания

Несмотря на местнораспространенный опухолевый процесс при III–IVa стадиях, в случае рецидива, который встречается в 10–15% случаев при тимоме и до 30% при тимической карциноме и тимических нейроэндокринных опухолях, 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.

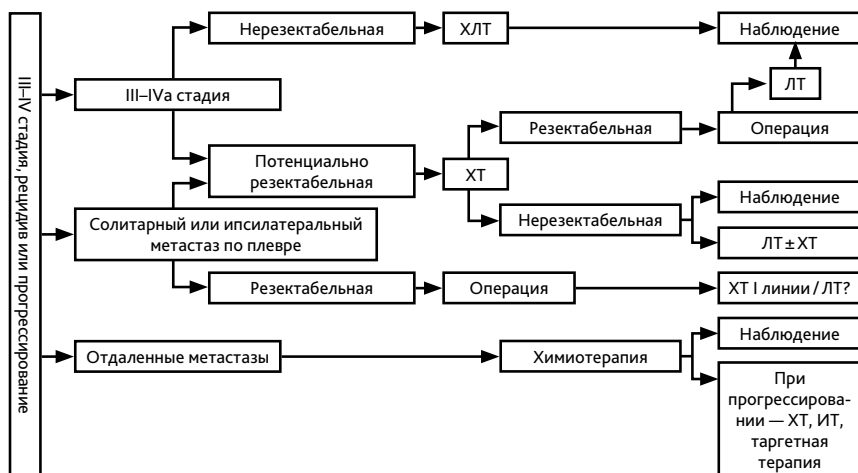


Рис. 3. Алгоритм лечения опухолей вилочковой железы нерезектабельной/потенциально резектабельной III–IVa стадий, рецидива и после прогрессирования.

4.2.1. Лучевая терапия

Объем лучевого воздействия на здоровые ткани должен быть минимальным. Предпочтительно 3D- или 4D-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
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. Для лечения тимом предпочтительны режимы с антрациклинами, а для тимической карциномы — с такса-

нами. Эффективность 1 линии составляет не более 35% — 44% с лучшими показателями для тимом, а II линии — от 4% до 21% для рака тимуса и 15–39% для тимом.

Выбор II и последующих линий зависит от эффективности предшествующего лечения и времени до прогрессирования. При ремиссии ≥ 6 мес. Возможно повторное назначение режима I линии, с учетом кумулятивной дозы антрациклинов.

Основные и альтернативные режимы лекарственного лечения представлены в табл. 6.

Таблица 6. Режимы химиотерапии, рекомендуемые при опухолях вилочковой железы.

Тимома	Рак тимуса
Режимы I линии	
CAP¹ • цисплатин 50 мг/м² в/в в 1-й день • доксорубин 50 мг/м² в/в в 1-й день • циклофосфамид 500 мг/м² в/в в 1-й день • цикл каждый 21 день максимально до 8 курсов	ТС¹ • паклитаксел 200 мг/м² в/в в 1-й день • карбоплатин AUC5–6 в/в в 1-й день • цикл каждый 21 день максимально до 6 курсов
ADOC • доксорубин 40 мг/м² в/в в 1-й день • цисплатин 50 мг/м² в/в в 1-й день • винкристин 0,6 мг/м² в/в в 3-й день • циклофосфамид 700 мг/м² в/в в 4-й день • цикл каждые 21–28 дней максимально до 5 курсов	
EP³ • этопозид 120 мг/м² в/в в 1–3-й дни • цисплатин 60 мг/м² в/в в 1-й день • цикл каждый 21 день максимально до 6–8 курсов	
CAP+преднизолон • цисплатин 30 мг/м² в/в в 1–3-й день • доксорубин 20 мг/м² в/в в 1–3-й день • циклофосфамид 500 мг/м² в/в в 1-й день • преднизолон 100 мг в день внутрь в 1–5-й дни • цикл каждый 21 день максимально до 3–4 курсов	
Режимы II линии и последующих линий	
EP³ • этопозид 120 мг/м² в/в в 1–3-й дни • цисплатин 60 мг/м² в/в в 1-й день • цикл каждые 21 день максимально до 6–8 курсов • (возможно назначение этопозид в монорежиме)	ТС^{1,3} • паклитаксел 200 мг/м² в/в в 1-й день • карбоплатин AUC5–6 в/в в 1-й день • цикл каждый 21 день максимально до 6 курсов (если этот режим ранее не применялся или период ремиссии более 6 мес.)
GEM-CAP³ • гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни • капецитабин 650 мг/м² внутрь в 1–14-й дни • цикл каждый 21 день максимально до 6 курсов • (возможно использование гемцитабина в монорежиме до прогрессирования)	GEM-CAP³ • гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни • капецитабин 650 мг/м² внутрь в 1–14-й дни • цикл каждый 21 день максимально до 6 курсов (возможно использование гемцитабина в монорежиме до прогрессирования)

ПЕМЕТРЕКСЕД^{1,3} • пеметрексед 500 мг/м² в/в в 1-й день • цикл каждый 21 день максимально до 6 курсов	ПЕМЕТРЕКСЕД³ • пеметрексед 500 мг/м² в/в в 1-й день • цикл каждый 21 день максимально до 6 курсов
МЕЙО³ • 5-фторурацил 425 мг/м² в/в стр. в 1–5 дни • кальция фолилат Лейковорин 20 мг/м² в/в стр. в 1–5 дни • цикл каждые 28 дней до прогрессирования или непереносимой токсичности	МЕЙО³ • 5-фторурацил 425 мг/м² в/в стр. в 1–5 дни • кальция фолилат Лейковорин 20 мг/м² в/в стр. в 1–5 дни • цикл каждые 28 дней до прогрессирования или непереносимой токсичности
ОКТРЕОТИД³±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 до 1 года • при комбинации: октреотид 0,5 мг п/к 3 раза в день ежедневно+преднизолон 0,6 мг/кг внутрь 4 раза в день.	ОКТРЕОТИД³±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 до 1 года • при комбинации: октреотид 0,5 мг п/к 3 раза в день ежедневно преднизолон 0,6 мг/кг внутрь 4 раза в день.
ПАКЛИТАКСЕЛ^{1,3} • паклитаксел 200 мг/м² в/в в 1-й день • цикл каждый 21 день максимально до 6 курсов	ПАКЛИТАКСЕЛ³ • паклитаксел 200 мг/м² в/в в 1-й день • цикл каждый 21 день максимально до 6 курсов
CODE • цисплатин 25 мг/м² в/в в 1-й день • цикл каждые 7 дней • винкрестин 1 мг/м² в/в в 1-й день • доксорубин 40 мг/м² в/в в 1-й день • этопозид 80 мг/м² в/в в 1–3-й дни • цикл каждые 14 дней максимально до 6 курсов	

¹ Предпочтительный режим.

² При непереносимости или противопоказаниях к ХТ, для пациентов с октреоскан-позитивной тимомой и при карциноидном синдроме.

³ В данный режим входят препараты, не зарегистрированные по показанию тимомы и рак тимуса.

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 тимоммах отсутствует.

Новый иммунный препарат пембролизумаб показал свою эффективность во II линии терапии у пациентов с карциномой тимуса с частотой объективных эффектов 22,5%, контролем роста опухоли 75%, медианой ОВ 24,9 мес, но данный вид лечения ассоциировался с высоким риском развития аутоиммунных осложнений (15%). Аутоиммунный миокардит 3–4 ст. встречался в 5–9% случаев. При тимоммах пембролизумаб не рекомендуется.

Сунитиниб назначается независимо от с-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.

Режимы иммунной и таргетной терапии представлены в табл. 7.

Таблица 7. Режимы таргетной и иммунотерапии при тимоме и раке тимуса¹.

Тимомы	Рак тимуса
эверолимус • 10 мг внутрь ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности	эверолимус • 10 мг внутрь ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности
	пембролизумаб • 200 мг в/в в 1-й день, цикл каждый 21 день, максимально до 2-х лет до прогрессирования или непереносимой токсичности или 400 мг в/в капельно каждые 6 недель
	сунитиниб • 50 мг/сут. внутрь ежедневно 4 недели с 2-х недельным перерывом до прогрессирования или непереносимой токсичности. Максимальная доза — 87,5 мг/сут., минимальная доза — 25 мг/сут.

¹ Препарат не зарегистрирован по показанию тимомы и рака тимуса. Назначения только по решению ВК.

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. При исходном позитивном анализе на антитела к ацетилхолиновым рецепторам их контроль повторять каждые 3 мес. У больных с миастенией обязательно наблюдение у невролога для коррекции терапии.

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-672-696

Цитирование : Утяшев И.А., Орлова К.В., Зиновьев Г.В., Трофимова О.П., Петенко Н.Н., Назарова В.В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных немеланоцитарных опухолей кожи (базальноклеточный рак кожи, плоскоклеточный рак кожи, карцинома меркеля). Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 672–696.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НЕМЕЛАНОЦИТАРНЫХ ОПУХОЛЕЙ КОЖИ (БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНЫЙ РАК КОЖИ, ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК КОЖИ, КАРЦИНОМА МЕРКЕЛЯ)

Коллектив авторов: Утяшев И.А., Орлова К.В., Зиновьев Г.В., Трофимова О.П., Петенко Н.Н., Назарова В.В., Мудунов А.М., Крамчанинов М.М.

Ключевые слова: базальноклеточный рак кожи, плоскоклеточный рак кожи, карцинома Меркеля

1. КОДИРОВАНИЕ ПО МКБ-10 ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НЕМЕЛАНОЦИТАРНЫХ ОПУХОЛЕЙ КОЖИ

В соответствии с МКБ-10 злокачественные немеланоцитарные опухоли кожи относят к разделам «Другие злокачественные новообразования кожи» (C44) и «Рак кожи *in situ*» (D04). Злокачественные немеланоцитарные опухоли кожи — наиболее частые злокачественные опухоли человека со светлой кожей. Чаще всего в своей практике онколог может столкнуться с базальноклеточным раком кожи (БКРК) и плоскоклеточным раком кожи (ПКРК). Гораздо реже встречается карцинома Меркеля (КМ). Именно об этих трёх заболеваниях и пойдёт речь в этом разделе.

2. КЛАССИФИКАЦИЯ И СТАДИРОВАНИЕ НЕМЕЛАНОЦИТАРНЫХ ОПУХОЛЕЙ КОЖИ

2.1. Классификация и определение стадии БКРК и ПКРК

Морфологический подтип БКРК и ПКРК определяется в соответствии с актуальной версией классификации опухолей кожи ВОЗ 2018 г. Для стадирования плоскоклеточного

и базальноклеточного рака кожи головы и шеи следует использовать систему AJCC 8-го пересмотра (2017 г.):

Первичная опухоль (T):

- Tx — первичная опухоль не может быть определена;
- Tis — рак *in situ*;
- T1 — опухоль ≤ 2 см в наибольшем измерении;
- T2 — опухоль > 2 см, но ≤ 4 см в наибольшем измерении;
- T3 — опухоль > 4 см в наибольшем измерении или наличие одного из следующих признаков: незначительная эрозия подлежащей кости, периневральная инвазия¹, глубокая инвазия².
- T4 — опухоль с грубой инвазией в кортикальный слой кости, костный мозг, кости основания черепа и/или вовлечение отверстий основания черепа:
 - T4a — опухоль с массивной инвазией в кортикальный слой кости или в костный мозг;
 - T4b — опухоль с инвазией в кости основания черепа и/или вовлечение отверстий основания черепа.

Регионарные лимфоузлы (N)³:

- Nx — недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов;
- N0 — нет признаков поражения регионарных лимфоузлов;
- N1 — метастаз в единичном ипсилатеральном лимфатическом узле ≤ 3 см в наибольшем измерении без экстранодального распространения ENE (-) (Extranodal extension).
- N2 — метастаз в единичном ипсилатеральном лимфатическом узле > 3 см, но ≤ 6 см в наибольшем измерении ENE (-) или метастазы в нескольких ипсилатеральных лимфатических узлах ≤ 6 см в наибольшем измерении ENE (-) или метастазы в контралатеральных или билатеральных лимфатических узлах ≤ 6 см в наибольшем измерении ENE (-):
 - N2a — метастаз в единичном ипсилатеральном лимфатическом узле больше > 3 см, но ≤ 6 см в наибольшем измерении ENE (-);

¹ Периневральная инвазия для T3 категории определяется как опухолевые клетки внутри оболочки нерва, определяемые глубже дермы или имеющие размер 0,1 мм или более или проявляющиеся клиническим или радиографическим вовлечением нервов без инвазии костей основания черепа.

² Глубокая инвазия определяется как инвазия за пределы подкожно-жировой клетчатки или больше 6 мм в толщину (определяется от зернистого слоя прилежащего неизмененного эпидермиса до основания опухоли).

³ Обозначения «U» или «L» могут быть использованы для любой категории N, чтобы указать на метастазы выше нижней границы перстневидного хряща (U) или ниже нижней границы перстневидного хряща (L). Аналогичным образом клиническое и патоморфологическое экстранодальное распространение должно быть записано как ENE (-) или ENE (+).

- N2b — метастазы в нескольких ипсилатеральных лимфатических узлах ≤ 6 см в наибольшем измерении ENE (-);
- N2c — метастазы в контралатеральных или билатеральных лимфатических узлах ≤ 6 см в наибольшем измерении ENE (-).
- N3 — метастаз в лимфатическом узле > 6 см в наибольшем измерении ENE (-) или метастазы в любых лимфатических узлах/узле и клинически определяемое экстранодальное распространение ENE (+):
 - N3a — метастаз в лимфатическом узле > 6 см в наибольшем измерении ENE (-);
 - N3b — метастазы в любых лимфатических узлах/узле ENE (+).

Отдаленные метастазы (M):

- M0 — нет признаков отдаленных метастазов;
- M1 — есть отдаленные метастазы.

Группировка по стадиям БКРК и ПКРК головы и шеи представлены в табл. 1.

Таблица 1. Группировка по стадиям БКРК и ПКРК кожи головы и шеи (AJCC 8).

Т	N	M	Стадия
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	I
T2	N0	M0	II
T3	N0	M0	III
T1	N1	M0	III
T2	N1	M0	III
T3	N1	M0	III
T1	N2	M0	IV
T2	N2	M0	IV
T3	N2	M0	IV
Любое T	N3	M0	IV
T4	Любое N	M0	IV
Любое T	Любое N	M1	IV

Для стадирования ПКРК туловища и конечностей следует использовать систему TNM 8-го пересмотра 2017 г. UICC:

Первичная опухоль (T):

- Tx — первичная опухоль не может быть определена;
- T0 — нет признаков первичной опухоли (например, в случае выявления метастазов рака без выявленного первичного очага);

- Tis — рак *in situ*;
- T1 — опухоль ≤ 2 см в наибольшем измерении;
- T2 — опухоль > 2 см, но ≤ 4 см в наибольшем измерении;
- T3 — опухоль > 4 см в наибольшем измерении или имеется один следующих признаков: незначительная эрозия подлежащей кости, периневральная инвазия, глубокая инвазия;
- T4 — опухоль с массивной инвазией в кортикальный слой кости или в костный мозг, деструкцией костей основания черепа, включая прорастание в костные отверстия и/или позвоночный канал с прорастанием в эпидуральное пространство;
- T4a — опухоль с массивной инвазией в кортикальный слой кости или в костный мозг;
- T4b — опухоль с инвазией в кости аксиального скелета, включая прорастание в костные отверстия и/или позвоночный канал с прорастанием в эпидуральное пространство.

Регионарные лимфоузлы (N):

- Nx — недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов;
- N0 — отсутствует поражение регионарных лимфатических узлов;
- N1 — метастаз в 1 регионарном лимфатическом узле размерами ≤ 3 см в наибольшем измерении;
- N2 — метастаз в 1 регионарном лимфатическом узле размерами > 3 см, но ≤ 6 см в наибольшем измерении или множественные метастазы в регионарных лимфатических узлах ≤ 6 см в наибольшем измерении;
- N3 — метастаз в 1 или более регионарных лимфатических узлах размерами > 6 см в наибольшем измерении.

Отдаленные метастазы (M):

- M0 — отдаленных метастазов нет;
- M1 — наличие отдаленных метастазов.

Группировка по стадиям ПКРК туловища и конечностей представлена в табл. 2.

Таблица 2. Группировка по стадиям плоскоклеточного рака кожи туловища и конечностей (TNM 8-й пересмотр 2017 г., UICC).

Стадия	T	N	M
0	Is	0	0
I	1	0	0
II	2	0	0

Стадия	T	N	M
III	3	0	0
	1, 2, 3	1	0
IVA	1, 2, 3	2, 3	0
	4	любая	0
IVB	любая	любая	1

2.2. Классификация и определение стадии карциномы Меркеля

В соответствии с международной морфологической классификацией опухолей кожи ВОЗ, 4-е издание (2018 г.) морфологический подтип КМ определяется как 8247/3 рак из клеток Меркеля.

Для стадирования КМ обязательно выполнение патологоанатомического исследования биопсийного (операционного) материала с целью морфологической верификации диагноза. Оценку состояния лимфатических узлов для установления стадии выполняют при помощи клинического осмотра, инструментальных исследований и БСЛУ. В настоящее время стадирование КМ проводится согласно TNM/AJCC (8-е издание, 2017 г.).

Первичная опухоль (pT)¹:

- pTx — первичная опухоль не может быть оценена;
- pT0 — нет данных о наличии первичной опухоли (метастазы в лимфатических узлах или отдаленные метастазы без выявленного первичного очага)
- pTis — первичная опухоль *in situ*;
- pT1 — первичная опухоль ≤ 2 см в наибольшем измерении;
- pT2 — первичная опухоль > 2 см, но ≤ 5 см в наибольшем измерении;
- pT3 — первичная опухоль > 5 см в наибольшем измерении;
- pT4 — первичная опухоль прорастает подлежащие ткани, такие как мышца, кость или хрящ.

В случае невозможности измерения первичной опухоли при клиническом осмотре (пальпаторно) размеры следует оценить при морфологическом исследовании или с помощью методов лучевой диагностики (УЗИ или КТ/МРТ).

Регионарные лимфоузлы (N):

- Nx — регионарные лимфоузлы не могут быть оценены
- N0 — отсутствует метастатическое поражение регионарных лимфоузлов

¹ В классификации TNM/AJCC 8-го пересмотра pT идентична T.

- N1 — метастазы в регионарных лимфоузлах
 N2 — транзиторные метастазы без метастатического поражения регионарных лимфоузлов
 N3 — транзиторные метастазы и метастатическое поражение регионарных лимфоузлов

Регионарные лимфоузлы (pN) — патоморфологическое стадирование:

- pNX — регионарные лимфоузлы не могут быть оценены;
 pN0 — отсутствует метастатическое поражение лимфоузлов при морфологическом исследовании;
 pN1 — метастатическое поражение регионарных лимфоузлов при морфологическом исследовании:
 — pN1a (sn) — микрометастазы, выявленные при БСЛУ;
 — pN1a — микрометастазы, выявленные при лимфаденэктомии;
 — pN1b — макрометастазы в лимфоузлах, выявленные клинически;
 pN2 — транзиторные метастазы¹ без метастатического поражения регионарных лимфоузлов;
 pN3 — транзиторные метастазы⁵ и метастатическое поражение регионарных лимфоузлов.

Метастазы КМ в периферических лимфатических узлах одного региона без выявленного первичного очага следует стадировать как IIIA стадию (табл. 4).

Отдаленные метастазы (M):

- M0 — отдаленных метастазов нет;
 M1 — наличие отдаленных метастазов;
 — M1a — отдаленные метастазы в коже подкожной клетчатке и отдаленных лимфоузлах;
 — M1b — отдаленные метастазы в легких;
 — M1c — отдаленные метастазы в других висцеральных органах.

Группировка критериев TNM для определения стадии КМ представлена в табл. 3 (клиническая) и табл. 4 (морфологическая).

Таблица 3. Группировка критериев TNM для определения стадии КМ (клиническая).

Стадия	T	N	M
Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия IIA	T2, T3	N0	M0

¹ Метастазы, возникшие между первичной опухолью и регионарным лимфоузлом-коллектором либо дистальнее первичной опухоли.

Стадия	T	N	M
Стадия IIB	T4	N0	M0
Стадия III	Любая T	N1, N2, N3	M0
Стадия IV	Любая T	Любая N	M1

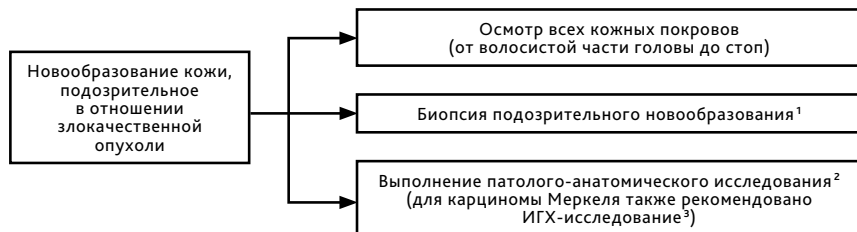
Таблица 4. Группировка критериев TNM для определения стадии карциномы Меркеля (морфологическая).

Стадия	pT	pN	M
Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия IIA	T2, T3	N0	M0
Стадия IIB	T4	N0	M0
Стадия IIIA	T0	N1b	M0
	T1, T2, T3, T4	N1a (sn), N1a	M0
Стадия IIIB	T1, T2, T3, T4	N1b, N2, N3	M0
Стадия IV	Любая T	Любая N	M1

3. ДИАГНОСТИКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НЕМЕЛАНОЦИТАРНЫХ ОПУХОЛЕЙ КОЖИ

3.1. Выявление первичных немеланоцитарных опухолей кожи

Поскольку немеланоцитарные опухоли кожи относятся к опухолям наружной локализации, основным методом их выявления является полный осмотр кожных покровов, видимых слизистых оболочек и сбор анамнеза. Для уточнения природы новообразования кожи рекомендована дерматоскопия. При выявлении новообразования кожи, подозрительного в отношении злокачественной опухоли, рекомендована биопсия. Во многих случаях эксцизионная биопсия является не только диагностической, но и лечебной манипуляцией, поскольку позволяет радикально удалить первичную злокачественную опухоль кожи (рис. 1).



¹ Тип биопсии определяют индивидуально в зависимости от размеров, локализации новообразования и предполагаемого диагноза (эксцизионная биопсия, инцизионная биопсия, панч-биопсия);

² Для всех злокачественных опухолей кожи предпочтительным методом патолого-анатомического исследования является гистологическое, а не цитологическое (!) исследование;

³ При КМ гистологическое исследование должно быть дополнено ИГХ исследованием для подтверждения диагноза КМ и для проведения дифференциальной диагностики с другими опухолями. Рекомендовано использовать следующие ИГХ маркеры КМ: цитокератин 20, панцитокератины, тиреоидный фактор транскрипции 1, маркеры нейроэндокринной дифференцировки — хромогранин А, синаптофизин, CD56, Ki-67, SATB2.

Рисунок. 1. Диагностический алгоритм при выявлении новообразования кожи подозрительного в отношении злокачественной опухоли.

3.2. Выявление распространенных форм немеланоцитарных опухолей кожи

Для оценки распространенности процесса всем пациентам рекомендована пальпация и УЗИ регионарных лимфоузлов, КТ органов грудной клетки. При подозрении на метастатическое поражение, в т. ч. наличии клинических проявлений метастатического поражения рекомендовано проведение КТ или МРТ дополнительных анатомических зон с контрастированием, ПЭТ-КТ всего тела с ¹⁸F-ФДГ с контрастированием, МРТ головного мозга с контрастированием, сцинтиграфия костей скелета, биопсия подозрительных в отношении метастазов новообразований.

4. ЛЕЧЕНИЕ НЕМЕЛАНОЦИТАРНЫХ ОПУХОЛЕЙ КОЖИ

4.1. Лечение базальноклеточного рака кожи

4.1.1. Общие принципы лечения базальноклеточного рака кожи

Тактика лечения всегда подбирается индивидуально с учетом локализации, распространенности, факторов риска, общего состояния пациента (тяжесть сопутствующей патологии), при этом целью лечебного вмешательства является **не только излечение, но и сохранение функции** вовлеченного органа при минимальном косметическом дефекте.

Основным методом лечения БКРК является хирургический. При невозможности выполнения или неудовлетворительном косметическом и функциональном результате хирургического вмешательства возможна ЛТ. **Не рекомендуется проведение ЛТ пациентам с генетическими заболеваниями, предрасполагающими к повышенной радиочувствительности** (например, синдром атаксии-телеангиоэктазии, синдром Горлина—Гольца или Ли—Фраумени). Наличие заболеваний соединительной ткани (например, системная красная волчанка, склеродермия) является относительным противопоказанием к проведению ЛТ. В связи с высокой частотой осложнений повторное проведение ЛТ ранее облученной области не рекомендуется.

Для определения наилучшего лечебного подхода необходимо проведение междисциплинарного консилиума с участием хирурга, химиотерапевта и радиотерапевта. Выбор тактики лечения локализованных форм БКРК зависит от группы риска (табл. 5).

Таблица 5. Определение группы риска рецидива при БКРК.

Признак	Низкий риск	Высокий риск ¹
Клинические признаки:		
Локализация ² и размер	Зона L: размер < 20 мм	Зона L: размер ≥ 20 мм Зона М: любой размер Зона Н: любой размер
Границы опухоли	Четкие	Размытые
Первичная опухоль или рецидив	Первичная опухоль	Рецидив
Иммуносупрессия ³	Нет	Есть
Предшествующая лучевая терапия	Не проводилась	Опухоль в зоне ранее проведенной лучевой терапии
Морфологические признаки:		
Степень дифференцировки	Высоко- или умеренно-дифференцированная опухоль	Низкодифференцированная опухоль
Морфологические подтипы	Узловой или поверхностный	Агрессивный морфологический вариант опухоли (инфильтративный, микроузелковый, морфеоподобный, базально-плоскоклеточный, склерозирующий или вариант с саркоматоидной дифференцировкой или их комбинации)
Перинеуральная, лимфатическая или сосудистая инвазия	Нет	Есть

¹ При наличии любого фактора высокого риска следует отнести пациента к группе высокого риска

² Риск рецидива в зависимости от локализации первичной опухоли:

- **низкий риск (зона L)** — туловище и конечности (за исключением ладоней, ногтевых фаланг, передней поверхности голени, лодыжек, стоп);
- **промежуточный риск (зона М)** — щеки, лоб, волосистая часть головы, шея и голени;

• **высокий риск (зона Н)** — «зона лицевой маски» (центральные отделы лица, веки, брови, пери-орбитальные области, нос, губы (кожа и красная кайма), подбородок, нижняя челюсть, околоушная и заушная область, складки кожи лица, висок, ушная раковина), а также гениталии, ладони и стоп;

³ Состояние после трансплантации органов, длительное использование псоралена и УФ-света (ПУВА-терапия).

4.1.2. Лечение базальноклеточного рака кожи I–II стадии низкого риска

Рекомендовано стандартное иссечение опухоли с отступом 4 мм и послеоперационной морфологической оценкой краев резекции. Рекомендовано фотофиксировать и маркировать удаленный материал для планирования возможной ре-резекции при выявлении положительного края резекции во время морфологического исследования. При обнаружении опухоли в крае резекции следующим этапом рекомендовано выполнить резексизию с интраоперационным морфологическим контролем всех краев резекции.

При невозможности иссечения опухоли или при наличии клеток в краях резекции после иссечения опухоли и невозможности выполнения ре-резекции рекомендовано проведение ЛТ на область первичной опухоли. Выбор вида ЛТ (близкофокусная рентгенотерапия, дистанционная ЛТ фотонами, электронами, брахитерапия) и режима фракционирования дозы проводится в зависимости от размеров и локализации опухоли, состояния пациента, его предпочтений и возможностей лечебного учреждения. Брахитерапия не считается стандартным подходом в лечении БКРК и может рассматриваться только у строго отобранной группы пациентов (например, при локализации опухоли в области головы и шеи).

Рекомендуемые режимы и дозы дистанционной ЛТ в самостоятельном варианте у пациентов с БКРК низкого риска: 60–64 Гр за 6–7 недель; 55 Гр за 22 фракции, 4 недели; 54–57 Гр за 18–19 фракций, 4 недели; 45 Гр за 15 фракций, 3 недели; 30 Гр за 5–6 фракций, 2–3 недели. Проведение ЛТ в режиме стандартного фракционирования улучшает косметический результат лечения и рекомендовано при локализации опухоли в плохо васкуляризованных зонах и в области хрящевой ткани.

Рекомендуемые дозы близкофокусной рентгенотерапии в самостоятельном режиме у пациентов с БКРК низкого риска: 50–55 Гр, 20–22 фракции, 4–5 недель, или 35 Гр, 5 фракций, 1 неделя.

При поверхностной брахитерапии (при поверхностных поражениях с максимальной глубиной 4–5 мм) в самостоятельном варианте у пациентов с БКРК рекомендовано использовать следующие режимы: 45–54 Гр, 15–18 фракций, 3 раза в неделю; 40–48 Гр, 10–12 фракций, 3 раза в неделю; 50–60 Гр, 10–12 фракций, 2 раза в неделю. Интерстициальная брахитерапия рекомендована для лечения БКРК толщиной более 5 мм и/или при опухолях, локализованных на неровных поверхностях, и проводится дозами 40–45 Гр, 10 фракций, 2 раза в день; 51 Гр, 17 фракций, 2 раза в день.

Адьювантная системная терапия не рекомендована.

При противопоказаниях или невозможности хирургического и лучевого лечения возможно проведение других методов локального воздействия: криодеструкция, кюретаж

с электрокоагуляцией, ФДТ, лазеротерапия, локальная лекарственная терапия (имихимод), однако эти подходы уступают хирургическому и лучевому лечению в отношении долгосрочного контроля заболевания при более высоком риске последующего рецидива. При поверхностно-распространяющемся БКРК небольших размеров вне зон высокого риска у иммунокомпетентных больных по решению консилиума возможно применение 5% крема имихимод¹ по схеме 1 раз в сутки местно, 5–7 дней в неделю до 6–12 недель.

4.1.3. Лечение базальноклеточного рака кожи I–II стадии высокого риска

Всем пациентам с установленным диагнозом БКРК высокого риска рекомендовано удаление опухоли с интраоперационным контролем всех (периферических и глубокого) краев резекции в ходе патологоанатомического исследования операционного материала.

При невозможности хирургического лечения первичной опухоли или иссечения краев с определяемой опухолью рекомендована ЛТ области первичной опухоли. При размерах опухоли > 2 см или при опухолях Т3–Т4 или при опухолях с инвазией или подозрением на инвазию в кость, хрящи или при рецидивной опухоли больших размеров рекомендовано проведение ЛТ по одной из следующих схем: СОД 60–70 Гр, 30–35 фракций за 6–7 недель; СОД 45–50 Гр, 15–20 фракций за 3–4 недели.

При локализации опухоли в периорбитальной области и на губах (кожа и красная кайма) возможно проведение близкофокусной рентгенотерапии в СОД 35 Гр, 7 фракций за 2 недели или 48–52 Гр, 14–16 фракций за 3–4 недели.

У отдельных пациентов с БКРК следует рассмотреть проведение адьювантной ЛТ, при наличии опухолевых клеток в крае резекции или при близком крае резекции и невозможности выполнения резекции, после иссечения рецидивной опухоли после предшествующей резекции с отрицательным краем, при опухолях Т3–4 с инвазией в кости или мышцы. В таких ситуациях ЛТ проводится по схеме СОД 60–70 Гр, 30–35 фракций за 6–7 недель или 50–60 Гр, 25–30 фракций за 5–6 недель.

Адьювантная системная терапия не рекомендована.

4.1.4. Лечение БКРК высокого риска с локализацией на коже век

При смешанном характере роста БКРК век (включая спайку век), верхнего и нижнего века, наружного угла глаза рекомендовано проведение близкофокусной рентгенотерапии СОД 55–65 Гр, РОД 2 Гр. При этом рекомендовано обязательно использовать защитную свинцовую пластину для роговицы.

В случаях БКРК века (включая спайку век) больших размеров рекомендованы комбинированные методы лечения: хирургическое удаление новообразования в сочетании с ЛТ. При невозможности радикального удаления рака кожи века, включая спайку век

¹ Препарат имихимод не зарегистрирован на территории РФ для лечения БКРК и может быть назначен по решению консилиума.

больших размеров, рекомендована поверхностная брахитерапия с помощью стронциевых офтальмоаппликаторов СОД 90–120 Гр за 3–5 фракций.

Адьювантная системная терапия не рекомендована.

4.1.5. Лечение БКРК с поражением регионарных лимфоузлов

Рекомендовано выполнение радикальной лимфаденэктомии с последующим проведением адьювантной ЛТ (за исключением пациентов с поражением одного шейного лимфатического узла размерами < 3 см без экстракапсулярного распространения).

При невозможности проведения радикальной лимфаденэктомии следует рассмотреть вопрос о проведении ЛТ (РОД 2 Гр, СОД 60–66 Гр) или системной терапии (разд. 4.1.5) или предложить пациенту участие в клиническом исследовании.

4.1.6. Лечение метастатического и нерезектабельного БКРК

Тактику лечения пациентов с метастатическим и нерезектабельным БКРК рекомендовано определять в рамках мультидисциплинарного консилиума с участием врача-хирурга, врача-онколога и врача-радиотерапевта, принимая во внимание общее состояние пациента (по шкале ECOG).

При отсутствии противопоказаний пациентам с метастатическим и нерезектабельным БКРК показано проведение ЛТ первичной опухоли и других зон поражения. Рекомендуемые режимы лучевой терапии: СОД 45–50 Гр за 15 фракций или 30 Гр за 5–6 фракций в течение 5–6 недель или СОД 18–22,5 Гр, 1 фракция.

Системная лекарственная терапия может быть рассмотрена в случае агрессивного течения заболевания с неоперабельным местно-распространенным или метастатическим процессом, при неэффективности предшествующего хирургического и/или лучевого лечения, когда возможности повторных локальных методов лечения ограничены. Местно-распространенный БКРК определяется как первичное или рецидивирующее локальное заболевание, которое не поддается хирургическому лечению или ЛТ.

Варианты системной терапии включают таргетную терапию, иммунотерапию и ХТ. Предпочтительным вариантом терапии первой линии является таргетная терапия, которая заключается в ингибировании сигнального пути Sonic Hedgehog (SHN), патологическая активация этого пути отмечается в подавляющем большинстве случаев БКРК. Для назначения таргетной терапии ингибиторами сигнального пути SHN при БКРК не требуется определение каких-либо молекулярно-генетических мишеней в опухоли. Для терапии неоперабельного местно-распространенного и/или метастатического БКРК рекомендовано проведение таргетной терапии по схеме: висмодегиб 150 мг внутрь 1 раз в сутки ежедневно длительно до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. При достижении частичного ответа после длительной таргетной терапии могут быть рассмотрены дополнительные варианты локальной терапии (включая хирургическое лечение или ЛТ) резидуальной опухоли с целью ее полной эрадикации.

Назначение таргетной терапии может быть рассмотрено и при первично-множественном и/или местно-распространенном БКРК на фоне наследственных синдромов (например, синдроме Горлина—Гольца), который не поддается методам локального контроля. Таргетная

терапия висмодегибом при первично-множественном и/или местно-распространенном БКРК на фоне синдрома Горлина—Гольца чрезвычайно эффективна, частота объективных эффектов может достигать 80%, однако эффект сохраняется лишь в процессе терапии и некоторое время после ее окончания, что требует непрерывного и длительного лечения (после прекращения таргетной терапии рост опухолей возобновляется). В связи с этим перед назначением таргетной терапии следует рассмотреть возможности применения стандартных методов локального воздействия, включая хирургическое иссечение, криодеструкцию, лазерную коагуляцию, кюретаж с электрокоагуляцией, нанесение крема имихимод, ФДТ, которые обеспечивают удовлетворительный локальный контроль отдельных опухолевых очагов (за исключением ЛТ, которая противопоказана пациентам с синдромом Горлина—Гольца).

Для ингибиторов сигнального пути SHH характерен ряд особенных нежелательных явлений, включающих мышечные спазмы, изменение вкусовых ощущений, выпадение волос, утомляемость, снижение веса и др., которые при длительной терапии могут снижать качество жизни пациентов. При нежелательных явлениях 3 степени тяжести или непереносимом нежелательном явлении 2 степени тяжести необходима приостановка терапии висмодегибом до разрешения нежелательного явления или уменьшения его выраженности до 1 степени тяжести. Редукции дозы висмодегиба не предусмотрено. Периодические перерывы терапии, согласно данным исследований, не оказывают существенного влияния на эффективность таргетной терапии.

При неэффективности или непереносимости таргетной терапии (ингибиторы сигнального пути SHH) предпочтительным вариантом терапии второй линии является иммунотерапия, которая заключается в ингибировании иммунных контрольных точек с использованием анти-PD1 МКА (табл. 6).

Таблица 6. Предпочтительные варианты терапии второй линии метастатического и нерезектабельного БКРК.

Препарат	Схема введения
цемиплимаб ¹ (анти-PD1 МКА)	350 мг 30-минутная в/в инфузия каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности
пембролизумаб ² (анти-PD1 МКА)	2 мг/кг или 200 мг 30-минутная в/в инфузия каждые 3 нед. или 400 мг 30-минутная в/в инфузия каждые 6 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности
ниволумаб ² (анти-PD1 МКА)	3 мг/кг или 240 мг 30-минутная в/в инфузия каждые 2 нед. или 480 мг 30-минутная в/в инфузия каждые 4 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности.
При недоступности перечисленных выше препаратов, может быть рассмотрена возможность терапии другим анти-PD1 МКА	
пролголимаб ² (анти-PD1 МКА)	1 мг/кг 30-минутная в/в инфузия каждые 2 нед.

¹ Препарат не одобрен в России на момент написания рекомендаций (сентябрь 2022 г.) и может быть рекомендован решением консилиума.

² Препарат применяется не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата и может быть рекомендован решением консилиума.

При прогрессировании заболевания на фоне или после иммунотерапии или при невозможности ее проведения эмпирически и с паллиативной целью может проводиться ХТ, применяемая при местно-распространенном неоперабельном и/или метастатическом ПКРК (табл. 9).

4.2. Лечение плоскоклеточного рака кожи

4.2.1. Общие принципы лечения плоскоклеточного рака кожи

Выбор тактики лечения локализованных форм ПКРК зависит от группы риска, к которой относится опухоль (табл. 7).

Таблица 7. Стратификация для выбора тактики лечения и наблюдения при локализованных форм ПКРК по факторам риска локального рецидива, метастазирования или смерти.

Группа риска	Низкий риск	Высокий риск	Очень высокий риск
Клинические характеристики			
Локализация/размер опухоли	Туловище, конечности ≤ 2 см	Туловище, конечности > 2 см, но ≤ 4 см Голова, шея, кисти рук, стопы, передняя поверхность голени и аногенитальная область (любой размер)	> 4 см (любая локализация)
Видимые границы	Хорошо очерченные	Трудно различимые	Любые
Первичная опухоль или рецидив	Первичная	Рецидив	Любые
Сопутствующая иммуносупрессия ¹	Нет	Да	Не имеет значения
Опухоль локализована в зоне, подвергшейся облучению или хроническому воспалению	Нет	Да	Не имеет значения
Быстрый рост опухоли	Нет	Есть	Не имеет значения
Неврологические симптомы	Нет	Есть	Не имеет значения
Патоморфологические свойства опухоли			
Степень дифференцировки опухоли	Хорошо или умеренно дифференцированная	Неприменимо ²	Низкодифференцированная

Группа риска	Низкий риск	Высокий риск	Очень высокий риск
Гистологические подтипы опухоли: акантолитический (аденоидный), аденосквамозный (продуцирует муцин) или метapластический (карциносаркоматозный)	Нет	Есть	Десмопластический ПКРК
Глубина: толщина или уровень инвазии	≤ 6 мм и отсутствие инвазии за пределы подкожно-жировой клетчатки	Неприменимо ³	> 6 мм и инвазия за пределы подкожно-жировой клетчатки
Перинеуральный рост	Нет	Есть	Распространение опухоли по оболочкам нервов, залегающих ниже дермального слоя или размером ≥ 0,1 мм
Лимфатическая или сосудистая инвазия	Нет	Нет	Есть

¹ Состояние после трансплантации органов, длительное использование псоралена и УФ-света (ПУВА-терапия);

² При низкодифференцированном подтипе опухоли риск рецидива следует считать очень высоким;

³ При толщине опухоли более 6 мм риск рецидива следует считать очень высоким.

4.2.2. Лечение ПКРК I–II стадии низкого риска

Рекомендовано проводить стандартное удаление с отступом 4 мм от видимого края опухоли (с захватом подкожной клетчатки) (при линейных размерах опухоли менее 2 см) или с отступом 6 мм от видимого края опухоли (с захватом подкожной клетчатки) (при линейных размерах опухоли 2 см и более) и плановой оценкой края резекции в ходе прижизненного патологоанатомического исследования операционного материала (способ закрытия дефекта — на усмотрение хирурга). Отступ от видимого края опухоли может быть изменен в зависимости от конкретной клинической ситуации с целью достижения максимально выгодного функционального и эстетического результата.

При обнаружении опухоли в крае резекции в ходе планового прижизненного патологоанатомического исследования операционного материала следует выполнить ре-резекцию с интраоперационным морфологическим контролем всех краев (периферических и глубокого) резекции или стандартную ре-резекцию или провести послеоперационную ЛТ или комбинированное лечение (ЛТ и системную противоопухолевую терапию), если пациент более не является кандидатом для хирургического лечения.

Выбор вида ЛТ (близофокусная рентгенотерапия, гамма- и электронная терапия, брахитерапия) и режима фракционирования дозы осуществляется в зависимости от раз-

меров и локализации опухоли, состояния пациента, его предпочтений и возможностей лечебного учреждения. Брахитерапия не считается стандартным подходом в лечении ПКРК и может рассматриваться только у строго отобранной группы пациентов (например, рак кожи век, включая спайку век). Возможные дозы и режимы дистанционной ЛТ: СОД 60–66 Гр за 6–7 недель; СОД 50–55 Гр за 3–4 недели; СОД 35 Гр за 10 фракций; СОД 30,6 Гр за 3 фракции за 2 недели; СОД 44 Гр за 10 фракций, 4 фракции в неделю; СОД 54 Гр за 18 фракций за 4 недели. Не рекомендовано использовать режимы гипофракционирования дозы при локализации опухолей в периорбитальной и периоральной областях.

4.2.3. Лечение ПКРК I–II стадии высокого и очень высокого риска

Рекомендуется всем пациентам с установленным диагнозом ПКРК высокого риска проводить удаление опухоли с интраоперационным контролем всех (периферических и глубокого) краев резекции в ходе патолого-анатомического исследования операционного материала или стандартное иссечение опухоли (если предпочтительный вариант невыполним) с более широкими отступами, методом выбора закрытия раневого дефекта при стандартном иссечении будет являться пластика местными тканями, свободным кожным лоскутом или заживление вторичным натяжением. С учетом клинко-анатомических характеристик ПКРК высокого и крайне высокого риска хирургический отступ выбирается индивидуально в каждом конкретном случае с целью достижения чистого края резекции и оптимальных косметического и функционального результатов.

В случае невозможности выполнения хирургического вмешательства или достижения отрицательного края резекции следует рассмотреть вопрос проведения системной терапии или ЛТ первичной опухоли. Наиболее часто используются режимы фракционирования дозы 60 Гр за 30 фракций, 6 недель или 50 Гр за 20 фракций, 4 недели.

Адьювантная системная терапия не рекомендована.

4.2.4. Лечение ПКРК с резектабельными метастазами в регионарных лимфоузлах

Рекомендовано выполнять регионарную лимфаденэктомию всем пациентам с резектабельными метастазами ПКРК в регионарных лимфоузлах. После радикального хирургического лечения по поводу метастазов ПКРК в регионарных лимфатических узлах рекомендовано проведение адьювантной ЛТ. При наличии экстракапсулярного распространения рекомендовано рассмотреть проведение ХЛТ с применением схем ХТ, представленных в табл. 8.

Пациентам с ПКРК головы и шеи высокого риска без признаков клинического поражения регионарных лимфатических узлов с целью снижения риска рецидива после хирургического лечения первичной опухоли следует рассмотреть вопрос о проведении ЛТ на область регионарных лимфоколлекторов в СОД 50 Гр за 5 недель. Пациентам с клинически пораженными лимфоузлами после лимфаденэктомии рекомендовано проведение адьювантной ЛТ (кроме пациентов с опухолью невыявленной первичной локализации с поражением одного шейного лимфоузла размером < 3 см без экстракапсулярной инвазии). При отсутствии экстракапсулярного распространения опухолевого

процесса рекомендовано подведение СОД 50–60 Гр за 5–6 недель, при экстракапсулярном распространении — СОД 60–66 Гр за 6–7 недель. Пациентам с клинически поражёнными лимфоузлами при невозможности выполнения лимфаденэктомии рекомендовано проведение ЛТ в радикальных дозах СОД 60–70 Гр за 6–7 недель.

4.2.5. Лекарственная терапия ПКРК

При локальных операбельных формах ПКРК после радикального хирургического лечения адъювантная системная лекарственная терапия не рекомендована.

При первичных и рецидивных местно-распространённых формах, в т. ч. при резидуальной болезни, когда дальнейшее хирургическое лечение невозможно, рекомендовано проведение ЛТ и мультидисциплинарное обсуждение вопроса о проведении ХЛТ (табл. 8). При первичных и рецидивных местно-распространённых формах, когда радикальное хирургическое лечение или радикальная ЛТ, невозможны рекомендовано мультидисциплинарное обсуждение вопроса о проведении только системной лекарственной терапии (табл. 9).

После радикальной лимфаденэктомии при наличии регионарных метастазов ПКРК адъювантная лекарственная терапия вне рамок клинического исследования в настоящее время не рекомендована. Лишь отдельным пациентам с высоким риском прогрессирования и рецидива после радикальной лимфаденэктомии может быть рекомендовано проведение адъювантной ХЛТ (табл. 8).

При наличии отдалённых метастазов рекомендовано мультидисциплинарное обсуждение вопроса о лекарственной терапии (табл. 9) или ХЛТ (табл. 8). Предпочтительным режимом первой линии системной терапии ПКРК на основании данных клинических исследований I–II фазы является использование МКА блокаторов PD1 или участие пациента в клинических исследованиях.

Таблица 8. Режимы химиотерапии, применяемые вместе с лучевой терапией.

Препарат	Схема применения
цисплатин ^{1, 2}	40 мг/м ² в/в еженедельно (6 недель) в течение всего курса ЛТ
карбоплатин ¹	AUC2 в/в еженедельно (6 недель) в течение всего курса ЛТ
цетуксимаб ^{1, 2}	400 мг/м ² в/в за 4–5 дней до ЛТ и 250 мг/м ² в/в еженедельно во время ЛТ

¹ Входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов;

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

Предпочтительным режимом ХТ в составе ХЛТ при отсутствии противопоказаний является цисплатин. В некоторых случаях может быть использован карбоплатин в сочетании с паклитакселом (табл. 9). Последние данные литературы свидетельствуют о возможности сочетания ЛТ с иммунотерапией анти-PD1 МКА (табл. 9).

Таблица 9. Схемы лекарственной терапии, используемые в самостоятельном режиме при местно-распространенном неоперабельном и/или метастатическом ПКРК.

Препараты	Схема применения
Предпочтительные режимы первой линии:	
цемипиумаб ¹	350 мг 30-минутная в/в инфузия каждые 3 нед.
пембролизумаб ^{2,3}	200 мг 30-минутная в/в инфузия каждые 3 нед. или 400 мг 30-минутная в/в инфузия каждые 6 нед.
ниволумаб ^{2,3}	240 мг 30-минутная в/в инфузия каждые 2 нед или 480 мг 30-минутная в/в инфузия каждые 4 нед.
При недоступности перечисленных выше препаратов может быть рассмотрена возможность терапии другим анти-PD1 МКА	
пролголимаб (анти-PD1 МКА) ³	1 мг/кг 30-минутная в/в инфузия каждые 2 нед.
Режимы лекарственной терапии, используемые при прогрессировании на фоне иммунотерапии или при невозможности ее проведения	
цисплатин ^{2,3} + доксорубицин ^{2,3}	цисплатин 50–75 мг/м ² в/в в 1-й день + доксорубицин 50 мг/м ² в/в в 1-й день. Цикл каждые 21–28 дней
карбоплатин ² + паклитаксел ^{2,3}	карбоплатин AUC2 в/в еженедельно + паклитаксел 80 мг/м ² в/в еженедельно
цетуксимаб ^{2,3}	цетуксимаб 400 мг/м ² в/в в 1-й день (первая доза) и далее — 250 мг/м ² в/в еженедельно
капецитабин ^{2,3} + цисплатин ^{2,3}	капецитабин 1000 мг/м ² в сутки внутрь 2 раза в день с 1-го по 14-й дни + цисплатин 60 мг/м ² в/в в 1-й день. Цикл каждые 21–28 дней

¹ Препарат не одобрен в России на момент написания рекомендаций (сентябрь 2022 г.) и может быть рекомендован решением консилиума.

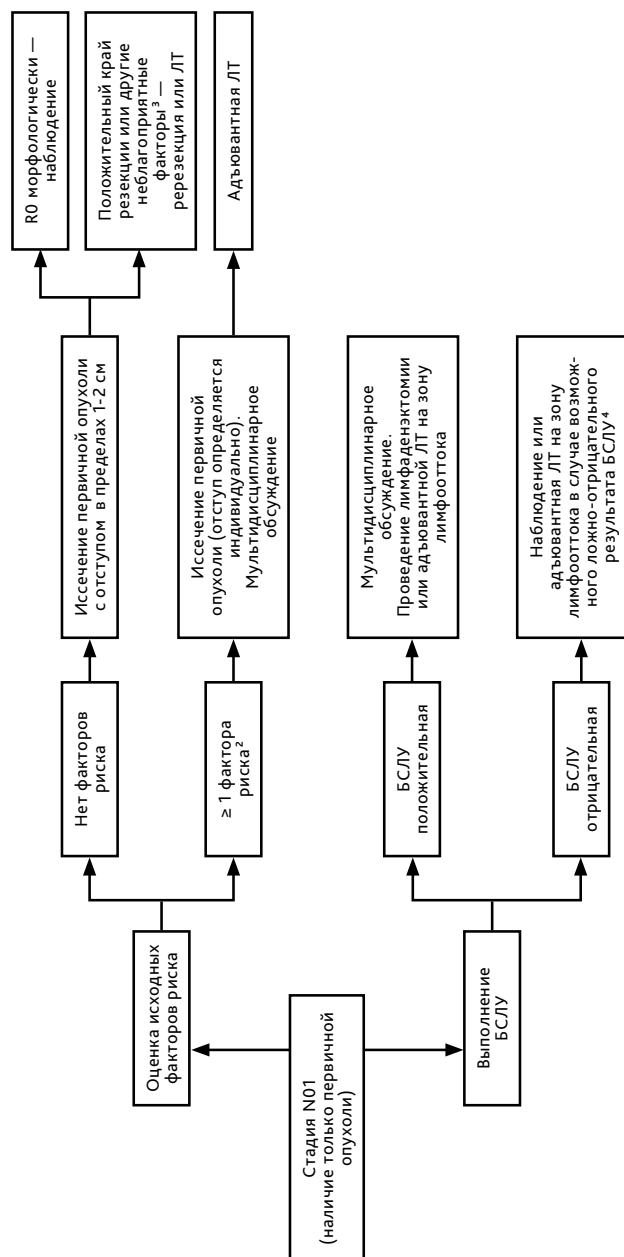
² Входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

³ Препарат применяется не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата, и может быть рекомендован решением консилиума.

4.3. Лечение карциномы Меркеля

4.3.1. Лечение локальных форм карциномы Меркеля (I–II стадия)

Хирургическое лечение (радикальное иссечение первичной опухоли в пределах здоровых тканей) является обязательным этапом лечения локальных форм КМ при отсутствии противопоказаний к хирургическому лечению, а также в тех случаях, когда хирургическое лечение не приведет к выраженным нарушениям функции органа или выраженным косметическим дефектам. Алгоритм принятия решения о тактике лечения пациента с КМ (первичная опухоль без клинических признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов) представлен на рис. 2.



¹ Подтверждено клинически и радиологически (выполнен достаточный объем диагностических исследований для оценки распространенности процесса: УЗИ первичной опухоли и мягких тканей вокруг нее, регионарных лимфоузлов; КТ органов грудной, брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием или ПЭТ-КТ в режиме все тело с ¹⁸F-ФДГ и в/в контрастированием);

² Факторы риска: большой размер первичной опухоли (более 1 см), локализация в области головы и шеи, наличие лимфоваскулярной инвазии, состояние иммуносупрессии у пациента, ВИЧ-инфекция, В-клеточная неоплазия, состояние после трансплантации органа;

³ Положительный край резекции или близкий край при морфологическом исследовании, положительный сторожевой лимфоузел при БСЛУ или лимфоваскулярная инвазия;

⁴ Рассмотреть возможность эмпирической ЛТ на зону регионарных лимфоузлов в следующих случаях: 1) наличия анамнестических особенностей пациента (ранее лимфоузлы были удалены по другим причинам, пораженные лимфомой лимфоузлы); 2) при высоком риске ложно-отрицательного результата из-за возможного наличия нескольких регионарных зон лимфооттока (например, при локализации первичной опухоли в области головы и шеи); 3) при выявлении поражения лимфоузла при лимфоцинтиграфии у пациента с иммуносупрессией (после трансплантации).

Рисунок 2. Алгоритм принятия решения о тактике лечения пациента с карциномой Меркеля (первичная опухоль без клинических признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов).

При противопоказаниях к радикальному хирургическому лечению или высокой вероятности осложнений (деформации, выраженные нарушения функции органа, серьезный косметический дефект) хирургический этап может быть заменен на радикальный курс ЛТ (режимы ЛТ представлены в табл. 10).

Проведение адъювантной лекарственной терапии после радикального хирургического лечения и ЛТ при I–II стадии не рекомендовано.

При КМ БСЛУ рекомендована всем пациентам с наличием первичной опухоли или п/о рубца после ее удаления при отсутствии клинических и рентгенологических признаков поражения регионарных лимфоузлов в сроки до 3-х месяцев после удаления первичной опухоли (в случае, если она удалена).

В случае выполнения БСЛУ при отсутствии признаков метастатического поражения лимфатического узла при окраске срезов гематоксилином и эозином необходимо проведение ИГХ исследования с применением следующих маркеров: СК 20 (цитокератин 20) — обязательный маркер, дополнительно — панцитокератины (АЕ1/АЕ3).

В 2022 г. получены, свидетельствующие о высокой диагностической чувствительности ИГХ маркера SATB2 при выявлении метастазов КМ в лимфатических узлах, особенно при СК20-негативных опухолях.

Таблица 10. Рекомендуемые дозы ЛТ на область первичного очага у пациентов с КМ.

Первичный очаг после хирургического лечения (данные патологоанатомического исследования операционного материала)	Рекомендуемая СОД, Гр
Края резекции без признаков опухолевого роста	50–56
В крае резекции микроскопические признаки опухолевого роста	56–60
Макроскопически измененные края резекции и последующая резекция невозможна	60–66
Первичный очаг не был удален (отказ пациента/наличие противопоказаний к операции/возможное выраженное нарушение функции при хирургическом лечении)	60–66

Проведение ЛТ должно быть начато максимально быстро после хирургического лечения (3–4 недели). Необоснованная отсрочка ЛТ может привести к ухудшению результатов лечения и прогноза. Для достижения адекватной дозы на область первичной опухоли необходимо использовать болюс. Широкие края (5 см) вокруг первичной опухоли должны быть использованы, если это возможно. При использовании электронов

энергия и предписанная изодоза должны быть выбраны так, чтобы подвести адекватную дозу на латеральный и глубокие края. Стандартный режим фракционирования — 2 Гр в день. При паллиативной ЛТ любой режим фракционирования может быть выбран в зависимости от основных целей терапии (30 Гр за 10 фракций, 20 Гр за 4–5 фракций, или 8 Гр за 1 фракцию).

4.3.2. Лечение пациентов с метастазами КМ в регионарных лимфоузлах (III стадия)

Обязательное лечение при резектабельном процессе включает:

- адекватное иссечение первичной опухоли (если не было выполнено ранее);
- регионарную лимфаденэктомию (у всех пациентов);
- адъювантную ЛТ (дозы и условия представлены в табл. 11);
- адъювантная ХТ в рамках рутинной клинической практики не рекомендована, но может быть назначена при определенных обстоятельствах: молодой возраст пациента, наличие неблагоприятных прогностических факторов (более 4 пораженных лимфоузлов и выход за пределы капсулы лимфоузла) (табл. 12);
- приоритетным является участие пациентов в клинических исследованиях с использованием адъювантной терапии.

Таблица 11. Рекомендуемые дозы лучевой терапии при поражении регионарных лимфоузлов.

Состояние регионарных лимфатических узлов (различные клинические сценарии)	Рекомендуемая СОД, Гр
БСЛУ или лимфаденэктомия не выполнялись:	
• клинически не измененные (но есть риск субклинических проявлений)	46–50
• клинически определяемые метастазы	60–66
БСЛУ выполнена, лимфаденэктомия не выполнялась:	
• метастазов в лимфоузлах нет	ЛТ не показана
• метастазов в лимфоузлах нет; в связи с локализацией опухоли в области головы и шеи существует риск ложноотрицательного результата БСЛУ	46–50
• микроскопически N + при БСЛУ	50
Выполнена лимфаденэктомия:	
• неблагоприятные прогностические факторы: 4 и более пораженных лимфоузлов, выход за пределы капсулы лимфоузла	50–60
• неблагоприятных прогностических факторов нет	ЛТ не показана

Таблица 12. Возможные режимы адъювантной химиотерапии.

этопозид + цисплатин	этопозид*120 мг/м ² в/в инфузия с 1-го по 3-й дни, цисплатин*60–80 мг/м ² в/в инфузия в 1-й день. Начало очередного курса на 22-й день
----------------------	--

этопозид + карбоплатин	этопозид ¹ 100–120 мг/м ² в/в инфузия с 1-го по 3-й дни, карбоплатин AUC5–6 в/в инфузия в 1-й день. Начало очередного курса на 22-й день
------------------------	--

¹ Препарат, применяется не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата и может быть рекомендован решением консилиума.

4.3.3. Лечение пациентов с метастатической или неоперабельной КМ

В качестве терапии первой линии при ожидаемой продолжительности жизни более 12 недель рекомендовано использование МКА блокаторов PD1 (пембролизумаб, ниволумаб) и МКА блокаторов PDL1 (авелумаб) (табл. 13).

Таблица 13. Рекомендуемые режимы иммунотерапии, применяемые для лечения метастатической и нерезектабельной КМ в первой и последующих линиях терапии.

Препарат	Схема
авелумаб	10 мг/кг или 800 мг 60-минутная в/в инфузия каждые 2 нед.
пембролизумаб ^{1,2}	200 мг 30-минутная в/в инфузия каждые 3 нед. или 400 мг 30-минутная в/в инфузия каждые 6 нед.
ниволумаб ^{1,2}	240 мг 60-минутная в/в инфузия каждые 2 нед или 480 мг 60-минутная в/в инфузия каждые 4 нед.
При недоступности перечисленных выше препаратов может быть рассмотрена возможность терапии другим анти-PD1 МКА	
пролголимаб ² (анти-PD1 МКА)	1 мг/кг в/в 30-минутная инфузия каждые 2 нед.

¹ Входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов;

² Препарат, применяющийся не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата, и может быть рекомендован решением консилиума.

В качестве терапии второй и последующих линий, а также в качестве первой линии терапии при значительной распространенности процесса и ожидаемой продолжительности жизни менее 12 недель рекомендовано проведение ХТ (табл. 14.).

Таблица 14. Рекомендуемые режимы химиотерапии, используемые при лечении метастатической и нерезектабельной КМ во второй и последующих линиях терапии.

этопозид + цисплатин	этопозид 120 мг/м² в/в инфузия с 1-го по 3-й дни, цисплатин 60–80 мг/м² в/в инфузия в 1-й день. Начало очередного курса на 22-й день
этопозид + карбоплатин	этопозид 100–120 мг/м² в/в инфузия с 1-го по 3-й дни, карбоплатин AUC5–6 в/в инфузия в 1-й день. Начало очередного курса на 22-й день
CAV	циклофосамид 600–1000 мг/м² в/в инфузия в 1-й день, доксорубицин 50 мг/м² в/в в 1-й день, винкристин 1,4 мг/м² в/в в 1-й день (но не более 2 мг). Начало очередного курса на 22-й день
паклитаксел ¹ + карбоплатин	паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день, карбоплатин AUC5–6 в/в в 1-й день. Начало очередного курса на 22-й день
этопозид ¹	50 мг внутрь с 1-го по 21-й день. Начало очередного курса на 29-й день. или - или 100 мг с 1-го по 10-й дни. Начало очередного курса на 22-й день

¹ Препарат, применяющийся не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата, и может быть рекомендован решением консилиума.

ЛТ может быть рекомендована пациентам с распространенной стадией КМ с паллиативной целью. Показанием к ЛТ терапии при лечении метастатической КМ с паллиативной целью может быть уменьшение объема опухолевого поражения (в том числе в сочетании с ХТ или иммунотерапией) или купирование болевого синдрома. С паллиативной целью ЛТ может быть использована в дозе 30 Гр за 10 фракций или в режиме гипофракционирования в сочетании с иммунотерапией анти-PD1/PDL1 МКА.

5. ПРОФИЛАКТИКА НЕМЕЛАНОЦИТАРНЫХ ОПУХОЛЕЙ КОЖИ

В целях снижения риска возникновения БКРК, ПКРК и КМ рекомендуется избегать избыточной инсоляции, солнечных ожогов или воздействия искусственного УФ излучения. Специфической профилактики ПКРК и КМ не существует. Применение никотинамида позволяет снизить риск возникновения БКРК.

6. НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ПАЦИЕНТАМИ С НЕМЕЛАНОЦИТАРНЫМИ ОПУХОЛЯМИ КОЖИ

Наблюдение направлено не только на исключение прогрессирования заболевания, но и на выявление новых случаев рака кожи и меланомы, риск появления которых у пациентов с БКРК, ПКРК и КМ значительно повышен. На протяжении жизни пациент должен

избегать солнечных ожогов и регулярно самостоятельно осматривать кожные покровы на предмет подозрительных в отношении рака кожи и меланомы новообразований.

6.1. Наблюдение за пациентами с БКРК

Пациентам с БКРК после завершения лечения рекомендовано проведение физикальных осмотров с оценкой состояния кожных покровов, видимых слизистых оболочек и периферических лимфатических узлов каждые 6–12 месяцев в течение первых 5 лет, затем — ежегодно на протяжении всей жизни. Проведение инструментальных методов обследования рекомендовано только при БКРК III и IV стадии.

6.2. Наблюдение за пациентами с ПКРК

В зависимости от риска рецидива (табл. 7) пациентам с ПКРК после завершения лечения локализованных форм заболевания рекомендовано проведение физикальных осмотров с оценкой состояния кожных покровов, видимых слизистых оболочек и периферических лимфатических узлов со следующей периодичностью: при низком риске — каждые 3–12 месяцев в течение первых 2 лет, затем — каждые 6–12 месяцев в последующие 3 года, затем — ежегодно на протяжении всей жизни. При высоком риске рецидива — каждые 3–6 месяцев в течение первых 2 лет, затем — каждые 6–12 месяцев в последующие 3 года, затем — ежегодно на протяжении всей жизни. При очень высоком риске рецидива — каждые 3–6 месяцев в течение первых 2 лет, затем — каждые 6 месяцев в последующие 3 года, затем — ежегодно на протяжении всей жизни.

Наблюдение за пациентами после завершения лечения распространённых форм заболевания включает проведение физикальных осмотров с оценкой состояния кожных покровов, видимых слизистых оболочек и периферических лимфатических узлов каждые 2–3 месяца в течение первого года, затем — каждые 2–4 месяца в течение второго года, далее — каждые 4–6 месяцев в течение ещё трёх лет и затем — каждые 6–12 месяцев на протяжении всей жизни. Дополнительно рекомендован самостоятельный осмотр лимфатических узлов.

6.3. Наблюдение при карциноме Меркеля

В настоящее время нет единого мнения относительно оптимального графика наблюдения за пациентами с КМ. Всем пациентам с ранее установленным диагнозом КМ рекомендовано проводить регулярное самообследование кожных покровов и периферических лимфатических узлов и своевременно обращаться к врачу при выявлении каких-либо отклонений. В целях наиболее раннего выявления рецидива или прогрессирования заболевания рекомендуется осмотр: в течение первых 3 лет — не реже 1 раза в 3 мес., затем в течение 2 лет — каждые 6 мес. и далее — ежегодно. График и объем обследования зависит от стадии заболевания и степени риска рецидива и представлен в табл. 15. У пациентов с высоким риском рецидива перерыв между обследованиями может быть сокращен при необходимости. Медиана времени до возникновения рецидива составляет приблизительно 8–9 мес., а большинство (90%) рецидивов возникают в срок до 24 мес.

Таблица 15. Объем обследований при наблюдении за пациентами с КМ.

Стадия заболевания (или эквивалент)	Годы наблюдения								
	1–3	4–5	6–10	1–3	4–5	6–10	1–3	4–5	6–10
	Физикальный осмотр			УЗИ лимфоузлов			Лучевая диагностика в полном объеме		
I–II	Каждые 3 мес.	Каждые 6 мес.	Каждые 12 мес.	Каждые 3 мес.	Каждые 6 мес.	По показаниям	Каждые 3 мес.	Каждые 6 мес.	По показаниям
III–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

ПЕРЕЧЕНЬ ЖИЗНЕННО НЕОБХОДИМЫХ ВАЖНЕЙШИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ НА 2022 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 объем 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 2022 год на основании Распоряжения Правительства РФ от 12.10.2019 N 2406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2020 год» с изменениями, внесенными распоряжением Правительства РФ от 23 декабря 2021 г. N 3781-р и вступившими в силу с 1 января 2022 года.

Перечень ЖНВЛП утверждается ежегодно. В этом году он пополнился за счёт противоопухолевых лекарств: акалабрутиниб, изатуксимаб, талазопариб, кабозантиниб, кладрибин, анакинра, рисанкизумаб, помалидомид.

Код АТХ	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;
L01AB	алкилсульфонаты	бусульфан	таблетки, покрытые оболочкой
L01AD	производные нитрозо-мочевины	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 фолевой кислоты	метотрексат	- концентрат для приготовления раствора для инфузий; - лиофилизат для приготовления раствора для инфузий; - лиофилизат для приготовления раствора для инъекций; - раствор для инъекций; - раствор для подкожного введения - таблетки, покрытые оболочкой; - таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		пеметрексед	лиофилизат для приготовления раствора для инфузий
		ралтитрексид	лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

Код АТХ	АТХ	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
L01BB	аналоги пурина	меркаптопурин	• 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 концентрата для приготовления раствора для инфузий • 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	даунорубицин	• лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения; • раствор для внутривенного введения
		доксорубицин	• концентрат для приготовления раствора для внутрисосудистого и внутрипузырного введения; • концентрат для приготовления раствора для инфузий • лиофилизат для приготовления раствора для внутрисосудистого и внутрипузырного введения; • раствор для внутрисосудистого и внутрипузырного введения

Код АТХ	АТХ	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
		идарубицин	- лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения; - раствор для внутривенного введения
		митоксантрон	концентрат для приготовления раствора для инфузий
		эпирубицин	- концентрат для приготовления раствора для внутрисосудистого и внутривенного введения; - лиофилизат для приготовления раствора для внутрисосудистого и внутривенного 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;
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 концентрата для приготовления раствора для инфузий;
		цисплатин	- концентрат для приготовления раствора для инфузий; - концентрат для приготовления раствора для инфузий и внутривенного 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
		блинатумомаб	порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий
		брентуксимаб ведотин	лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий
		даратумумаб	концентрат для приготовления раствора для инфузий
		дурвалумаб	концентрат для приготовления раствора для инфузий
		изатуксимаб	концентрат для приготовления раствора для инфузий
		ипилимумаб	концентрат для приготовления раствора для инфузий
		ниволумаб	концентрат для приготовления раствора для инфузий
		обинутумаб	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

Код АТХ	АТХ	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
		пролголимаб	• 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; • раствор для подкожного введения
		трастузумаб эмтанзин	• лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий
		цетуксимаб	• раствор для инфузий
		элотузумаб	• лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий
L01XE	ингибиторы протеинкиназы	абемациклиб	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		акалабрутиниб	• капсулы
		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
		кабозантиниб	• таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		кобиметиниб	• таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		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

Код АТХ	АТХ	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
		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
		церитиниб	• капсулы
		эрлотиниб	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой
L01XX	прочие противоопухолевые препараты	аспарагиназа	• лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения
		афлиберцепт	• концентрат для приготовления раствора для инфузий • раствор для внутривидеального 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 плёночной оболочкой
		талазопариб	• капсулы
		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		

Код АТХ	АТХ	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
L02AB	гестагены	медроксипрогестерон	• суспензия для внутримышечного введения; • таблетки
L02AE	аналоги гонадотропин-рилизинг гормона	бусерелин	• лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия
		гозерелин	• имплант • 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 внутримышечного и подкожного введения с пролонгированным высвобождением
		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; • порошок 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
L02BB	антиандрогены	апалутамид	• таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		бикалутамид	• таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		флутамид	• таблетки; • таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		энзалутамид	• капсулы
L02BG	ингибиторы ароматазы	анастрозол	• таблетки, покрытые пленочной оболочкой
L02BX	другие антагонисты гормонов и родственные соединения	абиратерон	• таблетки; • таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		дегареликс	• лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения

Код АТХ	АТХ	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
L03	иммуностимуляторы		
L03A	иммуностимуляторы		
L03AA	колоние-стимулирующие факторы	филграстим	• раствор для внутривенного и 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 интраназального введения и ингаляций; • 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
		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 альфа-2a	• раствор для подкожного введения

Код АТХ	АТХ	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
		цепэгинтерферон альфа-2b	• раствор для подкожного введения
		пэгинтерферон бета-1a	• 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 внутрипузырного введения
		глатирамера ацетат	• раствор для подкожного введения
		глутамилцистеинилглицин динатрия	• раствор для инъекций
		меглюмина акридоацетат	• раствор для внутривенного и внутримышечного введения;
		тилорон	• капсулы; • таблетки, покрытые оболочкой; • таблетки, покрытые плёночной оболочкой
L04	иммунодепрессанты		
L04A	иммунодепрессанты		
L04AA	селективные иммунодепрессанты	абатацепт	• лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий; • раствор для подкожного введения
		алемтузумаб	• концентрат для приготовления раствора для инфузий
		апремиласт	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		барицитиниб	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		белиумаб	• лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий
		ведолизумаб	• лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий
		иммуноглобулин антиtimoцитарный	• концентрат для приготовления раствора для инфузий; • лиофилизат для приготовления раствора для инфузий
		кладрибин	• таблетки
		лефлуномид	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Код АТХ	АТХ	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
		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
		сипонимод	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		терифлуномид	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		тофациитиниб	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		упадацитиниб	• 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)	адалimumаб	• 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
		цертOLIзумаба пэгoл	• раствор для подкожного введения
		этанерцепт	• лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения; • раствор для подкожного введения
L04AC	ингибиторы интерлейкина	анакинра	• раствор для подкожного введения
		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 • раствор для подкожного введения
		левилимаб	• раствор для подкожного введения
		нетакимаб	• раствор для подкожного введения
		олокизумаб	• раствор для подкожного введения
		рисанкизумаб	• раствор для подкожного введения
		сарилумаб	• раствор для подкожного введения

Код АТХ	АТХ	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
		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
		циклоsporин	- капсулы; - капсулы мягкие; - концентрат для приготовления раствора для инфузий; - раствор для приёма внутрь
L04AX	другие иммунодепрессанты	азатиоприн	таблетки
		диметилфумарат	капсулы кишечнорастворимые
		леналидомид	капсулы
		пирфенидон	капсулы
		помалидомид	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 (гребня) *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 ямки

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 Заперстневидной 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: внутрипеченочного 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/З

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 (деструктурирующая) (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 параангиоэпителиальных**C75.8** Поражение более, чем одной эндокринной железы, неуточненное

Примечание: если локализации множественных поражений известны, они должны кодироваться отдельно.

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** Внутривентральных 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: моноцитонидный 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: лейкоэмический ретикулоэндотелиоз (C91.4)
плазмноклеточный 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., Карабина Е. В.

Технический редактор-координатор Плыкина А. А.

Формат 148 × 210 мм

Усл. печ. л. 44,41. Уч.-изд. л. 57,8.

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, 2022



malignanttumors.org