Официальное издание Российского общества клинической онкологии (RUSSCO)

ISSN 2224-5057 (Print)
ISSN 2587-6813 (Online)

Malignant Tumors

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Спецвыпуск №2

Том 15
№ 3s2 • 2025

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Российского общества клинической онкологии

Часть 1.1

✦ Лекарственное лечение злокачественных опухолей

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: +7 499 685-02-37 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, 2025

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

Злокачественные опухоли

Международный ежеквартальный научно-практический рецензируемый
журнал по онкологии
Официальный печатный орган RUSSCO
Том 15, № 3s2, 2025

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ Российского общества клинической онкологии

Часть 1.1

Лекарственное лечение злокачественных опухолей

Главный редактор спецвыпуска
Моисеенко Владимир Михайлович,
директор ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова», Заслуженный врач Российской Федерации, член- корреспондент РАН, член Правления RUSSCO, доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург

Научный редактор спецвыпуска
Гладков Олег Александрович,
директор медицинского центра «ЭВИМЕД», Заслуженный врач Российской Федерации, член Правления RUSSCO, доктор медицинских наук, Челябинск

Редакторы спецвыпуска:

Барболина Татьяна Дмитриевна,
научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 3 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, кандидат медицинских наук, Москва

Дудина Ирина Александровна,
врач-онколог, химиотерапевт, ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62 ДЗМ», Москва

Карабина Елена Владимировна,
заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии
ГУЗ «Тульский областной онкологический диспансер», Тула

Тарарыкова Анастасия Алексеевна,
врач-онколог отдела общей онкологии НИИ клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, кандидат медицинских наук, Москва

Семенова Анна Игоревна,
старший научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова», кандидат медицинских наук, Санкт-Петербург

Технический редактор-координатор спецвыпуска
Плыкина Анна Андреевна,
менеджер журнала «Злокачественные опухоли», Москва

Спецвыпуск выходит 1 раз в год

Официальное издание
Российского общества
клинической онкологии (RUSSCO)

Malignant Tumors
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ
ОПУХОЛИ

ISSN **2224-5057** (Print)
ISSN **2587-6813** (Online)

Том 15
№ 3s2 • 2025

Спецвыпуск № 2

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Российского общества клинической онкологии

Часть 1.1

✦ Лекарственное лечение злокачественных опухолей

Москва • 2025

П 69

Злокачественные опухоли [спецвыпуск журнала] : Клинические рекомендации Российского общества клинической онкологии. Часть 1.1. Лекарственное лечение злокачественных опухолей / под редакцией: В. М. Моисеенко .— М. Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», 2025 .— 576 с.

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

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

Глубокоуважаемые коллеги!

Для меня огромная честь и искренняя радость представить вам четырнадцатое издание Клинических рекомендаций RUSSCO — труд, который по праву можно назвать гордостью отечественной онкологической школы. Это не просто документ, а живой, динамично развивающийся организм, воплощающий в себе мудрость и опыт ведущих российских онкологов, их неустанное стремление к совершенству и безграничную преданность делу спасения человеческих жизней.

Создание этих Рекомендаций — поистине уникальный отечественный проект, не имеющий аналогов в российской медицинской практике. Каждый наш доктор вносит в него бесценный вклад, опираясь на богатейший практический опыт, накопленный в самых разных регионах страны, последние достижения мировой науки, на результаты собственных исследований и клинических наблюдений, и, конечно, на Клинические рекомендации Минздрава РФ. Отдельно прошу обратить Ваше внимание на то, что в связи с изменением нормативно-правовых аспектов внедрения Клинических рекомендаций Минздрава РФ в практику, а также в связи с ужесточением контроля за их применением, в наши Клинические рекомендации не включены противоопухолевые препараты, которые не зарегистрированы на территории Российской Федерации. А препараты, зарегистрированные в РФ по показаниям, которые отражены в инструкции в ГРЛС, но пока не включены в Клинические рекомендации Минздрава, а также препараты, зарегистрированные в РФ по другим показаниям и/или в другой дозировке, но не включенные в Клинические рекомендации Минздрава России, дополнительно выделены жирным шрифтом.

Мы приложили максимум усилий, чтобы изложить последовательность лечебно-диагностических мероприятий предельно чётко, структурированно и доступно для каждого врача, работающего с пациентами со злокачественными новообразованиями. Наши Рекомендации — это не свод догм, а гибкий инструмент, помогающий принимать обоснованные клинические решения в самых сложных ситуациях.

Сегодня Клинические рекомендации RUSSCO — это настольная книга для опытных онкологов, учитывающая специфику российского здравоохранения, позволяющая быстро находить ответы на сложные клинические вопросы, и надёжный наставник для молодых специалистов, помогающий уверенно ориентироваться в современных протоколах лечения, а также мост между теорией и практикой, соединяющий последние научные достижения с реальными потребностями клинической работы.

Несмотря на рекомендательный характер документа, его значение для отечественной онкологии трудно переоценить. Рекомендации RUSSCO способствуют стандартизации подходов к лечению, помогают внедрять доказательные методы в повседневную практику, служат основой для непрерывного медицинского образования и поддерживают высокий уровень онкологической помощи во всех регионах страны.

Правление RUSSCO искренне верит, что четырнадцатое издание наших Рекомендаций станет ещё одним важным шагом на пути к улучшению качества жизни онкологических пациентов и поможет врачам достигать лучших результатов в их непростой, но столь важной работе.

От всей души благодарю авторский коллектив за самоотверженный труд, глубину анализа и преданность делу. Ваша работа — это настоящий подвиг во имя здоровья и жизни наших пациентов.

Мы будем бесконечно признательны всем коллегам за конструктивную критику, ценные предложения по доработке и примеры из собственной клинической практики, которые помогут сделать наши Рекомендации ещё полезнее и актуальнее. Вместе мы продолжаем движение вперёд — к новым вершинам онкологической теории и практики!

Главный редактор
член-корреспондент РАН, профессор
В.М. Моисеенко

Глубокоуважаемые коллеги!

Рабочей группой Российского общества клинической онкологии, представленной ведущими отечественными экспертами, завершена разработка критериев оценки клинической значимости применения противоопухолевой лекарственной терапии.

Это было вызвано необходимостью в условиях постоянного роста затрат на проведение терапии и ограниченного финансирования выделить в Клинических рекомендациях RUSSCO наиболее значимые режимы терапии с точки зрения их клинической пользы и вклада в улучшение результатов лечения пациентов с целью проведения последующего фармако-экономического анализа при формировании КР МЗ.

Российское общество клинической онкологии, осознавая острую необходимость решения вышеуказанной проблемы, поддерживает инициативу Министерства здравоохранения Российской Федерации о разработке методологии анализа эффективности лекарственных противоопухолевых препаратов для объективной оценки вклада инновационных высокозатратных и дорогостоящих лекарственных препаратов в снижение смертности от онкологических заболеваний в нашей стране. Разработка и внедрение в практику данной методологии будет способствовать выделению приоритетных лекарственных подходов с точки зрения их клинической значимости и улучшения результатов лечения пациентов.

Разработанные критерии легли в основу шкалы, которая, по мнению экспертной группы, является наиболее объективной и независимой от мнения фармацевтических компаний-производителей при проведении оценки вклада современных режимов противоопухолевой терапии в улучшение результатов лечения пациентов.

Используемая в настоящее время во многих европейских странах шкала Европейского общества медицинской онкологии (ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale), по мнению отечественных экспертов, нуждается в ряде серьезных модификаций с целью более объективной и глубокой оценки клинической пользы зарегистрированных терапевтических опций.

Шкала, предлагаемая RUSSCO, обладает рядом практически значимых преимуществ перед другими шкалами и имеет более строгие критерии оценки клинической значимости терапии:

- В шкалу интегрирована система интерпретации подгрупповых анализов, что крайне важно для выделения приоритетных подгрупп пациентов, получающих максимальную пользу от назначения инновационной противоопухолевой терапии

- Установлены более жесткие требования к режимам потенциально излечивающей (нео- и адъювантной) лекарственной терапии, которые предполагают снижение смертности от онкологических заболеваний
- Сделан акцент на приоритетную оценку влияния препаратов на продолжительность жизни онкологических пациентов
- Для интерпретации влияния препарата на результаты лечения используется показатель отношения рисков (HR), в отличие от шкалы ESMO, ориентирующейся на нижнюю границу доверительного интервала.

В соответствии с предлагаемой шкалой все подходы противоопухолевой терапии условно разделены на следующие категории:

1. Терапия, потенциально излечивающая (класс 0)
2. Терапия не излечивающая, но увеличивающая продолжительность жизни (класс I)
3. Терапия не излечивающая, но увеличивающая только выживаемость без прогрессирования (класс II)
4. Терапия не излечивающая, но увеличивающая только частоту объективных ответов (класс III).

Российское общество клинической онкологии и ведущие эксперты профессионального сообщества, продолжат работу над совершенствованием критериев оценки клинической значимости и уверены, что имплементация вышеуказанных изменений позволит добиться обеспечения права пациентов на доступ к инновационным и высокоэффективным лекарственным препаратам при одновременном сокращении затрат на лекарственное обеспечение.

Председатель рабочей группы по разработке
критериев оценки клинической значимости противоопухолевой терапии
профессор РАН, доктор медицинских наук
Д.А. Носов

Класс клинической значимости 0

Терапия, потенциально излечивающая: нео и/или адъювантная терапия

1. Критерии оценки клинической значимости
   Максимальный уровень клинической значимости — уровень A, минимальный — уровень C. При использовании дополнительных критериев оценки учитывается токсичность/переносимость терапии и правило подгруппового анализа.
2. Критерии отсутствия клинически значимой токсичности
   a. Частота отмены терапии из-за нежелательных явлений (НЯ), связанных с приемом препарата, составляет < 15%

   ИЛИ

   b. Частота отмены одного из препаратов в комбинации из-за НЯ, связанной с проведением терапии, составляет < 20% случаев.
   При отсутствии клинически значимой токсичности в соответствии с критериями представленными выше к уровню (A, B или C) добавляется цифра 1. Соответственно, максимальный уровень клинической значимости с учетом токсичности для каждого уровня — A1, B1 и C1.
3. Правила подгруппового анализа
   a. Если в соответствии с установленными ниже критериями оценки клинической значимости терапии есть достоверное улучшение показателей общей выживаемости в общей популяции (ITT), НО это преимущество реализуется только за счет определенной подгруппы (например, группа с определенными молекулярно-генетическими нарушениями или группа прогноза) по результатам запланированного анализа (фактор стратификации), то значимость терапии для ITT популяции смещается на уровень ниже, а для подгруппы остается на прежнем уровне.
   b. Если в соответствии с установленными ниже критериями есть достоверное улучшение показателей общей выживаемости (ОВ), НО это преимущество реализуется за счет определенной подгруппы (например с определенными генетическими нарушениями или группы прогноза) по результатам незапланированного анализа, при этом результаты для подгруппы воспроизводятся в других исследованиях с препаратом того же класса, И ЕСТЬ биологическое обоснование, то значимость терапии для ITT популяции смещается на уровень ниже, а для подгруппы остается на прежнем уровне.

с. *ЕСЛИ* в соответствии с установленными выше критериями *НЕТ* достоверного улучшения показателей ОВ в общей популяции (одна из конечных точек), *НО* улучшаются показатели ОВ в определенной подгруппе (например, группа с определенными молекулярно-генетическими нарушениями или группа прогноза) по результатам запланированного анализа (фактор стратификации), *ТО* значимость терапии для подгруппы больных рассчитывается отдельно исходя из общих критериев оценки клинической значимости класса А.

4. Принципы интерпретации рандомизированных исследований II фазы
Рандомизированные исследования II фазы интерпретируются в соответствии с теми же принципами, что и исследования III фазы, если в дизайн исследования была заложена низкая вероятность альфа-ошибки (ошибка первого рода < 0,05) при достаточной мощности исследования (> 80%). Во всех других случаях степень клинической значимости терапевтической опции по результатам рандомизированного исследования II фазы понижается на один уровень.

Примечание. При «созревании» данных, связанном с увеличением времени наблюдения за пациентами, проводится переоценка клинической значимости терапии.

Класс 0. Уровень А–С	**Критерии оценки RUSSCO**
A	Достоверное увеличение 3-летней (и более) ОВ на > 5% при медиане наблюдения 3 и более лет *ИЛИ* HR для ОВ < 0,5
B	Улучшение 3-летней ОВ на ≥ 3%, НО ≤ 5% при медиане наблюдения не менее 3-х лет *ИЛИ* HR для ОВ ≥ 0,5, но ≤ 0,65 *ИЛИ* Достоверное улучшение только показателя ВБП (первичная конечная точка) с HR < 0,5 в исследованиях без зрелых данных о общей выживаемости *ИЛИ* Улучшение только показателя pCR (первичная конечная точка) на ≥ 30% в относительном выражении и на ≥ 15% в абсолютном выражении в исследованиях при отсутствии данных о выживаемости, если данный критерий является стойким валидированным критерием для ОВ по результатам мета-анализа *ИЛИ* Non inferior ОВ или ВБП (в сравнении с контролем) с уменьшением токсичности лечения и/или улучшением QoL (с помощью валидированных шкал)

Класс 0. Уровень A–C	Критерии оценки RUSSCO
C	Достоверное улучшение ОВ на < 3% при наблюдении в течение ≥ 3 лет при незрелых данных или отсутствие улучшения при зрелости данных *ИЛИ* Улучшение только показателя ВБП (первичная конечная точка) с HR > 0,5 в исследованиях без зрелых или со зрелыми данными по ОВ *ИЛИ* Улучшение только показателя pCR (первичная конечная точка) на ≥ 30% в относительном выражении и на ≥ 15% в абсолютном выражении в исследованиях без зрелых данных о выживаемости или при отсутствии валидации данного критерия для ОВ *ИЛИ* HR для ОВ > 0,65.

Класс клинической значимости I

Терапия, не излечивающая, но увеличивающая продолжительность жизни (класс I)

Примечание. Терапия, которая улучшает только ВБП, будет относиться к классу II. Соответственно, будет четкое понимание приоритетности режимов для «неизлечивающей» терапии.

1. Критерии оценки клинической значимости
   Максимальная степень клинической значимости для данного класса (класс I) — уровень A, минимальная степень — уровень D. При использовании дополнительных критериев оценки учитывается качество жизни, токсичность/переносимость терапии и правило подгруппового анализа.
2. Критерии отсутствия клинически значимой токсичности
   a. Частота отмены терапии из-за НЯ, связанных с приемом препарата, составляет < 15%

   ИЛИ

   b. Частота отмены одного из препаратов в комбинации из за НЯ, связанной с проведением терапии, составляет < 20% случаев.
   При улучшении качества жизни (вторичная конечная точка) или при отсутствии клинически значимой токсичности в соответствии с критериями представленными выше, к уровню A, B, C или D, добавляется цифра 1. Соответственно, максимальной степенью клинической значимости с учетом токсичности для каждого уровня будут: I-A1, I-B1, I-C1 и I-D1, а минимальной степенью — I-A, I-B, I-C и I-D соответственно.
3. Правила подгруппового анализа
   a. Если в соответствии с установленными ниже критериями оценки клинической значимости терапии, есть достоверное улучшение показателей ОВ в общей популяции (ITT), НО это преимущество реализуется только за счет определенной подгруппы (например, группа с определенными молекулярно-генетическими нарушениями или группа прогноза) по результатам запланированного анализа (фактор стратификации), то значимость терапии для ITT популяции смещается на уровень ниже, а для подгруппы остается на прежнем уровне.
   b. Если в соответствии с установленными ниже критериями, есть достоверное улучшение показателей ОВ, НО это преимущество реализуется за счет

определенной подгруппы (например с определенными генетическими нарушениями или группы прогноза) по результатам незапланированного анализа, И ПРИ ЭТОМ результаты для подгруппы воспроизводятся в других исследованиях с препаратом того же класса И ЕСТЬ биологическое обоснование, то значимость терапии для ITT популяции смещается на уровень ниже, а для подгруппы остается на прежнем уровне.

c. Если в соответствии с установленными выше критериями НЕТ достоверного улучшения показателей ОВ в общей популяции (одна из конечных точек), но улучшаются показатели ОВ в определенной подгруппе (например, группа с определенными молекулярно-генетическими нарушениями или группа прогноза) по результатам запланированного анализа (фактор стратификации), то значимость терапии для подгруппы больных рассчитывается отдельно исходя из общих критериев оценки клинической значимости класса I.

4. Влияние перехода пациентов из контрольной группы в изучаемую группу в процессе исследования («кросс-овер» пациентов). При наличии кросс-овера > 60% в контрольной группе, который может повлиять на преимущество ОВ в экспериментальной группе, степень клинической значимости повышается на 1 уровень (для групп B, C или D).
5. Принципы интерпретации рандомизированных исследований II фазы

   Рандомизированные исследования II фазы интерпретируются в соответствии с теми же принципами, что и исследования III фазы, если в дизайн исследования была заложена низкая вероятность альфа-ошибки (ошибка первого рода < 0,05) при достаточной мощности исследования (> 80%). Во всех других случаях степень клинической значимости терапевтической опции по результатам рандомизированного исследования II фазы понижается на один уровень.

Примечание. При «созревании» данных, связанном с увеличением времени наблюдения за пациентами, проводится переоценка клинической значимости терапии.

Класс I. Уровень A–D	**Критерии RUSSCO**
Если медиана ОВ при стандартном лечении составляет ≤ 12 мес.[1]	
A	HR ≤ 0,65 *И* увеличение медианы ОВ ≥ 3 мес. (если медиана ОВ не достигнута в одной из групп, то увеличение 2-летней ОВ должно быть > 10%) *ИЛИ* Улучшение 2-летней ОВ ≥ 10% (при медиане наблюдения > 24 мес.) *ИЛИ* Если кривая ОВ выходит на плато[2] и сохраняется преимущество в ОВ > 10% в течение 3 лет и далее (при медиане наблюдения не менее 3 лет)

Класс I. Уровень A–D	Критерии RUSSCO
B	HR ≤ 0,65 *И* увеличение медианы ОВ ≥ 2,0 мес. — < 3 мес.
C	HR ≤ 0,65 *И* увеличение медианы ОВ ≥ 1,5 мес. — < 2,0 мес.
	HR > 0,65 – < 0,70 *И* увеличение медианы ОВ ≥ 1,5 мес.
D	HR > 0,70
	ИЛИ
	Увеличение медианы ОВ < 1,5 мес.
Если медиана ОВ при стандартном лечении > 12 мес., но ≤ 24 мес.	
A	HR ≤ 0,70 *И* увеличение мОВ ≥ 6 мес. (если медиана ОВ не достигнута в одной из групп, то увеличение 3-летней ОВ должно быть > 10%)
	ИЛИ
	Увеличение медианы ОВ > 9 мес.
	ИЛИ
	Увеличение 3-летней ОВ ≥ 10% при медиане наблюдения > 36 мес.
	ИЛИ
	Если ОВ выходит на плато[2] и сохраняется преимущество в ОВ > 10% в течение 4 лет и далее (при медиане наблюдения не менее 4 лет)
B	HR ≤ 0,70 *И* увеличение медианы ОВ от 3 до 6 мес.
	ИЛИ
	Увеличение мОВ > 6 мес., но < 9 мес.
C	HR ≤ 0,70 *И* увеличение медианы ОВ от 1,5 до 3 мес.
	HR > 0,70 – < 0,75 *И* увеличение медианы ОВ ≥ 1,5 мес.
D	HR > 0,75 *ИЛИ* увеличение медианы ОВ < 1,5 мес.
Если медиана ОВ при стандартном лечении > 24 мес.	
A	HR ≤ 0,70 *И* увеличение мОВ ≥ 9 мес. (если медиана ОВ не достигнута в одной из групп или обеих группах, то увеличение 3-летней ОВ должно быть > 10%)
	ИЛИ
	Увеличение 5-летней ОВ ≥ 10% при медиане наблюдения > 48 мес.
	ИЛИ
	Увеличение мОВ > 12 мес.
	ИЛИ
	Если кривая ОВ выходит на плато[2] и сохраняется преимущество в ОВ > 20% в течение 5 лет и далее (при медиане наблюдения не менее 5 лет)

Класс I. Уровень A–D	**Критерии RUSSCO**
B	HR ≤ 0,70 *И* увеличение мОВ ≥ 6 мес., но < 9 мес. (если медиана ОВ не достигнута в одной из групп или обеих группах, то увеличение 3-летней ОВ должно быть от 5 до 10%) *ИЛИ* Увеличение мОВ > 9 мес., но < 12 мес.
C	HR ≤ 0,75 *И* увеличение мОВ ≥ 4 мес. – < 6 мес. *ИЛИ* HR > 0,75 *И* прибавка ≥ 6 мес. (если медиана ОВ не достигнута в одной из групп или обеих группах, то увеличение 3-летней ОВ должно быть от 5 до 10%)
D	HR > 0,75 *И* прибавка < 6 мес. HR < 0,75 *И* прибавка < 4 мес.

[1] *Медиана ОВ при стандартном лечении определяется по медиане ОВ, достигнутой в контрольной группе.*

[2] *Критерии плато — колебания до 5% в течение 1,5–2-х последних лет.*

Класс клинической значимости II

Терапия не излечивающая, но увеличивающая только выживаемость без прогрессирования (класс II)

1. Критерии оценки клинической значимости.
   Максимальная степень клинической значимости для данного класса (класс II) — уровень A, минимальная степень — уровень D. При использовании дополнительных критериев оценки учитывается качество жизни, токсичность/переносимость терапии и правило подгруппового анализа.
2. При улучшении качества жизни (вторичная конечная точка) или при отсутствии клинически значимой токсичности в соответствии с критериями представленными ниже, к уровню A, B, C или D, добавляется цифра 1. Соответственно, максимальная степень клинической значимости для каждого уровня будет: II-A1, II-B1, II-C1 и II-D1, а минимальная степень — II-A, II-B, II-C и II-D соответственно. Критерии отсутствия клинически значимой токсичности:
   a. Частота отмены терапии из-за нежелательных явлений (НЯ), связанных с приемом препарата, составляет < 15%

   ИЛИ

   b. Частота отмены одного из препаратов в комбинации из за НЯ, связанной с проведением терапии, составляет < 20% случаев.
3. Правило подгруппового анализа
   a. Если в соответствии с установленными ниже критериями оценки клинической значимости терапии, есть достоверное улучшение показателей ВБП в общей популяции (ITT), но это преимущество реализуется ТОЛЬКО за счет определенной подгруппы (например, группа с определенными молекулярно-генетическими нарушениями или группа прогноза) по результатам запланированного анализа (фактор стратификации), то значимость терапии для ITT популяции смещается на уровень ниже, а для подгруппы остается на прежнем уровне.
   b. Если в соответствии с установленными ниже критериями, есть достоверное улучшение показателей ВБП, но это преимущество реализуется за счет определенной подгруппы (например с определенными генетическими нарушениями или группы прогноза) по результатам незапланированного анализа, ПРИ ЭТОМ результаты для подгруппы воспроизводятся в других исследованиях с препаратом того же класса И есть биологическое обоснование, то значимость терапии для ITT популяции смещается на уровень ниже, а для подгруппы остается на прежнем уровне.

c. Если в соответствии с установленными выше критериями нет достоверного улучшения показателей ВБП в общей популяции (одна из конечных точек), НО улучшаются показатели ВБП в определенной подгруппе (например, группа с определенными молекулярно-генетическими нарушениями или группа прогноза) по результатам запланированного анализа (фактор стратификации), то значимость терапии для подгруппы больных рассчитывается отдельно исходя из общих критериев оценки клинической значимости класса II.

4. Принципы интерпретации рандомизированных исследований II фазы

Рандомизированные исследования II фазы интерпретируются в соответствии с теми же принципами, что и исследования III фазы, если в дизайн исследования была заложена низкая вероятность альфа-ошибки (ошибка первого рода < 0,05) при достаточной мощности исследования (> 80%). Во всех других случаях степень клинической значимости терапевтической опции по результатам рандомизированного исследования II фазы понижается на один уровень.

Примечание. При «созревании» данных, связанном с увеличением времени наблюдения за пациентами, проводится переоценка клинической значимости терапии.

Класс II. Уровень A–D	**Критерии RUSSCO**
Если медиана ВБП при стандартном лечении составляет ≤ 6 мес.[1]	
A	HR ≤ 0,65 *И* улучшение 2-летней ВБП > 30% при медиане наблюдения > 2,0 лет *ИЛИ* HR (для ВБП) ≤ 0,65 при отсутствии улучшения показателей ОВ вследствие кросс-овера > 60% *ИЛИ* HR (для ВБП) ≤ 0,65 *И* тенденция ($p < 0,05^2$) к улучшению ОВ при отсутствии формальной статистической достоверности
B	HR ≤ 0,65 *И* увеличение медианы ВБП ≥ 1,5 мес.
C	HR ≤ 0,65 НО увеличение медианы ВБП < 1,5 мес.
D	HR > 0,65
Если медиана ВБП при стандартном лечении составляет > 6 мес.	
A	HR ≤ 0,65 *И* улучшение 3-х летней ВБП > 30% при медиане наблюдения > 3-х лет *ИЛИ* HR (для ВБП) ≤ 0,65 при отсутствии улучшения показателей ОВ вследствие кросс-овера > 60% *ИЛИ* HR (для ВБП) ≤ 0,65 *И* тенденция ($p < 0,05^2$) к улучшению ОВ при отсутствии формальной статистической достоверности

Класс II. Уровень A–D	Критерии RUSSCO
B	HR ≤ 0,65 *И* прибавка ≥ 3 мес.
C	HR ≤ 0,65 *И* прибавка < 3 мес.
D	HR > 0,65.

[1] *Медиана ВБП при стандартном лечении определяется по медиане ВБП, достигнутой в контрольной группе.*

[2] *Если в статистической гипотезе вероятность ошибки первого рода была запланирована < 0,025.*

Класс клинической значимости III

Терапия не излечивающая, но увеличивающая только частоту объективных ответов (класс III)

1. Критерии оценки клинической значимости.
   Критерием оценки клинической значимости является частота объективных ответов (ЧОО). Максимальная степень клинической значимости для данного класса (класс III) — уровень A, минимальная степень — уровень C. При использовании дополнительных критериев оценки учитывается качество жизни, токсичность/переносимость терапии и правило подгруппового анализа.
2. При улучшении качества жизни (вторичная конечная точка) или при отсутствии клинически значимой токсичности в соответствии с критериями представленными ниже, к уровню A, B или C, добавляется цифра 1. Соответственно, максимальная степень клинической значимости для каждого уровня будет: III-A1, III-B1 и III-C1, а минимальная степень — III-A, III-B и III-C соответственно. Критерии отсутствия клинически значимой токсичности:
   a. Частота отмены терапии из-за НЯ, связанных с приемом препарата, составляет < 15%

   ИЛИ

   b. Частота отмены одного из препаратов в комбинации из-за НЯ, связанной с проведением терапии, составляет < 20% случаев.
3. Правило подгруппового анализа
   a. Если в соответствии с установленными ниже критериями оценки клинической значимости терапии, есть достоверное улучшение ЧОО в общей популяции (ITT), но это преимущество реализуется только за счет определенной подгруппы (например, группа с определенными молекулярно-генетическими нарушениями или группа прогноза) по результатам запланированного анализа (фактор стратификации), то значимость терапии для ITT популяции смещается на уровень ниже, а для подгруппы остается на прежнем уровне.
   b. Если в соответствии с установленными ниже критериями, есть достоверное улучшение ЧОО, но это преимущество реализуется за счет определенной подгруппы (например с определенными генетическими нарушениями или группы прогноза) по результатам незапланированного анализа, при этом результаты для подгруппы воспроизводятся в других исследованиях с препаратом того

же класса И есть биологическое обоснование, то значимость терапии для ITT популяции смещается на уровень ниже, а для подгруппы остается на прежнем уровне.

c. Если в соответствии с установленными выше критериями нет достоверного улучшения ЧОО в общей популяции (одна из конечных точек), НО улучшаются показатели ЧОО в определенной подгруппе (например, группа с определенными молекулярно-генетическими нарушениями или группа прогноза) по результатам запланированного анализа (фактор стратификации), то значимость терапии для подгруппы больных рассчитывается отдельно исходя из общих критериев оценки клинической значимости класса III.

Примечание. При «созревании» данных, связанном с увеличением времени наблюдения за пациентами, проводится переоценка клинической значимости терапии.

Класс III. Уровень A–C	**Критерии RUSSCO**
Увеличение частоты объективных ответов в сравнении со стандартным лечением[1]	
A	Увеличение ЧОО > 30%
B	Увеличение ЧОО > 20%, но < 30%
C	Увеличение < 20%.

[1] *ЧОО при стандартном лечении определяется по ЧОО, достигнутой в контрольной группе.*

СОДЕРЖАНИЕ

Критерии оценки клинической значимости 7
Коллектив авторов 22
Список сокращений 30

Общие принципы противоопухолевой терапии 38
Лекарственное лечение пациентов старшего возраста 54
Солидные опухоли на фоне беременности 73
Немелкоклеточный рак легкого 90
Мелкоклеточный рак легкого 133
Мезотелиома плевры 144
Нейроэндокринные неоплазии легких и тимуса 160
Тимические эпителиальные опухоли 177
Опухоли головы и шеи 193
Первичные опухоли ЦНС 220
Метастатическое поражение ЦНС 255
Рак пищевода 267
Рак желудка 289
Рак ободочной и прямой кишки 310
Рак тонкой кишки и ампулы Фатерова сосочка 373
Рак анального канала 395
Опухоли печени и желчевыводящей системы 414
Рак поджелудочной железы 464
Гастроинтестинальные стромальные опухоли 480
НЭН ЖКТ и поджелудочной железы 492
Псевдомиксома брюшины 514
Рак коры надпочечника 524

ЖНВЛП 533
МКБ-10 547

КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ

	Главный редактор: **Моисеенко В.М.**, директор Санкт-Петербургского клинического научно-практический центра специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова», член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук, Санкт-Петербург
ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ	Председатель: **Трякин А.А.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва Экспертная группа: • **Бесова Н.С.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • **Волков Н.М.**, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург • **Гладков О.А.**, ООО «ЭВИМЕД», Челябинск • **Карасева В.В.**, Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», Москва • **Сакаева Д.Д.**, Клинический госпиталь «Мать и дитя», Уфа • **Фадеева Н.В.**, ООО Медицинский центр «Лотос», Челябинск • **Федянин М.Ю.**, ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ», ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, кафедра онкологии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва
ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА	Председатель: **Семиглазова Т.Ю.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург Экспертная группа: • **Алексеева Ю.В.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург • **Бесова Н.С.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • **Владимирова Л.Ю.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону • **Волкова М.И.**, Онкологический центр №1 ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ, кафедра онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого, Москва • **Гладков О.А.**, ООО «ЭВИМЕД», Челябинск • **Горелик С.Г.**, АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», Москва • **Караваева Т.А.**, ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; ФГБОУ ВО «СПбГУ»; ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России, Санкт-Петербург • **Колядина И.В.**, ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, ФГБОУ ДПО «РМАНПО», Москва • **Ткаченко Е.В.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург
ОСОБЕННОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЯХ НА ФОНЕ БЕРЕМЕННОСТИ	Председатель: **Пароконная А.А.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва Экспертная группа: • **Ефимкова Е.Б.**, ГБУЗ МО «МОНИИАГ им. академика В.И. Краснопольского», Москва

	• **Стенина М.Б.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • **Ульрих Е.А.**, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург • **Хохлова С.В.**, ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва • **Шмаков Р.Г.**, ГБУЗ МО «МОНИИАГ им. академика В.И. Краснопольского», кафедра акушерства и гинекологии ГБУЗ МО МОНИКИ им М.Ф. Владимирского, 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.**, ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62» ДЗМ, Москва • **Деньгина Н.В.**, ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Ульяновск • **Моисеенко Ф.В.**, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург • **Реутова Е.В.**, 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 • **Смолин А.В.**, ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко», Москва • **Строяковский Д.Л.**, ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62» ДЗМ, Москва • **Тер-Ованесов М.Д.**, ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород, кафедра онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, 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) им. Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург Экспертная группа: • **Бычков М.Б.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • **Деньгина Н.В.**, ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Ульяновск • **Кузьминов А.Е.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • **Сакаева Д.Д.**, Клинический госпиталь «Мать и дитя», Уфа • **Семенова А.И.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

МЕЗОТЕЛИОМА ПЛЕВРЫ, БРЮШИНЫ И ДРУГИХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ	Председатель: **Волков Н.М.**, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова», 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 им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва
НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ НЕОПЛАЗИИ ЛЁГКИХ И ТИМУСА	Председатель: **Моисеенко Ф.В.**, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова», 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 • **Маркович А.А.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • **Орлов С.В.**, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург
ОПУХОЛИ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ТИМОМЫ И РАКА ТИМУСА)	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. Логинова 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
ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ	Председатель: **Болотина Л.В.**, МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва Экспертная группа: • **Владимирова Л.Ю.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону • **Деньгина Н.В.**, ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Ульяновск

	• **Кутукова С.И.**, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад.И. П. Павлова»; СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург • **Новик А.В.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург • **Романов И.С.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
ПЕРВИЧНЫЕ ОПУХОЛИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ	Председатель: **Улитин А.Ю.**, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург Экспертная группа: • **Желудкова О.Г.**, ГБУЗ г. Москвы «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ», 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.**, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова», ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», Санкт-Петербург • **Насхлеташвили Д.Р.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • **Рыжова М.В.**, ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва • **Семенова А.И.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург
МЕТАСТАТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ	Председатель: **Насхлеташвили Д.Р.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва Экспертная группа: • **Банов С.М.**, Центр Гамма-нож при ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва • **Бекяшев А.Х.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • **Ветлова Е.Р.**, ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва • **Голанов А.В.**, Центр Гамма-нож при ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва • **Зайцев А.М.**, МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва • **Кобяков Г.Л.**, ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. 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. акад. Н.Н. Бурденко», Москва

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) им. Н.П. Напалкова», 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 НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород, кафедра онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва • **Федянин М.Ю.**, ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ», ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, кафедра онкологии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва • **Черных М.В.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
РАК ЖЕЛУДКА	Председатель: **Бесова Н.С.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва Экспертная группа: • **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.**, кафедры онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО «РМАНПО», «Хадасса Медикал Лтд», Москва • **Неред С.Н.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • **Пирогов С.С.**, МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва • **Стилиди И.С.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • **Телетаева Г.М.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург • **Тер-Ованесов М.Д.**, ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород, кафедра онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, 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 • **Черных М.В.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

РАК ОБОДОЧНОЙ КИШКИ, РЕКТОСИГМОИДНОГО СОЕДИНЕНИЯ И ПРЯМОЙ КИШКИ	Председатель: **Федянин М.Ю.**, ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ», ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, кафедра онкологии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва Экспертная группа: • **Гладков О.А.**, ООО «ЭВИМЕД», Челябинск • **Гордеев С.С.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; кафедра онкологии, радиологии и радиотерапии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень; кафедра онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» 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.**, Клиника высоких технологий «Белоостров», Санкт-Петербург • **Трякин А.А.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • **Цуканов А.С.**, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, Москва • **Черных М.В.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
РАК ТОНКОЙ КИШКИ И АМПУЛЫ ФАТЕРОВА СОСОЧКА	Председатель: **Ледин Е.В.**, ООО «Ледин Клиник», Москва Экспертная группа: • **Ананьев Д.П.**, ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента России, Москва • **Мороз Е.А.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • **Трякин А.А.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» 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; кафедра онкологии, радиологии и радиотерапии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень; кафедра онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» 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, кафедра онкологии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва • **Черных М.В.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ ПЕЧЕНИ И ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ	Председатель: **Бредер В.В.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва Экспертная группа: • **Абдурахманов Д.Т.**, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва • **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 • **Ледин Е.В.**, ООО «Ледин Клиник», Москва • **Медведева Б.М.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • **Мозерова Е.Я.**, ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск • **Моисеенко Ф.В.**, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург • **Мороз Е.А.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • **Петкау В.В.**, ГАУЗ СО «Свердловский областной онкодиспансер», Екатеринбург • **Погребняков И.В.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • **Покатаев И.А.**, Онкологический центр №1 ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ, Москва
РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	Председатель: **Кудашкин Н.Е.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва Экспертная группа: • **Гладков О.А.**, ООО «ЭВИМЕД», Челябинск • **Загайнов В.Е.**, ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород • **Кучин Д.М.**, ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр ФМБА России», Нижний Новгород • **Лядов В.К.**, Онкологический центр №1 ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ, Москва • **Подлужный Д.В.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • **Покатаев И.А.**, Онкологический центр №1 ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ, 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, кафедра онкологии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва • **Черных М.В.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ	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 • **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. Логинова ДЗМ», Москва

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ НЕОПЛАЗИИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	Председатель: **Артамонова Е.В.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва Экспертная группа: • **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 «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • **Жуликов Я.А.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • **Любимова Н.В.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • **Маркович А.А.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
ПСЕВДОМИКСОМА БРЮШИНЫ	Председатель: **Калинин А.Е.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва Экспертная группа: • **Доманский А.А.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Москва • **Кузнецова О.А.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • **Рыбаков Е.Г.**, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, Москва • **Шаленков В.А.**, 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.**, ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России, Москва • **Бохян В.Ю.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • **Жуликов Я.А.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • **Коломейцева А.А.**, МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва • **Мельниченко Г.А.**, ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России, Москва • **Феденко А.А.**, МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБ — антибактериальные (средства)
АГ — артериальная гипертензия
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-фетопротеин
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))
БОС-терапия — форма тренинга на основе биологической обратной связи
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
ВГВ — вирусный гепатит В
ВГС — вирусный гепатит С
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
ВПЧ — вирус папилломы человека
г — грамм
5-ГИУК — 5-гидроксииндолуксусная кислота
ГКС — глюкокортикостероиды
Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
ГКО — гигантотклеточная опухоль
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
ЗНО — злокачественные новообразования
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИВЛ — искусственная вентиляция лёгких
ИГ — инфантильная гемангиома
ИГХ — иммуногистохимическое (исследование)
ИКТИО — ингибиторы контрольных точек иммунного ответа
ИЛ — интерлейкин
ИМ — инфаркт миокарда
ИМТ — индекс массы тела
ИОЛТ — интраоперационная лучевая терапия
ИПК — ингибиторы протеинкиназ
ИТК — ингибиторы тирозинкиназ
ИФН — интерферон
ИЦХ — иммуноцитохимическое (исследование)
КИ — клинические исследования
Ки — Кюри (внесистемная единица измерения активности)
КСО — краниоспинальное облучение
КТ — компьютерная томография
КФК — креатинфосфокиназа
КЩС — кислотно-щелочное состояние
ЛАГ — лёгочная артериальная гипертония
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
МКЗ — магнитуда клинической значимости
МНН — международное непатентованное название
МНО — международное нормализованное отношение
мпМРТ — мультипараметрическая магнитно-резонансная томография
МРТ — магнитно-резонансная томография
МРХПГ — магнитно-резонансная холангиопанкреатография
МСКТ — мультиспиральная компъютерная 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
нПКР — несветлоклеточный почечноклеточный рак
НПО — невыявленный первичный очаг
НСЕ — нейронспецифическая енолаза
НЯ— нежелательные явления
ОВ — общая выживаемость
ОВГМ — облучение всего головного мозга
ОЖСС — общая железосвязывающая способность сыворотки
ОМА — остеомодифицирующие агенты
ОР — отношение рисков
ОС — остеосаркома
ОФЭТ — однофотонно-эмиссионная томография
ОШ — отношение шансов
п/к — подкожно
Пг — пикограмм
ПДКТ — плоскодетекторная компьютерная томография
ПКР — почечно-клеточный рак
ПМЛ — прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия
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
СЛТ — стереотаксическая лучевая терапия
см — сантиметр
СМТ — саркомы мягких тканей
СН — сердечная недостаточность
СОД — суммарная очаговая доза
сПКР — светлоклеточный почечно-клеточный рак
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
СТБ — стереотаксическая биопсия
СТР — стереотаксическая радиотерапия
сут. — сутки
СЮ — саркома Юинга
Т3 — трийодтиронин
Т4 — тироксин
ТАРЭ — трансартериальная радиоэмболизация
ТАХЭ — трансартериальная химиоэмболизация
ТГВ — тромбоз глубоких вен
ТНФ — туморонекротический фактор
ТРУЗИ — трансректальное ультразвуковое исследование
ТТГ — тиреотропный гормон
ТТС — трансдермальная терапевтическая система
ТУР — трансуретральная резекция
ТЭЛА — тромбоэмболия лёгочной артерии
УЗДГ — ультразвуковая допплерография
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
ХС — хондросаркома

ХТ — химиотерапия
ЦНС — центральная нервная система
ЧД — частота дыхания
ЧОО — частота объективных ответов
ЧСС — частота сердечных сокращений
ЧЧХГ — чрескожная чреспеченочная холангиография
ШВО — шкала вербальных оценок
ЩФ — щелочная фосфатаза
ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия
ЭКГ — электрокардиография
Эндо-УЗИ — эндоскопическое ультразвуковое исследование
ЭРХПГ — эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография
ЭхоКГ — эхокардиография
ЭЭГ — электроэнцефалография
AJCC — Американский объединённый комитет по раку (American Joint Committee on Cancer)
ALA — альфа-липоевая кислота (alpha lipoic acid)
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)
CK — цитокератин (cytokeratin)
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)
EMEA — 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)
EpCAM — молекула клеточной адгезии эпителия (Epithelial cell adhesion molecule)
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 Intarnationale Pharmceutique)
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 объём опухоли (gross tumor volume)
Hb — гемоглобин
HBV — вирус гепатита В (hepatitis B virus)
HBcAg — ядерный антиген гепатита В (hepatitis B core Antigen)
HBeAg — антиген е вируса гепатита В (hepatitis Be Antigen)
HBeAb — антитела к HBeAg (antibody to hepatitis Be antigen)
HBsAg — автралийский 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)
IASP — Международная ассоциация по изучению боли (International Association for the Study of Pain)
IDH — изоцитратдегидрогеназа (isocitrate dehydrogenase)
Ig — иммуноглобулин (immunoglobulin)
IgM — иммуноглобулин класса М (immunoglobulin M)
IgG — иммуноглобулин класса G (immunoglobulin G)
IGCCCG — Международная коллаборативная группа по изучению герминогенных опухолей (International Germ Cell Cancer Collaborative Group)
IGRT — радиотерапия, корректируемая по изображению (Image-guided radiation therapy)
IMDC — International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium
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)
LAC-L — ацетилкарнитин (Acetyl L-Carnitine)

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)
MSKCC — Memorial Sloan Kettering Cancer Center
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)
NGS — секвенирование нового поколения (next generation sequencing)
NK1 — нейрокинин 1 (neurokinin 1)
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: https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.1-01

Цитирование: Трякин А.А., Бесова Н.С., Волков Н.М. и соавт. Общие принципы проведения противоопухолевой лекарственной терапии. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 1.1. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):38–53.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ 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, 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 дозах и режимах дозирования, не указанных в инструкции при наличии информированного согласия пациента и соблюдении следующих условий:

а) если данная опция указана в Клинических рекомендациях Минздрава РФ — по решению врачебной комиссии (для снижения рисков большинство юристов рекомендуют ее проведение);
б) данная опция не указана в Клинических рекомендациях Минздрава РФ (соблюдение всего нижеуказанного):
   – по жизненным показаниям по решению врачебной комиссии и 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

Адъювантная: назначается после радикального хирургического лечения или радикальной ЛТ с целью профилактики рецидива заболевания.

Неоадъювантная: назначается при исходно резектабельных и нерезектабельных опухолях до радикального хирургического лечения или до радикальной ЛТ с целью уменьшения объема опухоли, перевода ее в резектабельное состояние, уменьшения объема резекции и достижения патоморфологического ответа.

Лечебная: лекарственная терапия при метастатическом или местнораспространенном опухолевом процессе, направлена на увеличение продолжительности жизни пациента, в отдельных случаях может быть достигнуто выздоровление, в том числе, за счет перевода состояния в резектабельное.

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 внутрипузырно.

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 всегда имеет смысл.

2.1. Характеристики опухоли, учитываемые при планировании лекарственной терапии

При постановке первичного диагноза предпочтительна его гистологическая верификация, выполнение молекулярно-генетических и иммуногистохимических исследований в соответствии с Клиническими рекомендациями Минздрава РФ.

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 метахронных, 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.
7. Получение пациентом паллиативной помощи не является противопоказанием к противоопухолевой терапии и должно рассматриваться как важная составляющая лечения.

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.; нейросенсорная 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). Возможный вариант десенсибилизации — см. в соответствующем разделе по лечению рака яичников, рака брюшины и рака маточных труб (часть 1.2, стр. 84–104).

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 и немелкоклеточном раке

легкого пембролизумаб может быть заменен на ниволумаб, при меланоме — на ниволумаб или пролголимаб в монотерапии; паклитаксел на доцетаксел и, наоборот, — при большинстве опухолей; карбоплатин — на цисплатин — при раке яичников, раке молочной железы, раке легкого; оксалиплатин — на цисплатин при раке желудка, капецитабин на инфузионный фторурацил и наоборот при большинстве опухолей. Равноэффективными и взаимозаменяемыми также являются ингибиторы ароматазы, цетуксимаб и панитумумаб при колоректальном раке.

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); или комбинация бевацизумаба или панитумумаба или цетуксимаба с химиотерапией при раке толстой кишки (таргетный препарат может быть введен как в 1 день, так и в последующие дни цикла), что не является нарушением. 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 до $\geq 10 \times 10^9$/л либо, если их снижение после ХТ не наблюдалось, при достижении уровня нейтрофилов $\geq 40–50 \times 10^9$/л. При этом минимальное количество последовательных дней введения коротких форм филграстима должно составлять не менее 3.

Некоторые препараты можно безопасно и при неменьшей эффективности вводить в исходно сниженных дозах, отличных от представленных в инструкции по их применению. Например, кабазитаксел 20 мг/м² каждые 3 недели, абиратерон 250 мг в сутки при одновременном приеме с жирной пищей, капецитабин (по 3000 мг в сутки 1–7 дни каждые 2 недели).

Возможно уменьшение дозы кальция фолината (лейковорина) в режимах с инфузионным или струйным введением фторурацила (например, FOLFOX, FOLFIRI) до фиксированной

дозы 50 мг в 1 день или даже при полном исключении из схем без значимого влияния на их эффективность и переносимость. Данные ряда исследований свидетельствуют о возможности применения более низких доз иммунотерапии (например, ниволумаб 40 мг каждые 2 недели, пембролизумаб 100 мг каждые 3 недели) в условиях ограниченного финансирования или при высоком риске развития осложнений терапии.

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 дозолимитирующей кумулятивной токсичностью, установлены предельно допустимые кумулятивные дозы: например, с учетом кумулятивной кардиотоксичности антрациклинов, кумулятивная доза для доксорубицина составляет 550 мг/м², для эпирубицина — 1000 мг/м²; для блеомицина с учетом потенциальной возможности развития фиброза легких кумулятивная доза составляет 360 мг. В отдельных ситуациях, когда отсутствуют другие более эффективные опции лечения и при условии тщательного мониторинга кардиотоксичности на фоне профилактической кардиотропной терапии возможно превышение кумулятивных доз антрациклинов.

Допустимо округление реально вводимой дозы противоопухолевого лекарственного препарата в диапазоне до 10% от расчетной. Перерасчет разовой дозы на последующих курсах производится по актуальным 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 и некоторые другие клинические ситуации. 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.

Противоопухолевая лекарственная терапия часто носит цикловой характер, за исключением некоторых малотоксичных препаратов, применяемых непрерывно. 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 химиотерапии, таргетной терапии на 3 дня в меньшую и большую стороны от запланированной даты без причин медицинского характера (производственная необходимость, государственные праздники, семейные обстоятельства и т. п.). При проведении иммунотерапии допускается увеличение межкурсового интервала без причин медицинского характера на 1 неделю для 2–3 недельных режимов и до 2 недель для 4–6 недельных режимов.

Начало очередного цикла может быть отложено по медицинским показаниям в следующих ситуациях:

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

Для большинства режимов ХТ стандартными требованиями к показателям гемограммы, позволяющим начать очередной курс ХТ, являются АЧН ≥ 1,5 × 10^9/л и количество тромбоцитов ≥ 100 × 10^9/л. Для отдельных комбинаций и клинических ситуаций (например, 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 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.

Алгоритмы проведения и редукции доз наиболее частых режимов противоопухолевой лекарственной терапии представлены в «Протоколах противоопухолевой лекарственной терапии RUSSCO» (https://ld.russco.org/Protocols).

2.4.1. Обеспечение венозного доступа

Так как большинство противоопухолевых лекарственных препаратов вводится внутривенно, необходимо обеспечение максимального удобства и комфорта пациентам. При хорошем состоянии периферических вен и коротких (менее 12 часов) внутривенных инфузиях возможно проведение лечения через периферические венозные катетеры. Для проведения режимов при затрудненном периферическом венозном доступе, а также при

длительных (> 12 часов) инфузиях препарата необходимо обеспечение центрального венозного доступа, что может быть достигнуто различными путями:

- 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), версия 1.1 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 некоторых новообразований (например, гепатоцеллюлярный рак, стромальные опухоли ЖКТ) разработаны специальные системы радиологической оценки эффективности лечения. 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. 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 ≥ 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 ≥ 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

Общий ответ	Таргетные очаги	Нетаргетные очаги	Новые очаги
Прогрессирование заболевания	Прогрессирование заболевания	Любой ответ	Есть или нет
Прогрессирование заболевания	Любой ответ	Прогрессирование заболевания	Есть или нет
Прогрессирование заболевания	Любой ответ	Любой ответ	Есть

В случае оценки эффективности лечения метастазов в костях следует иметь в виду, что процессы репарации метастазов в костях, начавшиеся в результате эффективной противоопухолевой терапии, могут сопровождаться повышением метаболизма, что может создавать ложную картину прогрессирования в виде появления на сканограммах новых остеобластических очагов и увеличения накопления РФП в имевшихся ранее очагах, особенно при первом оценочном исследовании.

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 фракции выброса левого желудочка (при планировании кардиотоксичной терапии трастузумабом, пертузумабом, трастузумабом эмтанзином, трастузумабом дерукстеканом, антрациклинами);
  - аудиометрия (выполняется в случае наличия клинических симптомов снижения слуха при планировании терапии цисплатином, при планировании

терапии карбоплатином или оксалиплатином ее рутинное выполнение нецелесообразно). Дальнейшая кратность выполнения аудиометрии в процессе терапии цисплатином в случае ранее выявленной нейросенсорной тугоухости — не реже 1 раза в 2 месяца);

- консультации 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 гормональной терапии, 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, химиолучевой терапии составляет 3–4 мес.

Инструментальная оценка эффекта после проведенной лучевой и химиолучевой терапии проводится через 3–12 недель в зависимости от клинической ситуации.

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) обычно выполняется редукция дозы на 20–40%. 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) самостоятельно без обязательного привлечения онкологического 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 Минздрава РФ.

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 BEP 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.

2.6.4. Прекращение противоопухолевой лекарственной терапии

Рассмотрение вопроса о прекращении противоопухолевой лекарственной терапии может быть рекомендовано при потере клинической пользы от ее продолжения, например, в таких случаях:

1. PS ECOG 3–4 (при отсутствии молекулярно-генетического нарушения, предполагающего клиническую пользу от назначения терапии или уникальную чувствительность к конкретному препарату);
2. при непрерывном прогрессировании заболевания на фоне как минимум трех последовательных линий (при раке молочной железы возможно большее количество линий);

3. при исчерпанности вариантов противоопухолевой лекарственной терапии с ожидаемым шансом достижения длительного (≥ 3 мес.) контроля над заболеванием;
4. при появлении абсолютных противопоказаний к системной противоопухолевой лекарственной терапии (в рамках инструкций по медицинскому применению, при неспособности перенести лечение по причине декомпенсации сопутствующей патологии, когда указанная патология определяет продолжительность жизни);
5. короткая (менее 2–3 мес.) ожидаемая продолжительность жизни за счет непрерывной прогрессии заболевания, обусловленная необратимыми осложнениями опухолевого процесса (не поддающимися интенсивной сопроводительной терапии).

DOI: https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.1-02

Цитирование: Семиглазова Т.Ю., Алексеева Ю.В., Бесова Н.С. и соавт. Особенности назначения противоопухолевого лекарственного лечения у пациентов старших возрастных групп. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 1.1. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):54–72.

ОСОБЕННОСТИ НАЗНАЧЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Коллектив авторов: Семиглазова Т.Ю., Алексеева Ю.В., Бесова Н.С., Владимирова Л.Ю., Волкова М.И., Гладков О.А., Горелик С.Г., Караваева Т.А., Колядина И.В., Ткаченко Е.В.

Ключевые слова: онкологические пациенты старшей возрастной группы, особенности лекарственного лечения, полиморбидность, полипрагмазия, гериатрические синдромы, старческая астения, комплексная гериатрическая оценка

1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Злокачественные новообразования (ЗНО) являются, в первую очередь, заболеваниями пожилых людей. В настоящее время примерно половина всех опухолей человека развивается у лиц старше 60 лет.

Не существует общепринятого порога возраста, определяющего понятие «пожилой». Пациенты старше 60 лет значительно различаются по физическому, психическому и интеллектуальному статусу. Однако хронологический возраст — простой и практичный способ определения целевой группы населения. Всемирная организация здравоохранения население старше 60 лет подразделяет на следующие возрастные группы:

- пожилой возраст — 60–74 года;
- старческий возраст — 75–89 лет;
- долгожители — лица в возрасте 90 лет и старше.

У онкологических пациентов старших возрастных групп хронологический возраст не является противопоказанием к назначению противоопухолевого лекарственного лечения.

Помимо ЗНО на организм онкологических пациентов старших возрастных групп могут влиять: полиморбидность, полипрагмазия и гериатрические синдромы.

Полиморбидность — наличие у одного пациента двух или более хронических заболеваний вне зависимости от активности каждого из них.

Полипрагмазия — одномоментное назначение пациенту 5 и более наименований лекарственных препаратов или свыше 10 наименований при курсовом лечении. Рекомендуется каждый раз оценивать степень межлекарственных взаимодействий при назначении нового лекарственного препарата у пациентов, уже получающих какую-либо терапию (https://www.drugs.com/).

2. ГЕРИАТРИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

2.1. Гериатрические синдромы

Гериатрические синдромы (ГС) — это многофакторные состояния, формирующиеся у людей старших возрастных групп, начиная с 60 лет, в ответ на снижение функционирования многих органов и систем, и определяющие индивидуальную жизнеспособность, функциональную активность и степень зависимости в повседневной жизни от посторонней помощи. ГС присоединяются по мере развития и накопления инволютивных изменений в организме человека и дефицита функций на фоне полиморбидности. Насчитывается более 65 гериатрических синдромов.

Соматические гериатрические синдромы: старческая астения, синдром недостаточности питания (синдром мальнутриции, саркопения), дисфагия, анорексия, ортостатический синдром (ортостатический гипотония, ортостатическая тахикардия с симптомами или без), головокружение, сенсорные дефициты (снижение зрения, снижение слуха), недержание мочи/кала, констипационный синдром, гиповолемия, остеопороз, пролежни, синдром гипомобильности, нарушение терморегуляции, синдром падения, хронический болевой синдром и т. д.

Психические гериатрические синдромы: когнитивный дефицит, афазия, нарушение поведения, деменция, делирий, тревожно-депрессивный синдром, утрата смысла жизни и т. д.

Социальные гериатрические синдромы: одиночество, зависимость от посторонней помощи в повседневной жизни, синдром социальной изоляции, подверженность насилию, нарушение семейных связей и т. д.

2.2. Эмоциональные нарушения у онкологических пациентов старших возрастных групп

Постановка онкологического диагноза и противоопухолевое лечение воспринимаются онкологическими пациентами старших возрастных групп как значимая психотравмирующая ситуация, которая может провоцировать формирование аффективных нарушений и усугублять их течение.

У онкологических пациентов старших возрастных групп отмечаются специфические личностные изменения и особенности эмоционального реагирования. Наиболее частыми

психопатологическими нарушениями являются тревожные расстройства и депрессивные расстройства или их комбинация.

Нежелательные явления, которые могут развиться в результате развития депрессивных и тревожных нарушений у лиц старшей возрастной группы:

- риск суицида;
- снижение комплаентности в отношении противоопухолевого лечения;
- лекарственные взаимодействия при проведении медикаментозного лечения психических расстройств;
- злоупотребление алкоголем (в анксиолитических целях) и психоактивных веществ;
- злоупотребление психотропными препаратами (в т. ч. производными бензодиазепина);
- снижение активности;
- ухудшение качества жизни;
- увеличение риска смертельного исхода.

2.2.1. Тактика оказания помощи онкологическим пациентам старших возрастных групп с тревогой и депрессией

1. При наличии легкой степени выраженности тревоги или депрессии возможно психологическое консультирование с проведением психокоррекционных мероприятий.
2. При наличии умеренной и тяжелой депрессии, требующей комплексной терапии, лечение осуществляется в соответствии с назначениями психиатра или психотерапевта.
3. Лечение тяжелых депрессий и тревожных расстройств и состояний с высоким суицидальным риском проводят в условиях психиатрического стационара.
4. Фармакотерапия депрессии и тревожных расстройств проводится препаратами различных фармакологических групп. В зависимости от клинических особенностей нарушений врачом психиатром/психотерапевтом могут назначаться антидепрессанты, транквилизаторы, нейролептики и стабилизаторы настроения (антиконвульсанты).
5. При лёгких и умеренных депрессивных и тревожных расстройствах в качестве дополнительного воздействия рекомендуется подключение адекватной психотерапии, которая фокусируется на текущих проблемах пациента, его переживаниях относительно онкологического диагноза и соматического состояния и включает элементы психообразования.
6. Целесообразно проведение семейного консультирования, включающего элементы психообразования для родственников и лиц, организующих уход за онкологическими пациентами старших возрастных групп.
7. Подробно — см. раздел по депрессивным и тревожным расстройствам (часть 2, стр. 444–471).

2.3. Синдром старческой астении

Синдром старческой астении (СА) не является неотъемлемой частью процесса старения, а рассматривается как его неблагоприятный вариант. Выявление синдрома СА у пациента подразумевает более низкую ожидаемую продолжительность жизни.

Синдром СА диагностируется у лиц старше 60 лет при наличии трех и более гериатрических симптомов из перечисленных:

- снижение скорости передвижения;
- значительное снижение физической активности;
- потеря веса вследствие саркопении;
- снижение силы кисти;
- выраженная слабость;
- повышенная утомляемость.

В случае присутствия одного или двух перечисленных гериатрических симптомов, имеет место старческая преастения.

2.3.1. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по МКБ-10

R54 — Старческий возраст без упоминания о психозе, старость без упоминания о психозе, старческая: астения, слабость.

При формулировке клинического диагноза старческая астения указывается в качестве первого сопутствующего состояния, при этом в диагнозе должны быть отражены все выявленные гериатрические синдромы. Синдром СА не может быть единственным выявленным гериатрическим синдромом.

2.3.2. Скрининг синдрома старческой астении

Для определения тактики противоопухолевого лечения рекомендовано проводить скрининг синдрома СА с помощью опросника «Возраст не помеха» (табл. 1) и опросника G8 (табл. 2). При выявлении признаков синдрома СА желательна консультация гериатра с целью проведения комплексной гериатрической оценки.

Таблица 1. Опросник «Возраст не помеха»

№	Вопросы	Ответ
1	Похудели ли Вы на 5 кг и более за последние 6 месяцев?[1]	да/нет
2	Испытываете ли Вы какие-либо ограничения в повседневной жизни из-за снижения зрения или слуха?	да/нет
3	Были ли у Вас в течение последнего года травмы, связанные с падением, или падения без травм?	да/нет

№	Вопросы	Ответ
4	Чувствуете ли Вы себя подавленным, грустным или встревоженным на протяжении последних недель?	да/нет
5	Есть ли у Вас проблемы с памятью, пониманием, ориентацией или способностью планировать?	да/нет
6	Страдаете ли Вы недержанием мочи?	да/нет

[1] *Имеется в виду непреднамеренное снижение веса. Если пациент похудел намеренно — за счет соблюдения специальной диеты или регулярной физической активности, балл не засчитывается.*

Интерпретация результатов:

При ответах на вопросы анкеты за каждый ответ «Да» начисляется 1 балл. В случае, если пациент набрал:

5 и более баллов — синдром СА высоко вероятен, показана консультация гериатра с проведением комплексной гериатрической оценки и составлением индивидуального плана ведения пациента;

3–4 балла — умеренная вероятность синдрома СА, целесообразно выполнение краткой батареи тестов физического функционирования и теста Мини-Ког в условиях гериатрического кабинета;

0–2 балла — наличие у пациента синдрома СА маловероятно.

Таблица 2. Опросник G8 (онлайн калькулятор https://www.mdcalc.com)

Вопрос	Ответ	Балл
Снизилось ли потребление пищи за последние 3 мес. из-за потери аппетита, проблем с пищеварением, трудностей с пережевыванием или глотанием?	Резкое снижение потребления пищи	0
	Умеренное снижение потребления пищи	1
	Снижение потребления пищи не наблюдается	2
Потеря веса за последние 3 мес., кг	> 3 кг	0
	Не знает	1
	1–3 кг	2
	Отсутствие потери веса	3
Мобильность	Привязан к кровати или стулу	0
	Может вставать с кровати/стула, но не выходит на улицу	1
	Выходит	2
Нейропсихологические состояния*	Тяжелая деменция или депрессия	0
	Легкая деменция	1
	Отсутствие психологических расстройств	2

Вопрос	Ответ	Балл
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м²	< 19 кг/м²	0
	от 19 до < 21 кг/м²	1
	от 21 до < 23 кг/м²	2
	≥ 23 кг/м²	3
Принимает более трех отпускаемых по рецепту лекарств в день	Да	0
	Нет	1
Как пациент оценивает состояние своего здоровья по сравнению с другими людьми того же возраста?	Не так хорошо	0
	Не знает	0,5
	Также хорошо	1
	Лучше	2
Возраст, годы	> 85	0
	80–85	1
	< 80	2

Интерпретация результатов:

≤ 14 — Рекомендовано комплексное гериатрическое обследование

> 14 — Полное гериатрическое обследование не требуется

Тест с рисованием часов

Данный тест возможно использовать для оценки когнитивных способностей.

Пациенту дают чистый лист нелинованной бумаги и карандаш. Медицинский работник говорит: «Нарисуйте, пожалуйста, круглые часы с цифрами на циферблате, и чтобы стрелки часов показывали без пятнадцати два». Пациент самостоятельно должен нарисовать круг, поставить в правильные места все 12 чисел и нарисовать стрелки, указывающие на правильные позиции.

Тест выполнен: нарисован круг, цифры в правильных местах, стрелки показывают заданное время, незначительные неточности расположения стрелок.

Тест выполнен частично: более заметные ошибки в расположении стрелок, стрелки показывают совершенно неправильное время, стрелки не выполняют свою функцию (например, нужное время обведено кружком), неправильное расположение чисел на циферблате: они следуют в обратном порядке (против часовой стрелки) или расстояние между числами неодинаковое.

Тест не выполнен: утрачена целостность часов, часть чисел отсутствует или расположена вне круга, числа и циферблат более не связаны друг с другом, деятельность пациента показывает, что он пытается выполнить инструкцию, но безуспешно, или не делает попыток выполнить инструкцию.

2.4. Комплексная гериатрическая оценка

Диагностика синдрома старческой астении (СА) состоит из двух этапов (см. Клинические рекомендации Минздрава РФ «Старческая астения»):

1. Скрининг синдрома СА — выполняется любым медицинским работником, контактирующим с пациентом 60 лет и старше;
2. Комплексная гериатрическая оценка (КГО) выполняется врачом-гериатром.

КГО представляет собой совокупность диагностических мероприятий, включающих соответствующие шкалы и опросники, направленные на оценку функционального статуса, сопутствующей патологии, когнитивной функции, состояния психического здоровья, социального статуса, нутритивного статуса и наличия гериатрических синдромов. Основной целью КГО является выявление гериатрических синдромов, определяющих развитие синдрома СА.

Рекомендуется при оказании специализированной медицинской помощи взрослому населению в стационарных условиях, обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение, предусмотреть в структуре медицинской организации с мощностью коечного фонда от 400 коек и более гериатрический кабинет (Приказ от 29 марта 2024 г. № 148н о внесении изменений в Порядок оказания медицинской помощи по профилю «Гериатрия»).

3. ОСОБЕННОСТИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

3.1. Выбор лечебной тактики

Ключевые вопросы при выборе лечебной тактики при назначении противоопухолевой лекарственной терапии у онкологических пациентов старших возрастных групп следующие:

- Каково влияние онкологического заболевания на продолжительность и качество жизни пациента?
- Способен ли пациент перенести противоопухолевую лекарственную терапию?
- Каково соотношение пользы и вреда от противоопухолевой терапии у конкретного пациента?

В зависимости от количества и степени выраженности сопутствующих заболеваний и гериатрических синдромов, онкологические пациенты старшей возрастной группы подразделяются на 3 группы (табл. 3). На принадлежности пациента к той или иной группы базируется выбор лечебной тактики.

Таблица 3. Группы онкологических пациентов старших возрастных групп в зависимости от степени выраженности сопутствующих заболеваний и гериатрических синдромов

Группа	Критерии	Тактика лечения
Первая группа (сохранные пациенты)	**Изменений нет.** Без тяжелых сопутствующих заболеваний. Удовлетворительного питания. Активный образ жизни. Самостоятельно обслуживает себя. Адекватный интеллектуальный уровень. Гериатрических синдромов и полипрагмазии нет	• Возможно назначить стандартные режимы противоопухолевой лекарственной терапии с учетом особенностей применения некоторых противоопухолевых препаратов согласно инструкции (см. табл. 4, 5, 7). • Рекомендуется оценить вероятность развития нежелательных явлений 3–5 ст. и принять решение об исходной редукции доз цитостатиков (шкала CARG).
Вторая группа (уязвимые пациенты)	**Обратимые изменения.** Не более двух сопутствующих заболеваний, требующих коррекции. Легкая и умеренная недостаточность питания. Частичная посторонняя помощь. Один гериатрический синдром из категории «психический» или «социальный»	• В тех случаях, когда ЗНО является основным заболеванием, определяющим продолжительность жизни, назначить противоопухолевую лекарственную терапию с исходной редукцией доз цитостатиков. Последующая коррекция доз препаратов в зависимости от их переносимости. Отдать предпочтение монохимиотерапии. Если ЗНО не является основным заболеванием, определяющим продолжительность жизни, или имеет место низкая чувствительность к противоопухолевой терапии, назначить симптоматическую терапию с целью коррекции гериатрических синдромов (ГС) и сопутствующих диагнозов. Последующее решение вопроса о возможности проведения противоопухолевой терапии после купирования ГС. При решении вопроса о проведении химиотерапии оценить вероятность развития нежелательных явлений 3–5 ст. и принять решение об исходной редукции доз цитостатиков (шкала CARG). • Наблюдение врача онколога и, по возможности, врача-гериатра.
Третья группа (хрупкие пациенты)	**Необратимые изменения.** Три и более сопутствующих заболеваний, требующих коррекции. Полипрагмазия. Тяжелая недостаточность питания. Постоянная посторонняя помощь. Синдром СА и/или гериатрический синдром из категории «психический».	• Больные данной группы классифицируются как «хрупкие», астенизированные, ослабленные. Онкологический консилиум может рассмотреть назначение симптоматической терапии. Наблюдение и лечение у врача паллиативной помощи, врача-гериатра и др. профильных специалистов.

По причине различной степени выраженности у онкологических пациентов старших возрастных групп гериатрических синдромов и сопутствующих заболеваний, требующих коррекции, тактика лечения (см. рис. 1) устанавливается онкологическим консилиумом с привлечением профильных специалистов (по требованию): кардиологов, эндокринологов, неврологов, психологов, психотерапевтов, специалистов реабилитационной команды, врачей-гериатров и т. д.

3.1. Особенности проведения химиотерапии у онкологических пациентов старших возрастных групп

Хронологический возраст сам по себе не должен определять тактику лечения онкологических пациентов. При планировании химиотерапии (ХТ) пациентам старших возрастных групп следует руководствоваться следующими принципами:

- Скрининговая гериатрическая оценка помогает выявлять ГС, которые требуют специализированного вмешательства, а также прогнозировать риск возможных осложнений ХТ.
- Существуют некоторые особенности для проведения ХТ у онкологических пациентов старше 60 лет (см. таблицы 4, 5, 7; рис. 1).
- Возможна исходная редукция доз цитостатиков (см. раздел 3.1.1).
- Тщательный мониторинг токсичности для своевременной коррекции нежелательных явлений.
- Быстрое купирование нежелательных явлений, так как может развиться острый функциональный дефицит, что может привести к неблагоприятному, в том числе к летальному, исходу.
- По показаниям сопроводительная терапия на всех этапах ХТ: нутритивная поддержка, питьевой режим, терапия сопутствующих заболеваний и гериатрических синдромов; а также работа мультидисциплинарной реабилитационной команды.

Таблица 4. Особенности применения у онкологических пациентов старших возрастных групп некоторых цитостатиков (согласно инструкции к препарату)

Группа	МНН	Особенности использования
Алкалоиды барвинка	Винкристин	Более восприимчивы к нейротоксическому действию.
Антагонисты пиримидина	Капецитабин	Коррекция начальной дозы при монотерапии капецитабином не требуется. Однако у пациентов старше 80 лет нежелательные явления 3–4 степени тяжести развиваются чаще, чем у более молодых. Рекомендуется тщательный мониторинг состояния.
Антагонисты пурина	Флударабин	С осторожностью у пациентов старше 75 лет.
Антагонисты фолиевой кислоты (антифолаты)	Метотрексат	Следует учитывать снижение почечной функции. Дозирование согласно рекомендациям для взрослых пациентов.
Антрациклиновые антибиотики	Даунорубицин	У больных пожилого возраста суммарная токсическая доза 450 мг/м².
	Кальция фолинат	Фолинат кальция усиливает токсическое действие фторурацила, увеличивая риск возникновения токсических эффектов, особенно у пожилых и ослабленных пациентов. При признаках токсического поражения ЖКТ (мукозит, стоматит и диарея) не следует начинать или продолжать терапию фолинатом кальция в комбинации с фторурацилом до полного разрешения.

Группа	МНН	Особенности использования
Ингибиторы топоизомеразы	Иринотекан	Какие-либо специальные инструкции по применению иринотекана у пожилых отсутствуют. Дозу препарата в каждом конкретном случае следует подбирать с осторожностью.
Комплексные соединения платины	Цисплатин	Установлено, что поражение органа слуха носит дозозависимый и кумулятивный характер. Этот побочный эффект более часто наблюдается у пациентов очень молодого или старческого возраста.
Производные нитрозомочевины	Кармустин Ломустин	Возраст старше 60 лет, ввиду вероятности снижения почечной фильтрации, обусловливает необходимость корректировки режима дозирования, т. к. возможен риск кумулятивной миелосупрессии.
Таксаны	Доцетаксел, паклитаксел	Нет особенности дозирования для пациентов старше 60 лет. Следует учитывать сопутствующую патологию и терапию в контексте пре- и постмедикации кортикостероидами.
Триазины	Прокарбазин	У пожилых пациентов прокарбазин следует применять с осторожностью. За пациентами данной группы следует тщательно наблюдать на предмет появления признаков неэффективности или непереносимости лечения на раннем этапе.
	Темозоламид	Следует назначать с осторожностью. У пациентов старше 70 лет риск развития нейтропении и тромбоцитопении выше.
Хлорэтиламины	Ифосфамид	Дозировка осуществляется также, как у взрослых пациентов, учитывая снижение функции почек, сердца и других органов, сопутствующие заболевания и возможную другую получаемую терапию.
	Мелфалан	Мелфалан часто используется у лиц пожилого и старческого возраста в обычном диапазоне доз. При этом следует соблюдать осторожность из-за возможного нарушения функции почек, печени, сердца и проводимой одновременно терапии сопутствующих заболеваний. Специальной информации по применению мелфалана у пациентов этой возрастной группы нет.
	Циклофосфамид	Дозируется согласно дозировке для взрослых пациентов. Редукция доз осуществляется в соответствии с почечным клиренсом.

Не имеют особенностей применения у пациентов старше 60 лет: *дактиномицин, трабектидин, винбластин, винорелбин, 5-фторурацил, пеметрексед, уромитексан, доксорубицин (помнить о кумулятивной токсичности), липосомальный доксорубицин, митоксантрон, эрибулин, топотекан, этопозид, оксалиплатин, блеомицин, митомицин, наб-паклитаксел, дакарбазин, бусульфан, гемцитабин.*

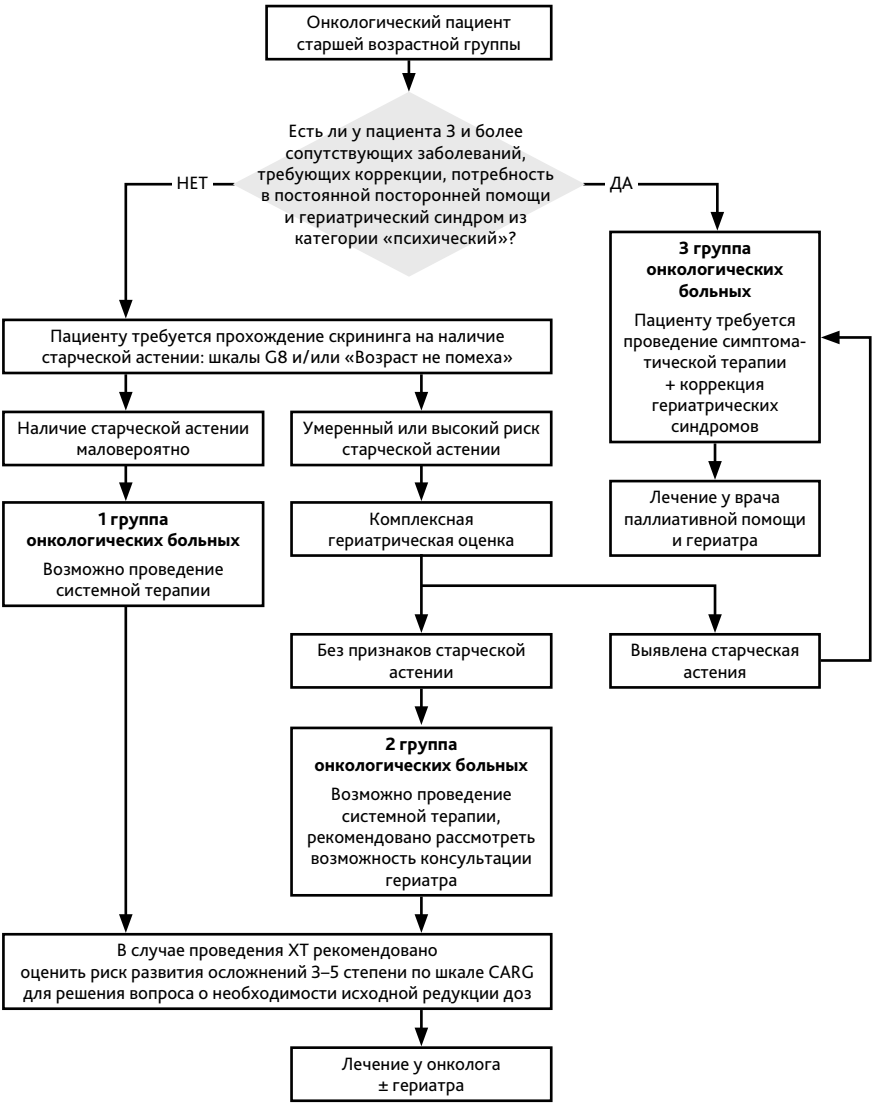


Рисунок 1. Алгоритм тактики назначения лекарственного лечения онкологических пациентов старших возрастных групп

Таблица 5. Рекомендации Международного общества гериатрической онкологии (SIOG) по коррекции дозы цитостатиков и золедроновой кислоты у онкологических больных старших возрастных групп в зависимости от основной функции почек

	КЛИРЕНС КРЕАТИНИНА		
Препараты	**90–60 мл/мин**	**60–30 мл/мин**	**30–15 мл/мин**
Оксалиплатин	85–100 мг/м² каждые 2 недели, или 130 мг/м² каждые 3 недели внутривенно		
Флударабин	25 мг/м²	20 мг/м²	15 мг/м²
Капецитабин	1250 мг/м² каждые 12 часов	950 мг/м² каждые 12 часов	Противопоказано
Цисплатин	50–120 мг/м²	Не рекомендуется, при необходимости редукция до 25–60 мг/м²	Не рекомендуется, при необходимости редукция до 25 мг/м²
Метотрексат внутривенно	30–50 мг/м²	24–40 мг/м²	15–25 мг/м²
Пеметрексед	500 мг/м²	< 45 мл/мин или гемодиализ: противопоказано	
Этопозид	50–150 мг/м²	37,5–112,5 мг/м²	25–75 мг/м²
Блеомицин	10–20 мг/м²	7,5–15 мг/м²	7,5–15 мг/м²
Золедроновая кислота	4 мг	3,5 мг	3,3 мг
Карбоплатин	Расчет препарата по формуле Калверта		

3.1.1. Показания к исходной редукции доз цитостатиков

Прогнозирование риска токсичности химиотерапии у онкологических пациентов старших возрастных групп является сложной задачей из-за гетерогенного характера этой популяции. Рекомендуется оценить вероятность развития НЯ 3–5 ст. и принять решение об исходной редукции доз цитостатиков возможно с помощью шкалы CARG (табл. 6), но окончательное решение о начальной редукции доз цитостатиков у пациентов старших возрастных групп принимает онкологический консилиум.

Таблица 6. Шкала оценки вероятности развития токсичности химиотерапии 3–5 степени исследовательской группы по раку и старению (CARG)

Критерий	**Вариант ответа**	**Балл**	**Вариант ответа**	**Балл**
Возраст	Младше 72 лет	0	72 года и старше	+2
Локализация ЗНО	Локализации кроме ЖКТ и мочеполовой системы	0	ЖКТ или мочеполовая система	+2
Исходная доза ХТ	В редуцированных дозах	0	В стандартных дозах	+2

Критерий	Вариант ответа	Балл	Вариант ответа	Балл
Количество химиотерапевтических препаратов	1 препарат	0	Более 1	+2
Гемоглобин, г/л	Более 100 г/л	0	Менее 100 г/л	+3
Клиренс креатинина, мл/мин	Более 34 мл/мин	0	Менее 34 мл/мин	+3
Слух	Отличный/хороший	0	Удовлетворительный/плохой/глухота	+2
Количество падений за последние 6 месяцев	0	0	1 и более	+3
Потребность в помощи при приеме лекарств	Нет	0	Да	+1
Способность ходить в пределах одного квартала	Не ограничена	0	Ограничена	+2
Социальная активность	Не снижена или снижение не связано с заболеванием	0	Снижена в связи с заболеванием	+1

Интерпретация результатов:

0–5 баллов — низкая вероятность развития нежелательных явлений 3–5 степени (30%);

6–9 баллов — средняя вероятность развития нежелательных явлений 3–5 степени (52%);

10–23 балла — высокая вероятность развития нежелательных явлений 3–5 степени (83%).

3.2. Особенности проведения таргетной терапии

Данные о безопасности и эффективности таргетной терапии (ТТ) у онкологических пациентов старших возрастных групп, страдающих онкологическими заболеваниями, ограничены. Не выявлено значимого различия фармакокинетики большинства таргетных препаратов в зависимости от возраста, однако в инструкциях по их применению указано, что у пациентов старше 65 лет ТТ должна применяться с осторожностью.

Следует учитывать, что когнитивные особенности у онкологических пациентов старших возрастных групп являются одной из причин нарушения режима приема таблетированных форм таргетных препаратов, что может влиять на эффективность и токсичность в случае передозировки. Кроме того, препараты поддерживающей терапии также могут применяться ненадлежащим образом для коррекции нежелательных явлений на фоне ТТ.

В таблице 7 приведены данные об ограничении применения ТТ у онкологических пациентов старших возрастных групп при наличии у них сопутствующей патологии.

Таблица 7. Сопутствующая патология, ограничивающая использование таргетных препаратов у онкологических пациентов старших возрастных групп

Сопутствующая патология	Таргетные препараты
Сниженная функция почек	Афатиниб, бозутиниб, брентуксимаб, кризотиниб, иматиниб, ленватиниб, олапариб, сорафениб, сунитиниб, талазопариб, вандетаниб.
Сниженная функция печени	Бортезомид, акситиниб, ингибиторы ALK, ингибиторы BRAF, ингибиторы CDK4/6, ингибиторы EGFR, ингибиторы MEK, ингибиторы MET, бозутиниб, дазатиниб, иматиниб, пазопаниб, регорафениб, сорафениб, сунитиниб, ларотректиниб, рамуцирумаб.
Заболевания сердечно-сосудистой системы	Трастузумаб, пертузумаб, трастузумаб эмтанзин, трастузумаб дерукстекан.

В связи с характерной для людей старших возрастных групп потерей мышечной массы, определение уровня креатинина в сыворотке крови недостаточно для полноценной оценки почечной функции. Для более точной оценки требуется расчет клиренса креатинина по формуле CKD-EPI (рекомендации Общества по хроническим болезням почек). Может потребоваться исходное снижение дозы ТТ у пациентов со сниженной функцией почек на момент начала терапии.

При диагностируемом у онкологических пациентов старших возрастных групп нарушении функции печени, вызванном различными причинами (сопутствующие заболевания печени, гепатотоксичность некоторых лекарственных препаратов, метастатическое поражение печени), может потребоваться коррекция дозы ТТ в соответствии с инструкцией.

Онкологические пациенты старших возрастных групп находятся в группе повышенного риска тромбоэмболических осложнений, особенно при назначении ингибиторов ангиогенеза совместно с цитостатиками.

3.3. Особенности проведения иммунотерапии

Феномен иммунологического старения, включающий хроническое воспаление, определяется возрастными изменениями в иммунной системе, влияющими на состав и функциональность иммунных клеток, инфильтрирующих опухоль, которые играют решающую роль в ответе на противоопухолевую терапию.

Несмотря на ряд имеющихся различий у молодых больных и пациентов старших возрастных групп, ряд метаанализов подтверждает, что пациенты получают сопоставимое преимущество в общей выживаемости независимо от возраста, а степень токсичности проводимой терапии значимо не увеличивается.

3.3.1. Особенности иммуноопосредованных нежелательных явлений

Частота иммуноопосредованных нежелательных явлений (иНЯ) не отличается у пациентов старших возрастных групп по сравнению с молодыми пациентами.

Коррекция иНЯ любой степени токсичности требует агрессивного подхода. При развитии иммуноопосредованной диареи необходима особая осторожность в связи с риском развития дегидратации и почечной недостаточности.

Важно учитывать, что назначение высоких доз глюкокортикостероидов (ГКС) может быть сопряжено с плохой переносимостью вследствие коморбидности и неудовлетворительного гериатрического статуса.

Во время лечения иммуноопосредованных нежелательных явлений (иНЯ) могут использоваться любые ГКС в эквивалентных дозах. Их применение не влияет на эффективность терапии.

Рекомендуется придерживаться принципов лечения развившегося иНЯ. При лечении всех иНЯ используется ступенчатый подход. Начальная ступень выбирается, исходя из тяжести развившегося иНЯ, переход на более высокие ступени осуществляется при неэффективности проводимой терапии. Понижение терапии на более низкую ступень не осуществляется, отмена лечения происходит постепенно и медленно при условии значительного улучшения симптомов иНЯ.

Подробнее см. раздел по иммуноопосредованным нежелательным явлениям (часть 2, стр. 271–329).

3.4. Особенности проведения эндокринотерапии

Эндокринотерапия (ЭТ) редко вызывает острые нежелательные явления, однако гормональные препараты связаны с хронической токсичностью, которая может значительно влиять на повседневную деятельность пациента и даже быть опасной для жизни. Прежде чем рекомендовать ЭТ онкологическим пациентам старших возрастных групп, следует сопоставить пользу лечения с потенциальным вредом и конкурирующими рисками заболеваемости и смертности. Следует избегать полипрагмазии. Рекомендуется каждый раз оценивать степень межлекарственных взаимодействий при назначении нового лекарственного препарата у пациентов, уже получающих какую-либо терапию (https://www.drugs.com/).

3.4.1. Особенности проведения эндокринотерапии при раке молочной железы

Гормонозависимый (ГР+) рак молочной железы (РМЖ) — лидирующий биологический подтип заболевания (65–80% всех опухолей), ключевым патогенетическим методом лекарственного лечения которого является ЭТ, как при ранних, так и при распространенных стадиях.

Адъювантная ЭТ при ГР+ РМЖ у пациентов старших возрастных групп назначается по тем же принципам и включает те же режимы лечения, что и у больных более молодого возраста.

При выборе режима ЭТ следует учитывать пользу и риск от ее назначения, а также профиль безопасности эндокринных агентов: увеличение риска тромбоэмболический

осложнений и возникновения рака эндометрия — при терапии тамоксифеном, увеличение кардиальной токсичности и переломов — при терапии ингибиторами ароматазы (ИА).

У пациентов старших возрастных групп предпочтение следует отдать ИА (анастрозолу, летрозолу или эксеместану) в течение 5 лет, или 7–8 лет при наличии факторов высокого риска рецидива ввиду значимого преимущества над тамоксифеном в снижении риска рецидива и смерти от РМЖ. При отсутствии ограничений к назначению тамоксифена (гиперплазии эндометрия, тромбоэмболических осложнений) возможно назначение последовательного режима переключения с тамоксифена на ИА и наоборот (режим имеет сопоставимую эффективность с 5-летней терапией ИА), а также тамоксифен 5–10 лет.

В группах высокого риска рецидива (поражение ≥ 4-х лимфатических узлов) целесообразно рассмотреть вопрос о добавлении к адъювантной ЭТ ингибиторами ароматазы CDK4/6 ингибиторов (при отсутствии абсолютных противопоказаний к его назначению). При этом, требуется более тщательный мониторинг токсичности лечения, учитывая профиль нежелательных явлений препарата.

Адъювантная эндокринотерапия ИА или тамоксифеном может проводиться параллельно с лучевой терапией (если таковая показана) или с анти-HER2 терапией (если таковая показана). Назначение CDK4/6 ингибиторов следует отложить до окончания адъювантной лучевой терапии для снижения риска развития нежелательных явлений.

Назначение «тестового» режима эндокринотерапии ИА на 2–3 нед. пациентам в менопаузе перед операцией с оценкой динамики Ki67 позволяет оценить динамику уровня Ki67 в операционном материале и при хорошем ответе и отсутствии других неблагоприятных факторов (G3, N2) отказаться от адъювантной ХТ в пользу адъювантной ЭТ.

Альтернативной неоадъювантной ХТ у пациентов старших возрастных групп с местнораспространенным ГР+ РМЖ с высокой экспрессией рецепторов эстрогенов (7–8 баллов) может быть проведение неоадъювантной ЭТ продолжительностью 4–8 мес. (или до достижения максимального ответа). Проведение НАЭТ при первично-операбельном РМЖ нецелесообразно, при отсутствии абсолютных противопоказаний рекомендовано хирургическое лечение на 1 этапе, с последующей адъювантной ЭТ.

У ослабленных пациентов с тяжелой сопутствующей патологией и с ожидаемой короткой продолжительностью жизни (менее 5 лет) при наличии высокой экспрессии гормональных рецепторов опухоли (7–8 баллов по шкале Allred) может быть рекомендована первичная ЭТ ингибиторами ароматазы (анастрозол, летрозол или эксеместан) без хирургического лечения.

Назначение остеомодифицирующих агентов целесообразно при умеренном и высоком риске рецидива у пациентов старших возрастных групп с ранним ГР+ РМЖ ввиду положительного влияния на состояние костной ткани и увеличения выживаемости пациентов.

Проведение последовательных линий ЭТ до достижения статуса гормонорезистентности является предпочтительным при ГР+ мРМЖ у пациентов старших возрастных групп.

Режимы лечения соответствуют лечению более молодой популяции (см. раздел по раку молочной железы (часть 1.2, стр. 35–83)), при этом следует проводить более интен-

сивный мониторинг токсичности лечения и, при необходимости, модифицировать дозы препаратов (путем редукции дозы на 1–2 ступени).

При проведении комбинированной эндокринотерапии с CDK4/6 ингибиторами следует проводить тщательный мониторинг токсичности лечения и изначально провести редукцию дозы препарата: рибоциклиба до 400 мг, далее по показаниям до 200 мг, палбоциклиба — до 100 мг и 75 мг, абемациклиба — до 200 мг и 100 мг внутрь (в два приема).

Пациентам старших возрастных групп с ГР+ HER2-положительным РМЖ, не нуждающимся в немедленном начале ХТ, может быть назначена ЭТ ингибиторами ароматазы, тамоксифеном или фулвестрантом в сочетании с анти-HER2-терапией.

Проведение терапии остеомодифицирующими агентами проводится под контролем креатинина крови на фоне приема препаратов кальция и витамина D3 (см. табл. 5 и раздел по патологии костной ткани (часть 2, стр. 50–63)).

3.4.2. Рак предстательной железы

Рак предстательной железы (РПЖ) — опухоль, преимущественно развивающаяся у мужчин пожилого и старческого возраста. На долю пациентов в возрасте ≥ 75 лет приходится ≈ 20% впервые диагностированных случаев заболевания. У пациентов старших возрастных групп чаще отмечается снижение работоспособности и нутритивного статуса, выше частота сопутствующих заболеваний и полипрагмазии, а также индивидуальных изменений фармакокинетики и фармакодинамики ряда лекарственных препаратов.

Основой системного противоопухолевого лечения РПЖ является хирургическая или медикаментозная андроген-депривационная терапия (АДТ). Для медикаментозной АДТ применяются агонисты и антагонисты рилизинг-гормона лютеинизирующего гормона. Для усиления блокады стимулирующего опухоль андрогенного сигнала в сочетании с АДТ при распространенных формах РПЖ используются ингибиторы андрогенного сигнала (ИАС), к которым относятся блокатор стероидогенеза абиратерона ацетат (в комбинации с преднизолоном) и ингибиторы андрогенных рецепторов первого (бикалутамид, флутамид) и второго (апалутамид, даролутамид, энзалутамид) поколений.

Решение о сроках инициации (немедленная или отсроченная до появления клинических симптомов), режиме (постоянная или интермиттирующая) и схеме (АДТ или АДТ с препаратом комбинации) противоопухолевой терапии у больных РПЖ старших возрастных групп должно приниматься индивидуально, на основании гериатрической оценки, ожидаемой естественной продолжительности жизни, прогноза течения основного заболевания, наличия сопутствующих заболеваний, на течение которых может повлиять гормонотерапия, а также комплаентности и индивидуальных предпочтений информированного пациента.

При первичном неметастатическом РПЖ интермиттирующая АДТ не снижает общую выживаемость по сравнению с постоянным режимом терапии и ассоциирована с уменьшением риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, поэтому должна рассма-

триваться как режим выбора у больных пациентов старших возрастных групп, адекватно ответивших на индукционную АДТ, проводившуюся в течение 6 месяцев.

Неметастатический кастрационно-резистентный РПЖ группы высокого риска — показание к АДТ в комбинации с антиандрогенами 2 поколения, при этом, у пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни, не превышающей 3 года, особенно, относящихся к когорте с малой метастатической нагрузкой (< 4 метастазов в костях осевого скелета и отсутствие висцеральных метастазов) необходимо рассмотреть возможность назначения только АДТ.

Кастрационная резистентность резко ухудшает прогноз жизни, поэтому пациенты старческого возраста с рефрактерными формами заболевания должны рассматриваться как кандидаты для комбинированной терапии. Учитывая более благоприятный профиль безопасности ИАС по сравнению с таксанами, у пациентов старших возрастных групп в первой линии терапии кастрационно-резистентного РПЖ предпочтение должно отдаваться комбинациям АДТ с гормональными препаратами — абиратерона ацетатом с преднизолоном или энзалутамиду. При выборе между блокатором стероидогенеза и ингибитором андрогенных рецепторов необходимо принимать во внимание риск пересечения профиля сопутствующих заболеваний и спектра ожидаемых нежелательных явлений (задержку жидкости, гиперкалиемию и повышение трансаминаз для абиратерона ацетата, риск поражения слизистой желудка для преднизолона и риск неврологических осложнений для энзалутамида) (см. раздел по раку предстательной железы (часть 1.2, стр. 251–286)).

АДТ ассоциирована с повышением риска остеопении и переломов, метаболического синдрома (ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, гиперхолестеринемия, повышение уровня липопротеинов низкой плотности), когнитивных нарушений, тромбоэмболических осложнений и смертности у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, что требует консультации профильных специалистов и проведения превентивных мер. Пациентам старших возрастных групп, начинающим и продолжающим длительную АДТ, показан скрининг минеральной плотности костей с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии.

Остеомодифицирующие агенты, такие как деносумаб и бисфосфонаты, при метастатическом гормоночувствительном РПЖ следует назначать только мужчинам с высоким риском остеопоротических переломов, при метастатическом кастрационно-резистентном РПЖ — всем больным. Следует рассмотреть возможность введения в схему лечения пациентов, получающих АДТ, препаратов кальция и витамина D3 (при снижении почечной функции предпочтительно — D3).

Пациенты с малой ожидаемой продолжительностью жизни могут не успеть получить преимуществ интенсивной терапии, но реализовать проявления токсичности. Больные бессимптомным первичным неметастатическим РПЖ с малой ожидаемой продолжительностью жизни могут рассматриваться как кандидаты для выжидательной тактики (отсроченная АДТ при появлении симптомов РПЖ), которая, по данным рандомизиро-

ванного исследования III фазы, не уступает радикальному хирургическому и лучевому лечению при наблюдении в течение 15 лет).

Любые решения в отношении тактики гормонотерапии у больных РПЖ старших возрастных групп требуют взвешенного индивидуального рассмотрения потенциальных преимуществ и рисков, основанных не на хронологическом возрасте, а на соматическом и когнитивном статусе. Персонализированный подход, тщательное наблюдение, профилактика и своевременная коррекция нежелательных явлений способны обеспечить сохранение всех преимуществ лечения с минимизацией риска чрезмерной токсичности.

DOI: https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.1-03

Цитирование: Пароконная А.А., Ульрих Е.А., Хохлова С.В. и соавт. Особенности лекарственной терапии при солидных опухолях на фоне беременности. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 1.1. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):73–89.

ОСОБЕННОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЯХ НА ФОНЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Коллектив авторов: Пароконная А.А., Ульрих Е.А., Хохлова С.В., Ефимкова Е.Б., Шмаков Р.Г., Стенина М.Б.

Ключевые слова: беременность, родоразрешение, злокачественная опухоль, плод, химиотерапия, гормонотерапия, иммунотерапия, таргетная терапия

В соответствии с приказом Минздрава России № 1130н от 20.10.2020, беременная пациентка с установленным онкологическим диагнозом подлежит немедленному направлению в медицинскую организацию акушерского профиля третьей группы и в онкологический стационар, располагающий мультидисциплинарной командой для ведения данной категории пациенток. Проведение противоопухолевой терапии на фоне прогрессирующей беременности регламентировано приказом Минздравсоцразвития России № 736 от 03.12.2007. Лечение допускается по решению междисциплинарного консилиума в составе онколога, акушера-гинеколога и неонатолога исключительно в случае письменного отказа пациентки от прерывания беременности (форма отказа представлена в Приложении 1).

Решение пациентки о пролонгировании беременности должно базироваться на предоставлении полной и объективной информации, включающей:

- цели планируемого противоопухолевого лечения;
- потенциальные тератогенные риски для плода;
- необходимость постоянного акушерского мониторинга;
- вероятность досрочного родоразрешения;
- ограничения диагностических и лечебных мероприятий, ассоциированные с беременностью, и их потенциальное влияние на онкологический прогноз.

Информирование пациентки и её законного представителя должно быть исчерпывающим. При принятии решения о сохранении беременности консилиумом формируется индивидуальный план обследования и терапии, учитывающий нозологическую форму

опухоли, стадию заболевания, гестационный срок и соматический статус. На каждое медицинское вмешательство оформляется письменное информированное добровольное согласие.

Планирование сроков родоразрешения и корректировка лекарственной терапии должны быть ориентированы на минимизацию рисков для матери и плода. Рекомендован интервал не менее 2–3 недель между последним введением химиопрепаратов и родами для нивелирования рисков цитопении.

Прерывание беременности по медицинским показаниям осуществляется по коллегиальному решению онколога и акушера-гинеколога при обязательном предварительном информировании пациентки о методах прерывания.

Целевым сроком родоразрешения при пролонгированной беременности являются 36–37 недель гестации, при условии, что более поздние сроки не ассоциированы с повышенными рисками для жизни и здоровья матери.

Важно учитывать, что прерывание беременности не является фактором, улучшающим онкологический прогноз. Ключевым предиктором неблагоприятных неонатальных исходов являются преждевременные роды, а не факт проведения противоопухолевой терапии.

1. ДИАГНОСТИКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Применение методов диагностической визуализации с ионизирующим излучением у беременных пациенток строго ограничивается в связи с доказанным тератогенным риском. Допустимо выполнение только тех исследований, результаты которых непосредственно влияют на выбор тактики лечения онкологического заболевания. Предпочтение следует отдавать безопасным методам неионизирующей визуализации, таким как УЗИ и МРТ без контрастирования гадолинием, которые используются для стадирования заболевания. Применение гадолиний-содержащих контрастных средств при МРТ не рекомендуется ввиду отсутствия достоверных данных о их безопасности для плода. ПЭТ-КТ с ^{18}ФДГ противопоказана на всех сроках гестации. Выбор конкретных диагностических процедур осуществляется с учетом срока беременности в соответствии с регламентированными рекомендациями (таблица 1).

Таблица 1. Особенности диагностики злокачественных новообразований во время беременности

Диагностический метод	1-й триместр	2-й триместр	3-й триместр
УЗИ[1]	Возможно	Возможно	Возможно
Диффузионно-взвешенная МРТ всего тела (WB-DWI/MRI) без в/в контрастирования[2]	Возможна	Возможна	Возможна

Диагностический метод	1-й триместр	2-й триместр	3-й триместр
R-графия, маммография, КТ (возможно с йодсодержащим контрастом)[3]	Возможны	Возможны	Возможны
БСЛУ с радиоколлоидным препаратом (^{99m}Tc) при раке молочной железы[4]	Возможна	Возможна	Возможна
БСЛУ с радиоколлоидным препаратом (^{99m}Tc) при меланоме[4]	Не рекомендуется	Возможна	Возможна
Сцинтиграфия, ПЭТ, ПЭТ-КТ[5]	Не рекомендуются	Не рекомендуются	Не рекомендуются
Биопсия, в т. ч. тонкоигольная аспирационная биопсия, эндоскопическое исследование, люмбальная пункция и аспирация костного мозга[6]	Возможны	Возможны	Возможны

[1] УЗИ является предпочтительным и безопасным методом диагностики во время беременности.

[2] МРТ (магнитное поле не более 1,5 Тесла) безопасна и обеспечивает качественное изображение без ионизирующего излучения. Применение гадолиния противопоказано на всех сроках беременности.

[3] КТ и маммография допустимы с осторожностью, только в случаях, когда иное обследование невозможно, а информация критически важна для ведения пациентки. КТ грудной клетки возможна на любом сроке; КТ органов брюшной полости противопоказана. Следует избегать кумулятивного облучения плода.

[4] Биопсия сторожевого лимфоузла (БСЛУ):

а) проводится с редуцированной дозой РФП, вводимым за 2–3 часа до операции;

б) использование синего красителя (Patent Blue®) не рекомендуется;

в) при РМЖ БСЛУ с радиоколлоидами предпочтительнее лимфодиссекции, особенно со 2-го триместра;

г) при меланоме БСЛУ рекомендуется со 2-го триместра после оценки индивидуального риска;

д) при гинекологических опухолях четкие рекомендации по БСЛУ не определены.

[5] Сцинтиграфия костей и ПЭТ(-КТ) не рекомендованы из-за недостатка данных о безопасности.

[6] Инвазивные диагностические процедуры (биопсия, эндоскопия, люмбальная пункция и др.) безопасны на любом сроке беременности при наличии показаний и осторожном использовании седации.

2. ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

План противоопухолевого лечения беременной пациентки составляется строго индивидуально с учетом срока гестации, планируемой даты родоразрешения, онкологического диагноза, стадии заболевания, и биологических особенностей опухоли и сопутствующей патологии. Лечение должно проводиться в соответствии со стандартами для небеременных пациенток. Противоопухолевая терапия возможна начиная со второго триместра; недопустимы необоснованные задержки в диагностике или лечении с целью отсрочки на послеродовый период. Решения о досрочном родоразрешении или отсрочке лечения принимаются исключительно консилиумом врачей с обязательным обоснованием. Принципы применения методов лечения в зависимости от срока беременности

регламентированы таблицей 2. Общие принципы лечения злокачественных новообразований, наиболее часто встречающихся во время беременности, представлены в табл. 3.

Таблица 2. Возможность использования различных методов лечения злокачественных новообразований в зависимости от срока беременности

Метод лечения	Первый триместр (≤ 12 нед.)	Второй триместр (13–26 нед.)	Третий триместр (≥ 27 нед.)
Хирургический[1]	Возможен	Возможен	Возможен
Радиотерапия[2]	Противопоказана	Противопоказана	Противопоказана
Гормонотерапия	Противопоказана	Противопоказана	Противопоказана
Химиотерапия[3]	Противопоказана	Возможна	Возможна
Таргетная терапия[4]	Не рекомендуется	Не рекомендуется	Не рекомендуется
Иммунотерапия[5]	Не рекомендуется	Возможно в отдельных ситуациях	Возможно в отдельных ситуациях

[1] *Хирургическое лечение с применением стандартных протоколов анестезии безопасно; в первом триместре оперативное вмешательство следует по возможности избегать.*

[2] *Лучевая терапия противопоказана в течение всей беременности при тазовых локализациях опухоли. При внетазовых локализациях ЛТ не рекомендована в связи с отсутствием подтвержденных данных о безопасности.*

[3] *Химиотерапия противопоказана в первом триместре; отсрочка лечения до 13-й недели допустима при ранних стадиях. При необходимости немедленного начала лечения в первом триместре рассматривается прерывание беременности.*

[4] *Таргетная терапия не рекомендуется в связи с отсутствием достаточных данных о безопасности.*

[5] *Иммунотерапии, особенно комбинированной (анти-PD-1/PD-L1 + анти-CTLA-4), рекомендовано избегать. Применение иммунотерапии в монорежиме допустимо лишь в исключительных случаях по решению консилиума с обязательным мониторингом иммуноопосредованной токсичности.*

Таблица 3. Общие принципы диагностики и лечения некоторых злокачественных новообразований во время беременности

Вариант ЗНО	Диагностика	Системная терапия	Хирургическое лечение	Лучевая терапия	Рекомендации по родоразрешению
Рак молочной железы	• Core-биопсия; • УЗИ молочных желез и регионарных зон; • маммография (по показаниям);	• Отсрочка системной терапии до 13–14-й нед.; • использование стандартных антрациклин- и таксан-содержащих режимов нео-/и адъювантной ХТ в зависимости от стадии и общего плана лечения; • производные платины могут быть включены в режим ХТ при тройном негативном фенотипе; информация о потенциальных токсических эффектах производных платины на плод ограничена из-за менее частого применения этих препаратов в стандартных протоколах лечения рака молочной железы; • интенсифицированные режимы ХТ (режим АС11 раз в 2 нед., далее — паклитаксел ± производное платины еженедельно 12 введений) могут быть использованы у больных с высоким риском рецидива (с обязательным назначением Г-КСФ); данные о безопасности такого подхода ограничены, сообщений о более высокой частоте осложнений нет; • ГТ противопоказана на протяжении всего периода беременности;	• Может проводиться во всех трех триместрах беременности; • возможно органосохраняющее хирургическое вмешательство или мастэктомия в зависимости от клинической ситуации; • реконструктивные операции следует отложить до периода после родов	Следует избегать во время беременности	• Следует избегать преждевременных родов; • необходим интервал 2–3 нед. между последним курсом ХТ и родоразрешением

Вариант ЗНО	Диагностика	Системная терапия	Хирургическое лечение	Лучевая терапия	Рекомендации по родоразрешению
		• анти-HER2 терапия противопоказана во втором и третьем триместрах беременности; имеются ограниченные данные об отсутствии врожденных пороков развития плода при наступлении случайной беременности у женщин, продолжавших получать трастузумаб адъювантно (т. е. в первом триместре беременности); в связи с этим непреднамеренное воздействие трастузумаба на плод в первом триместре в количестве нескольких циклов не следует рассматривать как причину для прерывания беременности; в данной ситуации следует прекратить введение трастузумаба, дождаться результатов пренатального скрининга (проводится на 10–11-й неделе гестации) и, в случае выявления хромосомных нарушений, еще раз обсудить вопрос о прерывании беременности; при отсутствии нарушений и желании пациентки сохранить беременность пролонгировать ее с прекращением дальнейшего применения трастузумаба			

Вариант ЗНО	Диагностика	Системная терапия	Хирургическое лечение	Лучевая терапия	Рекомендации по родоразрешению
Рак шейки матки[2]	• Биопсия; • МРТ (без контрастирования)	• Ранние стадии: консервативный подход с тщательным клиническим/радиологическим наблюдением; отсрочка лечения до созревания плода или родоразрешения (может быть рассмотрена неоадъювантная ХТ); • местно-распространенный процесс: неоадъювантная ХТ и оперативное вмешательство во время кесарева сечения либо ХЛТ в зависимости от ответа опухоли (после родоразрешения); • предпочтительным режимом ХТ является «паклитаксел + карбоплатин» 1 раз в 3 нед.	• Тактика хирургического лечения — в зависимости от стадии заболевания[2]	• При желании пациентки сохранить беременность необходимо отложить ЛТ до родов; единственным методом лечения, позволяющим сохранить беременность, является ХТ	• Следует использовать кесарево сечение; • рекомендуется плановая радикальная гистерэктомия с подвздошно-тазовой лимфаденэктомией одномоментно с кесаревым сечением. Выполнять в центрах с опытом радикального хирургического лечения онкогинекологических опухолей либо после родоразрешения в онкологическом стационаре

Вариант ЗНО	Диагностика	Системная терапия	Хирургическое лечение	Лучевая терапия	Рекомендации по родоразрешению
Рак яичников	• УЗИ (предпочтительный метод); • МРТ рекомендуется для дифференциального диагноза между доброкачественным и злокачественным процессом (КТ органов малого таза противопоказана); • диагностическая значимость сывороточных опухолевых маркеров (АФП, β-ХГЧ, СА-125, ингибина В и антимюллерова гормона) значительно ниже при выявлении патологии яичников у беременных женщин (по сравнению с небеременными); • вне зависимости от сроков гестации показано хирургическое вмешательство с целью верификации диагноза (лапароскопия/лапаротомия, резекция/аднексэктомия, биопсия всех подозрительных очагов, резекция большого сальника, цитологическое исследование смывов из брюшной полости)	• При злокачественных опухолях яичников вне зависимости от стадии процесса рекомендовано проведение стандартной неоадъювантной ХТ, т. к. полноценное стадирование при ранних стадиях откладывается до родоразрешения; • рекомендуемыми режимами ХТ являются: при эпителиальном раке яичников — «паклитаксел + карбоплатин» 1 раз в 3 нед., при герминогенных опухолях — режимы BEP или EP (цисплатин + этопозид ± блеомицин); • карбоплатин является предпочтительным в связи с меньшей ототоксичностью за исключением герминогенного рака яичников; • следует избегать назначения бевацизумаба и других «таргетных» препаратов	• Оптимальным объемом является получение перитонеальной цитологии и односторонняя (со стороны поражения) сальпингоофорэктомия; • возможна лапароскопическая операция с максимально возможным соблюдением принципов абластики; • радикальное хирургическое лечение откладывается до момента родов и возможно либо одномоментно с кесаревым сечением в центрах с опытом радикального хирургического лечения онкогинекологических опухолей либо после родоразрешения в онкологическом стационаре	Не применимо	При планировании терапии необходимо обеспечить нормальный уровень нейтрофилов к моменту родоразрешения (через 2–3 недели после окончания ХТ); следует избегать раннего (в сроки до 37 нед.) родоразрешения в том случае, если злокачественный процесс контролируется с помощью ХТ

Вариант ЗНО	Диагностика	Системная терапия	Хирургическое лечение	Лучевая терапия	Рекомендации по родоразрешению
Меланома	Любые изменяющиеся во время беременности невусы должны быть подвергнуты биопсии (невусы на груди и животе могут увеличиваться в связи с естественным растяжением кожи)	• Имеются ограниченные данные, свидетельствующие о сопоставимой (не большей) частоте побочных эффектов в отношении течения беременности, состояния плода и новорожденного при использовании монотерапии (не комбинации!) ингибиторами иммунных контрольных точек анти-CTL4 и анти-PDL1 по сравнению с другими противоопухолевыми средствами; однако в связи с небольшим количеством наблюдений и вероятностью редких иммуноопосредованных неонатальных осложнений по возможности следует избегать назначения иммунотерапии, особенно комбинированной, на протяжении всего периода беременности; см. табл. 2 • в ситуации, требующей быстрого начала терапии, необходима тщательная оценка риска и пользы	• Иссечение во время беременности безопасно, необходимо и является основой лечения; • широкое местное иссечение может потребовать наблюдения за состоянием плода; • БСЛУ дает важную прогностическую информацию и должна выполняться по показаниям	ЛТ метастаза (ов) в головном мозге возможна при наличии показаний	При необходимости назначения «таргетных» препаратов необходимо взвесить риски и преимущества преждевременных родов;

Вариант ЗНО	Диагностика	Системная терапия	Хирургическое лечение	Лучевая терапия	Рекомендации по родоразрешению
Рак щитовидной железы	• Возможны диагностические ошибки из-за физиологического увеличения щитовидной железы во время беременности; • при любом подозрительном узловом образовании в щитовидной железе следует использовать УЗИ и тонкоигольную аспирационную биопсию	• Противоопухолевая системная терапия не требуется; • необходимо адекватное восполнение тироксина и кальция, поскольку гормоны щитовидной железы матери необходимы для нормального развития ЦНС плода	• Тиреоидэктомия предпочтительна во втором триместре беременности, не ассоциируется с неблагоприятными исходами у новорожденных; • возможно наблюдение до родоразрешения и выполнение хирургического вмешательства после родоразрешения с учетом благоприятного прогноза	Следует избегать терапии радиоактивным йодом из-за известного мутагенного действия радиации, однако случаи неблагоприятных исходов для плода не описаны	• Прерывание беременности не показано; • необходима регулярная оценка ТТГ и свободного Т4 каждые 6–8 недель на протяжении всей беременности и грудного вскармливания
Колоректальный рак	Эндоскопия с биопсией безопасна во время беременности	Режимы ХТ, основанные на 5-фторурациле и оксалиплатине, безопасны во втором и третьем триместрах; бевацизумаб и другие таргетные препараты противопоказаны на протяжении всей беременности	Хирургическое лечение не должно откладываться; предпочтительно проводить его в сроки до 20 нед. беременности	При местнораспространенном раке прямой кишки необходимо отложить проведение ЛТ до периода после родов	Рак толстой кишки потенциально может быть оперирован во время кесарева сечения

[1] *АС — доксорубицин 60 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м² 1 раз в 3 нед.*

[2] *Тактика лечения беременных больных раком шейки матки и раком молочной железы подробно рассмотрена в соответствующих разделах Клинических рекомендаций RUSSCO.*

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

3.1. Химиотерапия

Химиотерапия противопоказана в первом триместре беременности в период органогенеза (5–12 недель) из-за высокого риска врожденных пороков развития, гибели плода и самопроизвольного аборта. Проведение химиотерапии допустимо с 13-й по 35-ю неделю гестации. Лечение должно быть завершено за 2–3 недели до плановых родов для предотвращения цитопении у плода. Отсрочка ХТ до начала второго триместра, как правило, возможна, особенно при раке на ранней стадии Дозы химиопрепаратов рассчитываются на реальную массу тела по стандартным режимам; недопустимо необоснованное снижение доз или увеличение межкурсовых интервалов. Дозо-уплотненный (dd) режим химиотерапии с поддержкой гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ) не является стандартом лечения при беременности и не может быть рекомендован к рутинному применению. Его использование допустимо лишь в качестве индивидуального терапевтического подхода в отдельных клинических ситуациях, по строгим показаниям, после исчерпывающего обсуждения на консилиуме и получения информированного добровольного согласия пациентки. Данный подход может обсуждаться при высокоагрессивных опухолях, где интенсивность доз и сокращение интервалов между циклами потенциально может улучшить онкологические результаты для матери. В связи с важностью сохранения интервалов между курсами лечения в случае продолжения ХТ после родов рекомендуется после родоразрешения через естественные родовые пути возобновлять ХТ на 4–5-й день, после кесарева сечения — на 7–8-й день при отсутствии акушерских осложнений.

Основные характеристики различных групп химиотерапевтических препаратов и особенности их применения при беременности представлены в табл. 4.

Таблица 4. Основные характеристики и особенности применения различных химиотерапевтических препаратов у беременных пациенток

Группа препаратов/препараты	Способность проникать через плаценту	Описанные побочные эффекты в отношении плода	Рекомендации по использованию при беременности
Антиметаболиты: фторурацил, метотрексат	Высокий риск	Множественные врожденные хромосомные аномалии, включая врожденный порок сердца (метотрексат)	• Применение фторурацила безопасно во втором и третьем триместрах; • метотрексат противопоказан в течение всей беременности

Группа препаратов/препараты	Способность проникать через плаценту	Описанные побочные эффекты в отношении плода	Рекомендации по использованию при беременности
Алкилирующие агенты: циклофосфамид, дакарбазин	Нет данных	Эмбриопатия: дефицит роста, задержка развития, краниосиностоз, блефарофимоз, плоская переносица, аномальные уши и дефекты дистальных отделов конечностей, включая гипопластику больших пальцев и олигодактилию (циклофосфамид в первом триместре)	• Применение циклофосфамида и дакарбазина считается безопасным во втором и третьем триместрах беременности
Антрациклиновые антибиотики: доксорубицин, эпирубицин, даунорубицин	Низкий риск для доксорубицина и эпирубицина	У даунорубицина самая высокая частота побочных эффектов (41%), включая врожденные пороки развития, острый респираторный дистресс и миелосупрессию при использовании в первом триместре	• Считается безопасным применение доксорубицина и эпирубицина во втором и третьем триместрах; • даунорубицин противопоказан в течение всей беременности
Таксаны: доцетаксел, паклитаксел	Отсроченное проникновение через плаценту	Маловодие при лечении паклитакселом	• Считается безопасным применение таксанов во втором и третьем триместрах; • предпочтительно еженедельное введение паклитаксела
Винкаалкалоиды: винкристин, винорелбин, винбластин	Отсутствует или низкий риск из-за высокой степени связывания с белками (винкристин, винбластин)	Гидроцефалия и спонтанный аборт (описано по одному случаю) при применении винбластина в первом триместре	• Винбластин в комбинации с другими препаратами безопасен во втором и третьем триместрах; • винкристин считается безопасным во втором и третьем триместрах; • имеются ограниченные данные о безопасности применения винорелбина во втором и третьем триместрах
Платиновые агенты: цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин	Низкий риск для цисплатина и высокий риск для карбоплатина	Ототоксичность при применении цисплатина, гипотиреоидизм при применении оксалиплатина	• Считается безопасным применение цисплатина и карбоплатина во втором и третьем триместрах беременности; • имеются ограниченные данные о безопасности применения оксалиплатина во втором и третьем триместрах

3.2. Ограничения применения гормональной терапии в период беременности.

При ведении беременных пациенток с онкологическими заболеваниями категорически не рекомендуется назначение любой гормональной терапии на протяжении всего периода гестации. Данное ограничение в полной мере относится к тамоксифену, аналогам гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) и ингибиторам ароматазы. Применение тамоксифена ассоциировано с повышенным риском развития врожденных аномалий у плода. К числу документально подтвержденных пороков развития относятся: синдром Гольденхара (глазо-аурикуло-вертебральная дисплазия); снндром Пьера Робена, характеризующийся триадой признаков: расщелина неба, ретрогнатия (микрогнатия) и глоссоптоз. Учитывая установленный тератогенный потенциал, указанные препараты абсолютно противопоказаны при беременности. Решение о возобновлении или инициации гормональной терапии должно быть отсрочено и пересмотрено только в послеродовом периоде.

3.3. Таргетная терапия, иммунотерапия

Таргетная терапия в период беременности не рекомендуется в связи с отсутствием данных по безопасности.

3.4. Сопроводительная терапия

Назначение сопроводительной терапии при проведении химиотерапии у беременных пациенток является обязательным. Несмотря на данные о меньшей выраженности некоторых побочных эффектов (например, тошноты и рвоты), применение большинства стандартных средств поддержки считается безопасным и разрешено в соответствии с таблицей 5.

Таблица 5. Перечень лекарственных препаратов сопроводительной терапии, разрешенных и не разрешенных при беременности

Класс лекарственных средств	Препараты	Рекомендации
Антиэметики		
Центральный антагонист дофаминовых рецепторов	Метоклопрамид	Применяется. Может использоваться в первом триместре беременности
Антагонисты 5НТ3	Ондансетрон, палоносетрон, гранисетрон, трописетрон, доласетрон	Применяется. Терапия ондансетроном во время беременности не связана с существенным повышением риска неблагоприятных исходов для плода; другие антагонисты 5-НТ3 изучены в меньшей степени; гранисетрон, по-видимому, не проникает через плаценту
Ингибиторы нейрокинина[1]	Апрепитант, фосапрепитант	Данные применения ограничены; единичные сообщения без неблагоприятных исходов

Класс лекарственных средств	Препараты	Рекомендации
Кортикостероиды[1]	Дексаметазон, бетаметазон, метилпреднизолон, гидрокортизон	Применяются. Предпочтительными являются метилпреднизолон, гидрокортизон, преднизолон в связи с их высоким метаболизмом в плаценте и низкой концентрацией в тканях плода; терапия дексаметазоном противопоказана в первом триместре беременности (имеется риск развития «волчьей пасти»); имеются сообщения о развитии когнитивных (синдром дефицита внимания) и метаболических расстройств при применении дексаметазона и бетаметазона
Колониестимулирующие факторы		
Г-КСФ	Короткого действия (филграстим, ленограстим) или длительного действия (пегфилграстим)	Применяются, однако данные о безопасности применения Г-КСФ во время беременности ограничены; нет сообщений о различиях в сроках гестации, частоте врожденных аномалий и нейтропении, о повышенном риске гибели плода или врожденных аномалий; не было зарегистрировано случаев спленомегалии и увеличения частоты оппортунистических инфекций при применении Г-КСФ
Остеомодифицирующие препараты		
Бисфосфонаты	Золедронат, памидронат, ибандронат, клодронат	Противопоказаны при беременности
Ингибитор RANK-лиганда	Деносумаб	Данных о его применении при беременностии нет. По жизненным показаниям в экстренных ситуациях (высокий кальций в крови у беременной в связи с множественными литическими мтс в кости) деносумаб возможен к применению. Данных о проникновении препарата через плаценту не имеется.
Анальгетики		
НПВС		Применение нежелательно за исключением препаратов с антитоколитическим эффектом (ингибиторы циклооксигеназы); при применении во втором-третьем триместрах не вызывали побочных эффектов, но существует некоторый риск угнетения дыхания и закрытия артериального протока плода при применении после 31-й нед. беременности; при необходимости использования НПВС рекомендуется назначение парацетамола в стандартных дозах
Опиоиды	Суфентанил, морфин	Применяются
Средства для наркоза	Десфлуран, пропофол, кетамин	Применяются
Местные анестетики	Лидокаин	Применяются

Класс лекарственных средств	Препараты	Рекомендации
Антигистаминные средства		
Антагонисты H1	Дифенгидрамин	Применяются
Антагонисты H2	Ранитидин, циметидин	Применяются
Препараты других групп		
Антикоагулянты	Низкомолекулярные гепарины	Обязательны к применению весь период проведения химиотерапии. Беременность и рак увеличивают риск венозной тромбоэмболии; сочетание беременности и рака являются показанием к профилактическому назначению антикоагулянтов, особенно у женщин, имеющих какие-либо дополнительные факторы риска; риск тромбообразования наиболее высок в ближайшем послеродовом периоде (в течение 42 дней после родов); предпочтительным антитромботическим агентом является низкомолекулярный гепарин, который не проникает через плаценту и считается безопасным при беременности; вопрос об антикоагулянтной терапии, включая продолжительность лечения и ведение родов, следует обсудить с акушером-гинекологом; тромбопрофилактика низкомолекулярными гепаринами в стандартных дозах рекомендуется в течение всего периода лечения и в течение 6 нед. после родов
Ингибиторы протонной помпы	Омепразол, пантопразол	Применяются с осторожностью (есть данные о миорелаксантном действии *in vitro*).

[1] *Калькулятор пересчета доз ГКС доступен онлайн.*

4. ПРОТОКОЛ НАБЛЮДЕНИЯ БЕРЕМЕННОЙ ПАЦИЕНТКИ ВО ВРЕМЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

1. **До лечения:** проводится УЗИ плода для верификации срока гестации, расчета предполагаемой даты родов и исключения врожденных аномалий. Акушер дает заключение о возможности проведения лечения с данного срока беременности.
2. **Мониторинг во время терапии:**
   - Осмотр акушера-гинеколога перед каждым циклом ХТ.
   - УЗИ плода: в 1-м триместре — базовое; во 2–3-м триместрах — с допплерографией, с минимальной частотой 1 раз в 3 недели.
   - Контроль АД и протеинурии перед каждым циклом ХТ.
3. **Родоразрешение:**
   - Показания к способу родоразрешения соответствуют общей популяции. Предпочтительны вагинальные роды.

- Планируемый срок — ≥ 37 недель с интервалом 2–3 недели после последнего курса ХТ.

4. **Послеродовый период:**
   - Рекомендовано гистологическое исследование плаценты (особенно при метастазах и меланоме).
   - Возобновление/начало терапии: через 4–5 дней после вагинальных родов, через 7 дней после неосложненного КС.
   - Грудное вскармливание противопоказано. Требуется подавление лактации.

Приложение 1

ОТКАЗ ОТ МЕДИЦИНСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

(прерывания беременности по медицинским показаниям)

Настоящее добровольное информированное согласие составлено в соответствии с Федеральным законом № 323-ФЗ от 21.11.2011 г., ст. 20. « Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

Я,_____,
(Ф.И. О.)

дата рождения «____» _____ 20___г.

паспорт серия_____ №_____, выдан_____

_____, «____» _____ 20___г.

проживающий (ая) по адресу:_____
(адрес регистрации гражданина либо законного представителя)

_____

в отношении _____
(фамилия, имя, отчество пациента при подписании согласия законным представителем)

«___» ____ _____ 20___ г. рождения, проживающего по адресу: _____
(дата рождения пациента при подписании законным представителем)

_____

отказываюсь от следующих видов медицинских вмешательств, в том числе включенных в Перечень определенных видов медицинских вмешательств, на которые граждане дают информированное добровольное согласие при выборе врача и медицинской организации для получения первичной медико-санитарной помощи, утвержденный приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 апреля 2012 г. № 390н

_____от прерывания беременности по медицинским показаниям_____

_____
(наименование вида медицинского вмешательства)

_____

Врачом _____
(название медицинского учреждения)

_____
(Ф.И. О. врача)

в доступной для меня форме мне разъяснены возможные последствия отказа от вышеуказанных видов медицинских вмешательств, в том числе вероятность развития осложнений заболевания (состояния) _____

_____
(указываются возможные последствия отказа от вышеуказанных видов медицинского вмешательства, в том числе вероятность развития осложнений заболевания/состояния)

_____

Мне разъяснено, что при возникновении необходимости в осуществлении одного или нескольких видов медицинских вмешательств, в отношении которых оформлен настоящий отказ, я имею право оформить информированное добровольное

согласие на такой вид (такие виды) медицинского вмешательства. _____

на прерывание беременности по медицинским показаниям_____

_____
(наименование вида медицинского вмешательства)

/_____/_____
(подпись) (Ф.И. О. гражданина или законного представителя гражданина)

/_____/_____
(подпись) (Ф.И. О. врача)

«____»_____20___г.
(дата оформления)

DOI: https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.1-04

Цитирование: Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Бредер В.В. и соавт. Немелкоклеточный рак легкого. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 1.1. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):90–132.

НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЕГКОГО

В данном разделе указаны критерии оценки клинической значимости применения дорогостоящей противоопухолевой лекарственной терапии в соответствии со шкалой, разработанной экспертной группой (см. стр. 7). В тексте они обозначены, как магнитуда клинической значимости (МКЗ).

Коллектив авторов: Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Бредер В.В., Горбунова В.А., Демидова И.А., Деньгина Н.В., Моисеенко Ф.В., Реутова Е.В., Сакаева Д.Д., Семенова А.И., 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, активирующие мутации, экспрессия PD-L1

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Классификация немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) по системе TNM (9-е издание, 2025 г.) представлена в табл. 1.

Таблица 1. Стадирование рака легкого

	T	N	M
IA1	T1a ≤1см	N0	M0
IA2	T1b>1см ≤2см	N0	M0
IA3	T1c>2см≤3см	N0	M0
IB	T2a, T2a (>3-≤4 cm)	N0	M0
IIA	T1a-c	N1	M0
	T2b	N0	M0
IIB	T1a-c	N1	M0
	T2a-b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1	N2b (многоуровневое поражение)	M0
	T2	N2a	M0
	T3	N1, N2a	M0
	T4	N0, N1	M0

	T	N	M
IIIB	T1	N3	M0
	T2	N2b, N3	M0
	T3	N2b	M0
	T4	N2a, N2b	M0
IIIC	T3, T4	N3	M0
IVA	Любое T	Любое N	M1a (контралатеральные узлы, плевральный/перикардиальный выпот) M1b (единичный экстраторакальный метастаз в одном органе)
IVB	Любое T	Любое N	M1c1 (множественные экстраторакальные метастазы в одном органе) M1c2 (множественные экстраторакальные метастазы в нескольких органах)

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 необходимости — 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 и экспрессии PD-L1 (только ИГХ) в зависимости от стадии:

- при IB–IIIA стадии после радикального хирургического лечения «обязательный» объем тестирования включает определение мутаций гена EGFR (делеция 19 экзона и L858R), перестройки в гене ALK;
- при II–III стадии «обязательный» объем тестирования после радикального хирургического лечения включает определение уровня экспрессии PD-L1 методом ИГХ; при нерезектабельной III стадии и IV стадии — «обязательный» объем тестирования включает определение мутации гена EGFR в 18–21 экзонах, транслокации ALK (в том числе, методом ИГХ), транслокации ROS1 (необходимо

молекулярно-генетическое подтверждение в случае выявления методом ИГХ) и мутации BRAF V600E; при отсутствии перечисленных активирующих мутаций — ИГХ исследование уровня экспрессии PD-L1; «возможныйй» объем тестирования включает определение транслокации RET, мутации пропуска 14 экзона гена c-MET, мутации 20 экзона HER2, мутации в гене KRAS (с верификацией мутации G12C) и транслокации генов семейства NTRK, определение последовательности вставок (инсерций) в 20 экзоне гена EGFR (рис. 1).

Расширенное молекулярно-генетическое тестирование может быть полезным 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 в процессе таргетной терапии при прогрессировании целесообразны повторные биопсии с целью изменения лечебной тактики.

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

Определение уровня экспрессии PD-L1 методом ИГХ целесообразно у пациентов со II–III стадиями после радикального хирургического лечения для решения вопроса об объеме послеоперационного 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 нерезектабельного заболевания возможно выполнение молекулярно-генетического исследования циркулирующей опухолевой ДНК.

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); объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1); 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 с в/в контрастированием выполняется для уточнения характера изменений, выявленных при УЗИ или вместо УЗИ);
- радионуклидную диагностику костей скелета с рентгенологическим контролем выявленных изменений;
- МРТ (предпочтительно)/КТ 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;
- молекулярно-генетическое исследование и определение биомаркеров в опухоли: «обязательный» объем включает определение активирующих мутаций EGFR (18–21 экзоны), транслокации ALK, транслокации ROS1, мутации BRAF V600E, экспрессия PD-L1; «возможный объем»(транслокации гена RET, мутации пропуска 14 экзона гена c-MET, мутации гена KRAS (с верификацией мутации G12C), мутации 20 экзона гена HER2, определение последовательности вставок (инсерций) в 20 экзоне гена EGFR, транслокации генов семейства NTRK;
- 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 T790M с помощью молекулярно-генетического исследования (рис. 2).

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

3. ЛЕЧЕНИЕ

3.1. Лечение больных НМРЛ

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 функ-

циональным состоянием пациента. Радикальную операцию удается 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 10–15%.

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 объём 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, кроме Ib стадии высокого риска (вовлечение висцеральной плевры, сосудистая инвазия, низкая степень дифференцировки, хирургическое лечение в объеме атипичной резекции, Nx, возраст моложе 75 лет), при которой рекомендуется адъювантная ХТ. Также при Ib стадии при наличии активирующих мутаций в гене EGFR (делеция 19 экзона и L858R) или перестройках в гене ALK показана адъювантная таргетная терапия.

Пациентам с распространенностью заболевания cT1–2N0 в случае невозможности хирургического лечения рекомендуется дистанционная стереотаксическая гипофракционная ЛТ по радикальной программе (высокодозное облучение).

Возможные режимы фракционирования:

- 7,5 Гр 8 фракций — при ультрацентральных опухолях;
- 12 Гр 5 фракций — при центральных опухолях;
- 20 Гр 3 фракции — при периферических опухолях.

Больным со II стадией НМРЛ после выполнения радикальной операции рекомендована адъювантная лекарственная противоопухолевая терапия. При наличии активирующих мутаций в гене EGFR (делеция 19 экзона и L858R) или перестройках в гене ALK показана адъювантная таргетная терапия. В остальных случаях проводится адъювантная ХТ. После завершения 1–4 циклов адъювантной платиносодержащей ХТ пациентам с экспрессией

PD-L1 в ≥ 50% опухолевых клеток без активирующих мутаций в гене EGFR и перестройках в гене ALK рекомендуется поддерживающая иммунотерапия атезолизумабом.

При выявлении экспрессии PD-L1 в 1–49% опухолевых клеток у пациентов без активирующих мутаций в гене EGFR или перестроек гена ALK, получавших адъювантную ХТ, адъювантная терапия **пембролизумабом** позволяет увеличить безрецидивную выживаемость.

Предоперационное противоопухолевое лечения 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 дурвалумабом или, при выявлении активирующих мутаций в гене EGFR (делеция 19 экзона и L858R), поддерживающей таргетной терапии **осимертинибом**.

Проведение адъювантной ЛТ при I–II стадиях НМРЛ (T1–2N0) рекомендуется только при нерадикальной операции (R+) и невозможности повторного радикального хирургического вмешательства, так как это уменьшает риск рецидива. Проведение адъювантной ЛТ при I стадии после R1 резекции не показано, так как она не улучшает отдалённые результаты. В этой клинической ситуации необходимо проведение адъювантной ХТ. При II–III стадиях НМРЛ в случае нерадикальности операции рекомендована адъювантная последовательная ХТ и ЛТ, поскольку это способствует снижению риска 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 с поддерживающей иммунотерапией дурвалумабом или, при наличии активирующих мутаций в гене EGFR (делеция 19 экзона и L858R), таргетной терапией **осимертинибом**.

Неоадъювантная лекарственная терапия (2–4 цикла) рекомендуется операбельным пациентам с IIIA (со статусом лимфатических узлов N2) и резектабельной IIIB (T3N2) стадией, доказанной по данным патологоанатомического исследования биопсийного материала или ПЭТ/КТ, в качестве этапа комбинированного лечения. Операцию рекомендуется выполнять в сроки от 3 до 8 недель после последнего введения химиопрепаратов.

Резектабельными при IIIA стадии считаются:

- опухоли T4N0 (со статусом 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 лимфатических узлов и возможности выполнения лобэктомии целесообразно рассмотреть опцию неоадъювантного лекарственного

лечения. Лечение в объеме пневмонэктомии при поражении N2 не дает преимуществ для пациента. В этом случае целесообразно мультидисциплинарно рассмотреть опцию ХЛТ как альтернативу хирургическому лечению.

Пациентам с резектабельной III стадией без активирующих мутаций в генах EGFR и ALK, независимо от уровня экспрессии PD-L1, может быть рекомендовано проведение 3–4 циклов НАХТ в комбинации с ингибиторами контрольных точек иммунитета: **ниволумаб** 360 мг 1 раз в 3 нед., или **пембролизумаб** 200 мг 1 раз в 3 нед. (МКЗ 1-А1)[1], или **дурвалумаб** 1500 мг 1 раз в 3 нед. (МКЗ 1-В1) + платиносодержащие режимы ХТ.

Противопоказания для назначения ингибиторов контрольных точек могут включать активные или ранее документированные аутоиммунные поражения, иммуносупрессивную терапию, драйверные мутации, ассоциированные с меньшим выигрышем от ИТ (мутации EGFR, транслокации ALK).

В исследовании CM 816 у больных НМРЛ IB–IIIA стадий (TNM 7-я версия) без активирующих мутаций EGFR или транслокаций ALK в неоадъювантном режиме использовался **ниволумаб** в дозе 360 мг в комбинации с ХТ платиновым дуплетом, 3 цикла с интервалом 3 нед. (МКЗ 1-А1). Для неплоскоклеточного НМРЛ применялась ХТ «пеметрексед + цисплатин» или «паклитаксел + карбоплатин», для плоскоклеточного НМРЛ — «гемцитабин + цисплатин» или «паклитаксел + карбоплатин». Получены данные о статистически значимом увеличении 2-летней бессобытийной и ОВ при проведении неоадъювантной комбинированной иммунохимиотерапии.

В исследовании AEGEAN у операбельных пациентов с IIA–IIIB (N2) стадиями без активирующих мутаций EGFR или транслокаций ALK в качестве неоадъювантной терапии применялся **дурвалумаб** 1500 мг в комбинации с платиновым дуплетом (для неплоскоклеточного НМРЛ — «пеметрексед + цис/карбоплатин», для плоскоклеточного НМРЛ — «паклитаксел + карбоплатин» или гемцитабин + цис/карбоплатин») до 4 циклов до операции и возможностью продолжить иммунотерапию **дурвалумабом** в адъювантном режиме до 12 циклов (МКЗ 1-В1). Первичные цели исследования были достигнуты: статистически значимо выше оказался уровень полных морфологических ответов (pCR) и бессобытийная выживаемость по сравнению с неоадъювантной ХТ. Решение об адъювантном этапе терапии принимается после операции с учетом результатов хирургического лечения, ответа на неоадъювантную терапию (pCR) и других факторов. Режимы для неоадъювантного этапа: **дурвалумаб** 1500 мг в виде 60-минутной в/в инфузии + платиносодержащая ХТ каждые 3 нед. до 4 циклов. Режим для адъювантного этапа терапии: **дурвалумаб** 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.

Рандомизированное исследование KEYNOTE-671 продемонстрировало значительное улучшение бессобытийной выживаемости, частоты большого патоморфологического

[1] *Магнитуда клинической значимости*

ответа (< 10% жизнеспособных опухолевых клеток) (mPR) и pCR при использовании **пембролизумаба** в сочетании с неоадъювантной ХТ и далее, после операции, в качестве адъювантной терапии у пациентов со II–IIIB стадиями НМРЛ (МКЗ I-A1). Режимы для неоадъювантного этапа: **пембролизумаб** 200 мг + цисплатинсодержащая ХТ () 1 раз в 3 нед. до 4 циклов. Режим для адъювантного этапа терапии: **пембролизумаб** 200 мг в/в каждые 3 нед. до 13 циклов.

Пациентам с III стадией, не получившим неоадъювантную терапию, после радикальной операции рекомендовано проведение адъювантной лекарственной терапии. При наличии активирующих мутаций в гене EGFR (делеция 19 экзона и L858R) или перестройках в гене ALK показана таргетная терапия. В остальных случаях проводится адъювантная химиотерапия. После завершения 1–4 циклов адъювантной платиносодержащей ХТ пациентам с положительной экспрессией PD-L1 в ≥ 50% опухолевых клеток без активирующих мутаций в генах EGFR и ALK рекомендуется поддерживающая иммунотерапия атезолизумабом (МКЗ 1-B1).

При выявлении экспрессии PD-L1 в 1–49% опухолевых клеток у пациентов без активирующих мутаций в гене EGFR или перестроек гена ALK, получавших адъювантную ХТ, адъювантная терапия **пембролизумабом** позволяет увеличить безрецидивную выживаемость.

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 последовательная ХЛТ.

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. Поддерживающая терапия дурвалумабом у больных с драйверными мутациями в генах EGFR или перестройками гена ALK может быть ассоциирована с более низкой эффективностью. При выявлении активирующих мутаций в гене EGFR (делеция 19 экзона и L858R) рекомендована поддерживающая таргетная терапия **осимертинибом** (МКЗ 1-B1).

Адъювантная ХТ рекомендуется пациентам НМРЛ II–III стадий при отсутствии противопоказаний и с учетом их функционального состояния.

Послеоперационная ЛТ не влияет на ОВ пациентов НМРЛ. Относительными показаниями к послеоперационной ЛТ могут являться:

- многоуровневое поражение лимфатических узлов, выявленное интраоперационно (выявление многоуровневого поражения медиастинальных лимфатических узлов до операции в большинстве случаев является показанием для ХЛТ);
- поражение бифуркационных лимфатических узлов при раке верхней доли;
- экстракапсулярное распространение при N2;
- поражение самого высокого из резецированных лимфатических узлов (потенциально нерадикальная резекция);
- неадекватная лимфаденэктомия и/или N2 с выходом опухоли за пределы капсулы. В этом случае рекомендуется ХЛТ (последовательный вариант) до 60 +/–10 % Гр в режиме стандартного фракционирования.

Рекомендуемые режимы адъювантной и неоадъювантной лекарственной терапии НМРЛ представлены в табл. 2.

Таблица 2. Рекомендуемые режимы адъювантной, неоадъювантной и периоперационной лекарственной терапии НМРЛ

Цисплатин 50 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни + винорелбин 25 мг/м² в/в в 1-й, 8-й, 15-й, 22-й дни, каждые 4 нед., 4 цикла
Цисплатин 100 мг/м² в/в в 1-й день + винорелбин 25–30 мг/м² в/в в 1-й, 8-й, 15-й, 22-й дни, каждые 4 нед., 4 цикла
Цисплатин 80 мг/м² в/в в 1-й день + винорелбин 25 мг/м² в/в или 60 мг/м² внутрь в 1-й и 8-й дни, каждые 3 нед., 4 цикла
Цисплатин 100 мг/м² в/в в 1-й день + этопозид 100 мг/м² в/в в 1–3-й дни, каждые 4 нед., 4 цикла
Цисплатин 75 мг/м² в/в в 1-й день + гемцитабин 1000–1250 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни, каждые 3 нед., 4 цикла
Цисплатин 75 мг/м² в/в в 1-й день + доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день, каждые 3 нед., 4 цикла
Цисплатин 75 мг/м² в/в в 1-й день + пеметрексед 500 мг/м² в/в в 1-й день, каждые 3 нед., 4 цикла на фоне премедикации фолиевой кислотой и вит. B12 (для неплоскоклеточного НМРЛ)
Карбоплатин AUC5–6 в/в в 1-й день + паклитаксел 175–200 мг/м² в/в в 1-й день, каждые 3 нед., 4 цикла
Карбоплатин AUC5 в/в в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м² 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/м² в/в или 60 мг/м² внутрь в 1-й и 8-й дни, каждые 3 нед., 4 цикла
Карбоплатин AUC5 в/в в 1-й день + пеметрексед 500 мг/м² в/в в 1-й день, каждые 3 нед., 4 цикла на фоне премедикации фолиевой кислотой и вит. B12 (для неплоскоклеточного НМРЛ)
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 в ≥ 50% опухолевых клеток). **Возможно использование лекарственной формы атезолизумаба для подкожного введения в дозе 1875 мг/15 мл (независимо от массы тела пациента) 1 раз в 3 нед.**
Пембролизумаб 200 мг в/в каждые 3 нед. или 400 мг в/в каждые 6 нед. длительно, до 1 года (PD-L1 1–49%) после адъювантной ХТ

НЕОАДЪЮВАНТНЫЙ РЕЖИМ:
Ниволумаб 360 мг в/в кап. каждые 3 нед. в комбинации с одним из режимов ХТ (МКЗ I-A1), 3 цикла:
1) карбоплатин AUC5–6 в/в в 1-й день + паклитаксел 175–200 мг/м² в/в в 1-й день (любой гистологический подтип) или
2) цисплатин 75 мг/м² в/в в 1-й день + гемцитабин 1000–1250 мг/м² в/в в 1-й и 8й дни (для плоскоклеточного НМРЛ) или
3) цисплатин 75 мг/м² в/в в 1-й день + пеметрексед 500 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед. (для неплоскоклеточного НМРЛ)

НЕОАДЪЮВАНТНЫЙ ЭТАП:
Ниволумаб 360 мг в/в кап. каждые 3 нед. в комбинации с одним из режимов ХТ (МКЗ I-A1):
1) карбоплатин AUC5–6 в/в в 1-й день + паклитаксел 175–200 мг/м² в/в в 1-й день (любой гистологический подтип) или
2) цисплатин 75 мг/м² в/в в 1-й день + доцетаксел75 мг/м² в/в в 1-й день (для плоскоклеточного НМРЛ) или
3) цисплатин 75 мг/м² в/в или карбоплатин AUC5–6 в/в кап. в 1-й день + пеметрексед 500 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед. (для неплоскоклеточного НМРЛ).

АДЪЮВАНТНЫЙ ЭТАП:
Ниволумаб 480 мг каждые 4 недели до прогрессирования заболевания, рецидива или непереносимой токсичности или максимально до 13 курсов (до 1 года терапии) (МКЗ I–C1)

НЕОАДЪЮВАНТНЫЙ ЭТАП:
Пембролизумаб 200 мг в/в в 1-й день в комбинации с одним из режимов ХТ (МКЗ I-A1):
1) цисплатин 75 мг/м² в/в в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни (для плоскоклеточного НМРЛ) или
2) цисплатин 75 мг/м² в/в в 1-й день + пеметрексед 500 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед., 3 цикла (для неплоскоклеточного НМРЛ).

АДЪЮВАНТНЫЙ ЭТАП:
Пембролизумаб 200 мг в/в каждые 3 нед. до 13 циклов

НЕОАДЪЮВАНТНЫЙ ЭТАП:
Дурвалумаб 1500 мг в/в 60-минутная инфузия в 1-й день каждые 3 нед. 4 цикла в комбинации с платиносодержащей ХТ (МКЗ 1-B1):
1) цисплатин 75 мг/м² в/в в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни (для плоскоклеточного НМРЛ) или
2) цисплатин 75 мг/м² в/в в 1-й день + пеметрексед 500 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед., 3 цикла (для неплоскоклеточного НМРЛ) или
3) паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день + карбоплатин AUC5–6 в/в в 1-й день.

АДЪЮВАНТНЫЙ ЭТАП:
Дурвалумаб 1500 мг в/в 60-минутная инфузия каждые 4 нед. до 12 циклов

Осимертиниб 80 мг внутрь ежедневно до 3 лет или развития непереносимой токсичности после адъювантной ХТ или без нее (при делеции 19 экзона или мутации L858R в 21 экзоне гена EGFR)

Алектиниб 600 мг×2 раза в день до 2 лет (при транслокации ALK) после радикальной операции (МКЗ 1-B1)

Адъювантная ХТ рекомендована в количестве 4 циклов, начало — не позднее 8 нед. после операции.

После завершения 1–4 циклов адъювантной платиносодержащей ХТ пациентам с II–IIIB стадией, положительной экспрессией PD-L1 в ≥ 50% опухолевых клеток без активирующих мутаций в генах EGFR, ALK рекомендуется поддерживающая иммунотерапия атезолизумабом (если не проводилась неоадъювантная терапия с включением иммунотерапии).

При выявлении экспрессии PD-L1 в 1–49% опухолевых клеток у пациентов с IIB–IIIA, IIIB (T3 N2) стадиями или IIA стадией группы высокого риска и отсутствием делеции экзона 19 или мутаций 21 экзона L858R гена EGFR или перестроек гена ALK, получавших адъювантную ХТ, адъювантная терапия **пембролизумабом** позволяет увеличить безрецидивную выживаемость.

Пациентам с IB–IIIA стадиями при выявлении активирующих мутаций гена EGFR (делеции 19 экзона и мутация L858R в 21 экзоне) рекомендуется адъювантная таргетная терапия ингибитором тирозинкиназы EGFR третьего поколения осимертинибом с целью улучшения безрецидивной и ОВ. При выявлении активирующих мутаций гена EGFR (делеции 19 экзона и мутация L858R в 21 экзоне) адъювантная терапия осимертинибом позволяет увеличить безрецидивную и ОВ независимо от того, была ли проведена адъювантная ХТ до назначения осимертиниба, и может быть назначена как сразу после операции, так и после проведения адъювантной ХТ.

У пациентов с Ib–IIIA стадиями с выявленной ALK транслокацией адъювантная терапия препаратом **алектиниб** 600 мг 2 раза/сут. в течение 2 лет улучшает показатели безрецидивной выживаемости (МКЗ 1-B1).

Рекомендуемый алгоритм лечения больных НМРЛ I–III стадий представлен на рис. 3.

3.1.2. Принципы лечения пациентов с нерезектабельной III (IIIB и IIIC) стадией НМРЛ

Тщательное обследование, включая послеоперационное рестадирование, позволяет выделить большую группу пациентов нерезектабельным локализованным НМРЛ. Сочетание ЛТ и системного лекарственного лечения значимо улучшает показатели беспрогрессивной и ОВ. Для кандидатов на ХЛТ целесообразно определение наличия мутаций в гене EGFR (делеция в 19 экзоне и мутация L858R) и перестроек в гене ALK до начала лечения.

При подтверждении стадии IIIB/IIIC или нерезектабельной IIIA пациентов следует рассматривать как кандидатов на проведение одновременной (предпочтительно) или последовательной ХЛТ в качестве основного самостоятельного метода лечения. Одновременная ХЛТ предполагает проведение курса ЛТ в процессе ХТ, т. е. одновременно с проведением 1–2 циклов лекарственного лечения. Планируемая СОД ЛТ в рамках ХЛТ должна составлять 60 Гр (± 10%) в течение 6 нед. (перерывы в лечении снижают эффективность); рекомендуемые режимы ХТ при одновременной ХЛТ представлены в табл. 3. Применяются платиносодержащие режимы. 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 ослабленном состоянии пациента (по шкале ECOG 2 балла) рекомендуется последовательное применение ХТ и ЛТ. Вопрос о тактике ведения решается индивидуально на мультидисциплинарном консилиуме.

Важнейшими целями современной ЛТ являются максимизация контроля опухоли и минимизация токсичности лечения. Минимальным технологическим стандартом является 3D-ХЛТ. Более «продвинутые» технологии уместны, когда это необходимо для безопасного подведения дозы ЛТ. Эти технологии включают (но не ограничиваются ими) 4D-КТ и/или ПЭТ-КТ, IMRT, VMAT, IGRT, синхронизацию дыхания.

Рандомизированные исследования применяемых в настоящее время технологий ЛТ 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 уменьшением частоты лучевых пневмонитов почти на 60% (с 7,9% до 3,5%).

Дистанционная ЛТ первичной опухоли и пораженных лимфатических узлов: ЛТ с IMRT, VMAT, IGRT, синхронизацией дыхания (минимально необходимые требования: 3D конформная ЛТ) РОД 2 Гр, СОД 60 Гр +/- 10% 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 ВБП.

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

Режим	Схема проведения
Паклитаксел + карбоплатин	Паклитаксел 175–200 мг/м² в/в + карбоплатин AUC5 в/в в 1-й день, каждые 3 нед., 3–4 курса
Пеметрексед + цисплатин/ карбоплатин	Пеметрексед 500 мг/м² в/в + цисплатин 75 мг/м² в/в или карбоплатин AUC5 в/в в 1-й день, каждые 3 нед., 3 курса одновременно с ЛТ (при неплоскоклеточном НМРЛ)
Этопозид + цисплатин	Этопозид 50 мг/м² в/в в 1–5-й и 29–33-й дни + цисплатин 50 мг/м² в/в в 1, 8, 29, 36-й дни одновременно с ЛТ
Паклитаксел + карбоплатин	Паклитаксел 45–50 мг/м² в/в еженедельно + карбоплатин AUC2 в/в еженедельно одновременно с ЛТ

При прогрессировании заболевания в процессе ХЛТ или непосредственно после ее окончания дальнейшее лечение проводится в соответствии с рекомендациями для II линии лекарственного лечения распространенного НМРЛ.

После завершения ХЛТ в одновременном или последовательном вариантах пациентам, не имеющим признаков прогрессирования заболевания (контрольное КТ ОГК и УЗИ органов брюшной полости, другие дополнительные исследования по показаниям целесообразно проводить непосредственно после окончания ХЛТ) и противопоказаний к иммунотерапии, рекомендуется поддерживающая иммунотерапия дурвалумабом независимо от уровня экспрессии PD-L1 в опухоли и при отсутствии активирующих

мутаций в гене EGFR и перестроек в гене ALK. Препарат назначается в дозе 10 мг/кг в виде 60-минутной в/в инфузии каждые 2 недели либо в дозе 1500 мг в виде 60-минутной в/в инфузии каждые 4 недели в течение не менее 12 мес. или до прогрессирования или развития непереносимой токсичности. Поддерживающая терапия дурвалумабом у больных с драйверными мутациями в генах EGFR или перестройками ALK может быть ассоциирована с более низкой эффективностью.

Пациентам с нерезектабельными локорегиональными рецидивами после радикального хирургического лечения возможно проведение ХЛТ. Рекомендуется проведение 3–4 циклов ХТ перед ЛТ, либо 2–4 циклов ХТ одновременно с ЛТ. После окончания ЛТ в отсутствие признаков раннего прогрессирования процесса рекомендуется рассмотреть вопрос о проведении поддерживающей иммунотерапии дурвалумабом в течение 12 месяцев (МКЗ I-AI)

У больных с активирующими мутациями в гене EGFR (делеция в 19 экзоне и мутация L858R) поддерживающая терапия **осимертинибом** (80 мг в сут. внутрь до прогрессирования или непереносимой токсичности) после ХЛТ значимо улучшает выживаемость без прогрессирования (МКЗ 1-B1).

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 системное лекарственное лечение (см. раздел 3.1.3.1), включая молекулярно-направленное и иммунотерапию. При противопоказаниях к проведению ХТ возможно рассмотреть вариант проведения ЛТ в монорежиме.

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 и улучшение ее качества за счет эффективного контроля симптомов болезни. Раннее начало противоопухолевой, поддерживающей и сопроводительной симптоматической терапии увеличивает продолжительность жизни. Выбор лечебной тактики зависит от морфологического подтипа опухоли, распространенности заболевания, функционального состояния пациента (ECOG), наличия драйверных мутаций и уровня экспрессии PD-L1 (рис. 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. Химиотерапия I линии у больных с IV стадией НМРЛ без активирующих мутаций

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

Таблица 4. Режимы I линии комбинированной платиносодержащей химиотерапии немелкоклеточного рака легкого IV стадии

Режим	Схема проведения
Цисплатин + винорелбин	Цисплатин 75–80 мг/м² в/в в 1-й день + винорелбин 25–30 мг/м² в/в или 60–80 мг/м² внутрь в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед.
Карбоплатин + паклитаксел ± бевацизумаб	Карбоплатин AUC5–6 в/в в 1-й день. + паклитаксел 175–200 мг/м² в/в в 1-й день ± бевацизумаб 15 мг/кг в/в каждые 3 нед. до прогрессирования (при аденокарциноме)
Цисплатин + гемцитабин	Цисплатин 80 мг/м² в/в в 1-й день + гемцитабин 1000–1250 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед.
Карбоплатин + гемцитабин	Карбоплатин AUC5 в/в в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед.
Цисплатин/ карбоплатин + пеметрексед ± бевацизумаб	Цисплатин 75 мг/м² в/в (или карбоплатин AUC5 в/в) в 1-й день + пеметрексед 500 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед. с премедикацией фолиевой кислотой и вит. B12 за 5–7 дней до начала курса ± бевацизумаб 7,5 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед. до прогрессирования (при аденокарциноме)
Цисплатин + этопозид	Цисплатин 75–80 мг/м² в/в в 1-й день + этопозид 120 мг/м² в/в в 1–3-й дни каждые 3 нед.
Карбоплатин + этопозид	Карбоплатин AUC5 в/в в 1-й день + этопозид 100 мг/м² в/в в 1–3-й дни каждые 3 нед.
Винорелбин	Винорелбин 25–30 мг/м² в/в или 60–80 мг/м² внутрь в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед.
Гемцитабин	Гемцитабин 1000–1250 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед.
Доцетаксел	Доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед.
Пеметрексед	Пеметрексед 500 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед. с премедикацией фолиевой кислотой и вит. B12 за 5–7 дней до начала курса (при неплоскоклеточном НМРЛ)

У пациентов с контролем роста опухоли (стабилизация, полный или частичный регресс) 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.

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.).

При стабилизации или частичном/полном регрессе опухоли после 4–6 циклов лечения и 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.

Неплатиновые режимы (комбинированные или в виде монохимиотерапии) рекомендуется использовать в том случае, если назначение производных платины противопоказано. Для лечения пожилых пациентов или пациентов, объективное состояние которых оценивается по шкале ECOG 2 балла, в качестве минимального варианта лечения может быть рекомендована монохимиотерапия этопозидом, винорелбином, пеметрекседом (неплоскоклеточный НМРЛ), таксанами, гемцитабином. Оптимальным вариантом является комбинация этих препаратов с карбоплатином.

При непереносимости ХТ и экспрессии PD-L1 > 1% может быть рекомендован пембролизумаб.

При непереносимости ХТ и ECOG 2 при любом уровне PD-L1 может быть рекомендован **атезолизумаб** (см раздел 3.1.3.2) (МКЗ I-D1).

3.1.3.2. Иммунотерапия диссеминированного НМРЛ

Важным фактором при установке диагноза и выборе схемы лечения является наличие у пациента стажа курения и его ассоциации с возникшим заболеванием, так как, например, плоскоклеточные карциномы характерны только для пациентов с длительным стажем курения (больше 20–30 пачка/лет). Важность информации о факте и стаже курения связана также с высокой эффективностью ингибиторов контрольных точек иммунного надзора у пациентов, чье заболевание ассоциировано с длительным курением и низкой эффективностью данной группы препаратов у пациентов без стажа курения.

При выявлении у пациента без стажа курения плоскоклеточного рака для подтверждения диагноза необходимо выполнить ИГХ исследование. Необходимо также исключить у пациента плоскоклеточную карциному другой локализации, которая могла метастазировать в легкое (опухоли шейки матки, головы и шеи, анального канала и полового члена, кожи).

При выборе схемы лечения необходимо опираться на гистологическую структуру опухоли, распространенность заболевания, уровень PD-L1 (TPS), функциональный статус пациента и наличие благоприятных/неблагоприятных факторов.

Факторы прогноза заболевания и ответа на противоопухолевое лечение:

1) расположение метастатических очагов выше (благоприятный фактор)/ниже (неблагоприятный фактор) диафрагмы
2) иммуногенность пораженных органов:
   – высокоиммуногенные (отдалённые лимфатические узлы, легкие, плевра)
   – низкоиммуногенные (кости, печень)
3) ECOG пациента

4) объем опухолевой массы
5) скорость распространения заболевания
6) необходимость быстрого ответа на лечение (болевой синдром, недостаточность органов и систем).

Алгоритм выбора I линии терапии при метастатической аденокарциноме без драйверных мутаций в зависимости от статуса курения представлен на рис. 5.

При наличии неблагоприятных факторов заболевания предпочтение необходимо отдавать комбинированным схемам, содержащим ингибиторы контрольных точек иммунного надзора и комбинацию химиопрепаратов на основе платины. Выбор ингибитора точек иммунного надзора зависит от уровня PD-L1.

При аденокарциномах в качестве химиотерапевтического партнера зарегистрирован препарат пеметрексед в дозировке 500 мг/м²1 раз в 3 недели и паклитаксел 175–200 мг/м², однако, по данным исследования POINTBREAK наибольшую пользу от добавления пеметрекседа получают пациенты с наличием TTF-1 позитивности опухоли (по данным ИГХ исследования), поэтому в комбинированных схемах лечения (ХТ + иммунотерапия) аденокарциномы допустимо использование препарата паклитаксел без учета TTF-статуса опухоли.

Ввиду отсутствия информации о негативном влиянии перехода между иммуноонкологическими препаратами одного класса, это возможно по административным причинам. Отклонения от инструкции должны быть оправданы клинической ситуацией и подтверждены решением врачебной комиссии медицинской организации. По имеющимся данным нерандомизированных исследований снижение дозовой плотности PD-1-ингибиторов может не сопровождаться ухудшением непосредственных и отдаленных результатов лечения (например, пембролизумаб 100 мг 1 раз в 2 недели, пембролизумаб 300 мг 1 раз в 6 недель, ниволумаб 0,3–2 мг/кг или 20–40 мг 1 раз в 2–3 недели)

Таблица 5. Рекомендуемый алгоритм выбора схемы химиотерапии с ингибиторами контрольных точек иммунного надзора

Раздел 1. PD-L1 (TPS) 0–100 %
Карбоплатин AUC6 + паклитаксел 200 мг/м² (для монголоидной расы 175 мг/м²) + бевацизумаб 15 мг/кг + атезолизумаб 1200 мг 1 раз в 3 недели (МКЗ I–C1) После проведения 4 циклов комбинированной терапии (возможно продление ХТ до 6 курсов при клинической пользе) переход на поддерживающую терапию по схеме бевацизумаб 15 мг/кг + атезолизумаб 1200 мг 1 раз в 3 недели, терапия проводится до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. Только для аденокарцином: перед началом использования данной комбинации пациенты с активирующими мутациями в гене EGFR или транслокациями ALK должны получить таргетную терапию. Предпочтительная схема при наличии метастатических очагов в головном мозге, большой опухолевой нагрузке (> 2 очагов, диаметр таргетных очагов > 108 мм).
IMpower150

Цисплатин 75 мг/м² либо карбоплатин AUC5 + пеметрексед 500 мг/м² + **пролголимаб** 3 мг/кг 1 раз в 3 недели (МКЗ I-A1).
После проведения 6 циклов комбинированной терапии — переход на поддерживающую терапию по схеме пеметрексед 500 мг/м² + **пролголимаб** 3 мг/кг 1 раз в 3 недели, терапия проводится до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности.
Только для аденокарцином без активирующих мутаций EGFR или транслокаций ALK.

DOMAJOR

Карбоплатин AUC5 + пеметрексед 500 мг/м² + **камрелизумаб** 200 мг 1 раз в 3 недели. После проведения 4–6 циклов комбинированной терапии — переход на поддерживающую терапию по схеме пеметрексед 500 мг/м² + **камрелизумаб** 200 мг 1 раз в 3 недели терапия проводится до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности (МКЗ I-A).
Только для аденокарцином без активирующих мутаций EGFR или транслокаций ALK.

CameL

Дурвалумаб 1500 мг + тремелимумаб 75 мг 1 раз в 3 недели до 4 циклов + ХТ с дальнейшим переходом на поддерживающую терапию дурвалумабом 1500 мг 1 раз в 4 недели и введением однократно тремелимумаба 75 мг на 16 неделе (6-й цикл лечения, суммарно 5 введений тремелимумаба за все время лечения) (МКЗ I-A1).
Химиотерапевтические партнеры:
- при плоскоклеточной карциноме — комбинация карбоплатин AUC6/цисплатин 75 мг/м² + гемцитабин/nab-паклитаксел 4 цикла
- при аденокарциноме — комбинация карбоплатин AUC6 + пеметрексед 500 мг/м² 4 цикла, с последующим введением пеметрекседа с дурвалумабом в качестве поддерживающей терапии 1 раз в 4 недели.

Предпочтительная опция для опухолей с наличием мутации KRAS, KEAP1, STK11, без активирующих мутаций EGFR или транслокаций ALK (факторы неблагоприятного прогноза, ассоциированные со снижением эффективности моноиммунотерапии).

POSEIDON

Ниволумаб 360 мг 1 раз в 3 недели + ипилимумаб 1 мг/кг 1 раз в 6 недель + 2 цикла платиносодержащей ХТ (МКЗ I-A1).
Иммунотерапия проводится до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности, допустимо окончание терапии через 2 года лечения при отсутствии прогрессирования заболевания.
Химиотерапевтические партнеры:
- при плоскоклеточной карциноме — карбоплатин AUC6 + паклитаксел 200 мг/м² 2 курса
- при аденокарциноме — карбоплатин AUC6/цисплатин 75 мг/м² + пеметрексед 500 мг/м² 2 курса с последующей поддерживающей терапией пеметрекседом 500 мг/м² + двойная иммунотерапия.

Данная комбинация предпочтительна для пациентов с отрицательной экспрессией PD-L1 без активирующих мутаций EGFR или транслокаций ALK

CheckMate 9LA

Ниволумаб 360 мг 1 раз в 3 недели + ипилимумаб 1 мг/кг 1 раз в 6 недель до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности (возможно окончание лечения через 2 года при отсутствии прогрессирования) (МКЗ I-A1).
Данная комбинация предпочтительна для пациентов с отрицательной экспрессией PD-L1 и низким соматическим статусом (вследствие возраста или сопутствующей патологии ECOG ≥ 2) без активирующих мутаций EGFR или транслокаций ALK.

CheckMate 227

Карбоплатин AUC6/цисплатин 75 мг/м² + паклитаксел 200 мг/м² + пембролизумаб 200 мг 1 раз в 3 недели (МКЗ I-A1).
4 цикла ХТ (возможно продление до 6 циклов химиотерапии при клинической пользе) с последующим введением пембролизумаба 200 мг 1 раз до 2 лет при отсутствии прогрессирования или непереносимой токсичности.
Данная комбинация применяется у пациентов с плоскоклеточной карциномой.
Возможно использование при TTF-1 негативной аденокарциноме или при TTF-1 позитивной аденокарциноме при наличии противопоказаний к применению препарата пеметрексед.
Наибольшая эффективность показана для пациентов с экспрессией PD-L1 выше 1%.

KEYNOTE 407

Карбоплатин AUC5/цисплатин 75 мг/м² + пеметрексед 500 мг + пембролизумаб 200 мг 1 раз в 3 недели (МКЗ I-A1).
4 цикла ХТ (возможно продление до 6 циклов ХТ при клинической пользе) с последующим введением пембролизумаба 200 мг 1 раз до 2 лет при отсутствии прогрессирования или непереносимой токсичности.
Данная комбинация применяется у пациентов с аденокарциномой, у пациентов без активирующих мутаций EGFR или транслокаций ALK.
Возможно использование при TTF-1 негативной аденокарциноме и при TTF-1 позитивной аденокарциноме, наибольшая польза доказана для аденокарцином с TTF-1 позитивностью.
Наибольшая эффективность показана для пациентов с экспрессией PD-L1 выше 1%.

KEYNOTE 189

Раздел 2. PD-L1 (TPS) ≥ 50 %

Пембролизумаб 200 мг 1 раз в 3 недели, либо 400 мг 1 раз в 6 недель (МКЗ I-A1).
Для пациентов с PD-L1 выше 50% при отсутствии неблагоприятных факторов и малом количестве опухолевой массы.
Для аденокарциномы (без активирующих мутаций EGFR или транслокаций ALK) и плоскоклеточной карциномы.
Для пациентов с наличием неблагоприятных факторов и большим объемом опухолевой массы назначение моноиммунотерапии оправдано при низком соматическом статусе в связи с возрастом или сопутствующей патологией при PD-L1 ≥ 50%.
Для пациентов с ECOG 0–1 при наличии неблагоприятных факторов назначение моноиммунотерапии оправдано при гиперэкспрессии PD-L1 ≥ 90%.

KEYNOTE 024

Атезолизумаб 1200 мг каждые 3 недели, либо 840 мг каждые 2 недели, либо 1680 мг каждые 4 недели.
Возможно использование лекарственной формы атезолизумаба для подкожного введения в дозе 1875 мг/15 мл (независимо от массы тела пациента) 1 раз в 3 недели.
Для аденокарциномы (без активирующих мутаций EGFR или транслокаций ALK) и плоскоклеточной карциномы (МКЗ I-A1).
Для пациентов с PD-L1 выше 50% при отсутствии неблагоприятных факторов и малом количестве опухолевой массы.
Для пациентов с наличием неблагоприятных факторов и большим объемом опухолевой массы назначение моноиммунотерапии оправдано при низком соматическом статусе в связи с возрастом или сопутствующей патологией при PD-L1 ≥ 50%.
Для пациентов с ECOG 0–1 при наличии неблагоприятных факторов назначение моноиммунотерапии оправдано при гиперэкспрессии PD-L1 ≥ 90%.

IMpower 010

Раздел 3. PD-L1 (TPS) ≥ 1%
Пембролизумаб 200 мг в/в кап. 1 раз в 3 недели либо 400 мг 1 раз в 6 недель (МКЗ I–D1). Для пациентов с PD-L1 выше или равно 1% при непереносимости ХТ. Для аденокарциномы (без активирующих мутаций EGFR или транслокаций ALK) и плоскоклеточной карциномы.
KEYNOTE 042

Раздел 4. Независимо от статуса PD-L1
Атезолизумаб 1200 мг каждые 3 недели, либо 840 мг каждые 2 недели, либо 1680 мг каждые 4 недели. **Возможно использование лекарственной формы атезолизумаба для подкожного введения в дозе 1875 мг/15 мл (независимо от массы тела пациента) 1 раз в 3 недели (МКЗ I–D1).** Для пожилых пациентов или пациентов, объективное состояние которых оценивается по шкале ECOG в 2 балла, при непереносимости ХТ независимо от статуса PD-L1. Для аденокарциномы (без активирующих мутаций EGFR или транслокаций ALK) и плоскоклеточной карциномы.
IPSOS

3.1.3.3. Лекарственная терапия II линии при IV стадии НМРЛ без активирующих мутаций

Проведение II линии противоопухолевого лечения показано только в случае прогрессирования опухолевого процесса. При решении вопроса о схеме противоопухолевого лечения следует учитывать соматический статус пациента и сопутствующие заболевания с целью снижения негативного влияния на качество жизни.

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

Если после применения препаратов платины в I линии у пациента длительно (более 6 месяцев) не было зарегистрировано прогрессирование заболевания), не было назначения иммунотерапии или она была закончена в связи с плановым завершением лечения, возможно рассмотреть комбинированную схему лечения на основе препаратов платины и ингибиторов контрольных точек иммунитета по аналогии с I линией лечения.

Рекомендуемый алгоритм выбора лекарственного лечения НМРЛ II линии представлен на рис. 6.

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 вводить в дозе 200 мг в/в каждые 3 нед. или 400 мг в/в 30 мин. каждые 6 нед. у больных плоскоклеточным и неплоскоклеточным НМРЛ с экспрессией PD-L1 в ≥ 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.

Возможно использование лекарственной формы атезолизумаба для подкожного введения в дозе 1875 мг/15 мл (независимо от массы тела пациента) 1 раз в 3 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 II и последующих линиях лечения метастатического НМРЛ может продолжаться до клинически значимого (симптомного) прогрессирования процесса или неприемлемой токсичности.

У пациентов с ранним, в течение 6 мес. от начала ХТ I линии, прогрессированием аденокарциномы легкого предпочтительным является назначение доцетаксела (если в I линии не использовались препараты из группы таксанов) 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 I линии ХТ и II линии иммунотерапии, в первую очередь — при коротком интервале после ее окончания или при прогрессировании на ее фоне.

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 I линии (табл. 4). При состоянии по шкале ECOG 2 балла вследствие большой опухолевой массы для пациентов без выраженной сопутствующей патологии и после длительного ответа на I линию лечения возможна реиндукция комбинированной химиоиммунотерапии на основе препаратов платины по аналогии с I линией лечения. При состоянии пациента по шкале ECOG ≥ 3 баллов необходимо рассмотреть проведение симптоматической терапии.

Назначение III 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.

Замена одного иммуноонкологического препарата на другой не рекомендуется, но возможна по административным причинам.

3.1.3.4. Молекулярно-направленная терапия НМРЛ IV стадии: EGFR(+), ALK(+), ROS1(+), BRAF(+), ex14 c-MET(+), NTRK(+), ex20 HER2(+), RET(+), KRAS G12C(+)

Молекулярно-направленная терапия рекомендуется всем пациентам, имеющим в опухоли соответствующую молекулярную мишень для ее применения, независимо от времени выявления молекулярного повреждения, характера, длительности и эффектив-

ности предшествующего лечения; таргетное лечение (тирозинкиназные ингибиторы) 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 предпочтительная 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, перестройками 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.

Возможные варианты молекулярно-направленной терапии НМРЛ в зависимости от варианта активирующих мутаций представлены в табл. 6.

Таблица 6. Молекулярно-направленная терапия НМРЛ при активирующих мутациях и перестройках

Мишень	Препараты
Активирующие мутации гена EGFR	Гефитиниб по 250 мг внутрь ежедневно длительно до прогрессирования или непереносимой токсичности (при наличии активирующих мутаций EGFR 19 и 21 экзонах) Эрлотиниб по 150 мг внутрь ежедневно длительно до прогрессирования или непереносимой токсичности (при наличии активирующих мутаций EGFR 19 и 21 экзонах) 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 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 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) **Осимертиниб 80 мг внутрь ежедневно + пеметрексед 500 мг/м^2 в/в + карбоплатин AUC5/цисплатин 75 мг/м^2 в/в в 1-й й день каждые 3 нед. 4 цикла, в дальнейшем — поддерживающая терапия осимертинибом и пеметрекседом длительно до прогрессирования или непереносимой токсичности (при наличии активирующих мутаций в 19 и 21 экзонах EGFR)**

Мишень	Препараты
Перестройки гена ALK	Церитиниб 450 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности Алектиниб 600 мг 2 раза/сут. внутрь ежедневно длительно до прогрессирования или непереносимой токсичности Лорлатиниб 100 мг 1 раз в сутки внутрь ежедневно длительно до прогрессирования или непереносимой токсичности Кризотиниб по 250 мг × 2 раза/сут. внутрь ежедневно длительно до прогрессирования или непереносимой токсичности
Перестройки гена ROS1	Кризотиниб по 250 мг × 2 раза/сут. внутрь ежедневно длительно до прогрессирования или непереносимой токсичности
	Энтректиниб 600 мг × 1 раз/сут. внутрь ежедневно длительно до прогрессирования или непереносимой токсичности
Мутация гена BRAF V600E	Дабрафениб по 150 мг 2 раза/сут. внутрь и траметиниб 2 мг/сут. внутрь; оба препарата принимаются ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности
	Энкорафениб 450 мг внутрь/сут. и бинимитиниб 45 мг внутрь 2 раза/сут. ежедневно
Мутации пропуска 14 экзона гена c-MET	**Капматиниб по 400 мг 2 раза в сутки ежедневно длительно до прогрессирования или непереносимой токсичности**
Транслокации генов семейства NTRK	**Энтректиниб 600 мг × 1 раз/сут. внутрь ежедневно длительно до прогрессирования или непереносимой токсичности Ларотректиниб по 100 мг × 2 раза/сут. внутрь ежедневно длительно до прогрессирования или непереносимой токсичности**
Транслокации RET	**Селперкатиниб 160 мг × 2 раза/сут. внутрь ежедневно длительно до прогрессирования или непереносимой токсичности (при весе пациента менее 50 кг — 120 мг × 2 раза/сут.)**
Мутации 20 экзона HER2	**Трастузумаб дерукстекан 5,4 мг/кг в/в в 1-й день каждые 3 нед. до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности**
Мутации гена KRAS G12C	**Соторасиб по 960 мг × 1 раз/сут., внутрь, ежедневно длительно до прогрессирования или непереносимой токсичности**

Рекомендуемый алгоритм лечения НМРЛ IV стадии с активирующими мутациями в гене EGFR представлен на рис. 7.

Для пациентов с наиболее частыми мутациями EGFR (делецией экзона 19 и L858R в экзоне 21) определение оптимального подхода I линии лекарственной терапии производится с учетом факторов риска прогрессирования на фоне монотерапии ИТК. Больным с L858R, метастатическим поражением головного мозга, печени или более трех органов, наличием комутации TP53 (в случае выполнения NGS) в связи с высокой вероятностью недостаточной эффективности монотерапии ИТК и значимого преимущества по времени до прогрессирования на фоне комбинированного режима рекомендуются комбинированное лечение (осимертиниб + ПХТ (МКЗ II-B1), эрлотиниб + бевацизумаб, эрлотиниб + рамуцирумаб). Во всех остальных клинических ситуациях рекомендована

монотерапия ИТК EGFR (гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб, осимертиниб МКЗ I-A1). С учетом результатов прямого сравнения, менее выраженной токсичности и влияния на общую продолжительность жизни, приоритет должен быть отдан ингибиторам третьего поколения (осимертиниб).

При выявлении прогрессирования по критериям RECIST на фоне терапии I линии терапии крайне важно тщательно оценить наличие симптомов болезни, ассоциированных с прогрессированием. В случае отсутствия симптомов и рисков ухудшения состояния (подрастание к сосудам, угроза компрессии, появление новых бессимптомных очагов в головном мозге) возможно продолжение таргетной терапии в прежнем режиме.

Кроме того необходимо оценить масштаб прогрессирования: в случае олигометастатического его характера. При появлении 1–5 очагов в одном органе необходимо оценить возможность применения локальных методов лечения (хирургического, лучевого) с целью абляции вновь появившихся или увеличивающихся очагов. В случае проведения локального лечения «прогрессирующих» очагов возможно продолжение прежнего лечения.

При прогрессировании на монотерапии ИТК или на комбинации ИТК с антиангиогенными препаратами показано проведение I линии платиносодержащей цитостатической терапии с дополнением бевацизумаба (при отсутствии противопоказаний) или четырехкомпонентной схемы атезолизумаб + паклитаксел + карбоплатин + бевацизумаб. При прогрессировании заболевания на комбинации осимертиниба с ХТ необходимо оценить срок после окончания цитостатического дуплета. При прогрессировании через 6 и более месяцев после последнего введения платинового дуплета возможна попытка его повторного применения на фоне продолжения терапии прежним ИТК. При прогрессировании в сроки до 6 месяцев показано проведение стандартной терапии II линии (доцетаксел, пеметрексед, гемцитабин).

Редкие мутации EGFR, в первую очередь инсерции в экзоне 20, существенно различаются по критерию чувствительности к стандартным ИТК (афатиниб и осимертиниб). Так, часть нарушений (например, L861Q, ex20ins A763_Y764 и др.) могут определять чувствительность к зарегистрированным ИТК EGFR (афатиниб и осимертиниб), в то же время при других нарушениях (например, Asp770_Asn771ins, Va1769_Asp770ins и т. д.) таргетная терапия низкомолекулярными препаратами не приводит к результату. В этих случаях требуется консультация генетика с целью определения потенциальной чувствительности к таргетной терапии.

Если мутация EGFR выявлена после начала ХТ I 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 I линии таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназ первого — второго поколений рекомендуется оценить возможность ребиопсии или исследования плазмы (с целью определения мутаций в циркулирующей опухолевой ДНК) для уточнения механизма резистентности и определения дальнейшей

тактики лечения. При выявлении мутации EGFR T790M на фоне лечения ИТК 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 ИТК EGFR) рекомендуется ХТ с включением платиносодержащих дуплетов (см. раздел 3.1.3.1) или четырехкомпонентной схемы атезолизумаб + паклитаксел + карбоплатин + бевацизумаб (см раздел 3.1.3.2). Монотерапия ингибиторами контрольных точек иммунитета этим пациентам может быть рекомендована при исчерпанности стандартных вариантов лечения по решению консилиума. В случае прогрессирования заболевания после ИТК EGFR и платиносодержащей химиотерапии возможно рассмотрение назначения датопотамаба дерукстекана в дозе 6 мг/кг в/в капельно каждые 3 недели до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. У больных с метастатическим НМРЛ с мутацией EGFR, получивших терапию, направленную на EGFR, и химиотерапию на основе препаратов платины в комбинации или последовательно, при применении датопотамаба дерукстекана ЧОО составила 42,7% (95% ДИ 33,6–52,2), медиана ВБП — 5,8 мес. (95% ДИ 5,4–8,2), медиана ОВ — 15, 6 мес. (95% ДИ 13,1–19,0). (II-B).

При выявлении транслокации ALK в качестве I линии лечения НМРЛ рекомендуется один из следующих препаратов: алектиниб (МКЗ I-A1, **лорлатиниб** (МКЗ II-AI), церитиниб. Применение в I линии кризотиниба возможно, но признано субоптимальным. Лечение проводится до клинического прогрессирования или непереносимой токсичности.

Рекомендуемый алгоритм лечения НМРЛ IV стадии с транслокацией в гене ALK представлен на рис. 8.

При метастатическом поражении головного мозга наибольшую внутримозговую эффективность проявляют алектиниб и лорлатиниб.

При выявлении транслокации ALK после начала I линии нетаргетной терапии такую терапию рекомендовано завершить (при эффективности провести до 4 циклов) и перейти на таргетную терапию.

У пациентов с транслокацией ALK при ограниченном прогрессировании на фоне таргетной терапии всегда необходимо рассматривать возможность достижения контроля заболевания за счет применения локальных методов. В случае проведения локального лечения целесообразно продолжить прежнюю терапию без перехода на следующую линию ИТК. При невозможности локального контроля и прогрессировании на фоне терапии кризотинибом оптимальной является II линия таргетной терапии церитинибом или алектинибом. При невозможности своевременного назначения ингибиторов ALK второго поколения показана платиносодержащая ХТ с пеметрекседом и, при отсутствии противопоказаний, — бевацизумабом или четырехкомпонентный режим атезолизумаб + паклитаксел + карбоплатин + бевацизумаб. Пациентам с транслокацией ALK при прогрессировании на фоне терапии алектинибом или церитинибом в I линии лечения рекомендуется II линия таргетной терапии лорлатинибом по 100 мг внутрь 1 раз в сутки до прогрессирования или непереносимой токсичности. При невозможности своевременного

назначения ингибиторов ALK третьего поколения показана ХТ или четырехкомпонентный режим атезолизумаб + паклитаксел + карбоплатин + бевацизумаб.

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

При выявлении транслокации в гене ROS1 рекомендована таргетная терапия кризотинибом или **энтректинибом**. **Энтректиниб** обладает более высокой интракраниальной эффективностью по сравнению с кризотинибом, оказывая протективное действие в отношении метастазирования в головной мозг. При прогрессировании на фоне таргетной терапии кризотинибом или энтректинибом может быть рекомендована платиносодержащая ХТ или таргетная терапия ROS1-ингибиторами последующих поколений **(церитиниб, лорлатиниб)**.

При мутации BRAF V600E возможным режимом I 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. Альтернативным вариантом при непереносимости может считаться терапия **энкорафениб 450 мг внутрь/сут. и бинимитиниб 45 мг внутрь 2 раза/сут. ежедневно**. При выявлении мутации BRAF V600E после начала I линии ХТ целесообразно ее продолжение до 4 циклов, при прогрессировании возможно назначить таргетную терапию.

Препарат **капматиниб** показан в качестве монотерапии для лечения взрослых пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ с мутацией в гене c-MET, приводящей к выпадению 14 экзона (METex14). Среди пациентов с НМРЛ с мутацией c-MET объективный ответ наблюдался у 41% пациентов, получавших ранее одну или две линии терапии, и у 68% пациентов, не получавших ранее лечение. Медианы ВБП составили 5,4 и 12,4 мес. а общей продолжительности жизни — 13,6 и 20,8 мес. соответственно. При приеме **капматиниба** интракраниальный эффект достигается более чем в половине случаев у пациентов с НМРЛ METex14 с метастазами в головном мозге. При применении **капматиниба** у пациентов с НМРЛ METex14 с метастазами в головном мозге в рамках ретроспективного неитервенционного когортного исследования отмечены показатели медианы ВБП 14,1 мес. в общей когорте пациентов, частота объективного ответа — 85% и частота интракраниального ответа — 85% у пациентов, не получавших ранее ЛТ. В случае, если назначение **капматиниба** невозможно, может быть рекомендована терапия **кризотинибом**, при этом частота объективного эффекта при его использовании достигает 32%. При прогрессировании на фоне ингибиторов рецепторной тирозинкиназы MET пациентам с НМРЛ METex14 может быть рекомендована платиносодержащая ХТ.

При плоскоклеточном НМРЛ в III и последующих линиях лечения может быть рекомендована молекулярно-направленная терапия афатинибом. При эффективности/стабилизации рекомендуется продолжение лечения до клинического прогрессирования.

При выявлении активирующей мутации HER2 (ERBB2) в I линии терапии рекомендовано назначение стандартных опций терапии, как при НМРЛ без активирующих

мутаций. В качестве предпочтительной опции II и последующих линий терапии рекомендована терапия **трастузумабом дерукстеканом** до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. Монотерапия трастузумабом и афатинибом не рекомендована в связи с низкой частотой объективных ответов в данной когорте пациентов. Среди пациентов с мутацией HER2, получивших как минимум одну предшествующую линию противоопухолевой терапии, в группе **трастузумаба дерукстекана** в дозе 5,4 мг/кг частота объективного ответа составила 57,7% при медиане длительности ответа 8,7 мес.

Соторасиб может быть рекомендован в качестве монотерапии взрослых пациентов с распространенным НМРЛ с мутацией KRAS G12C, у которых наблюдается прогрессирование по крайней мере после одной предшествующей линии системной терапии (в т. ч. иммунотерапии). **Соторасиб** продемонстрировал улучшение ВБП по сравнению с доцетакселом у предлеченных пациентов с НМРЛ и мутацией KRAS G12C. Медиана ВБП в группе соторасиба составила 5.6 мес. против 4.5 мес. в группе доцетаксела (ОР = 0.66, p = 0.002). Показатель 12-месячной ВБП составил 24.8% при лечении соторасибом по сравнению с 10.1% на терапии доцетакселом. Частота объективных эффектов достигла 41% при медиане продолжительности ответа 12.3 мес., частота контроля заболевания составила 84%. Долгосрочное клиническое преимущество наблюдалось при экспрессии PD-L1, включая опухоли с низкой экспрессией PD-L1 и ко-мутациями STK11.

При выявлении транслокаций в гене RET у пациентов с распространенным НМРЛ без предшествующего таргетного лечения может быть рассмотрено использование монотерапии RET ингибитором **селперкатинибом** (МКЗ II-A1), продемонстрировавшим высокие показатели объективного ответа и ВБП. При бессимптомном метастатическом поражении вещества головного мозга у пациентов при транслокации в гене RET начало лечения с ингибитора протеинкиназ увеличивало показатели выживаемости.

При выявлении реаранжировки гена NTRK может быть рекомендован **энтректиниб**.

3.1.3.5. Лечение при метастазировании НМРЛ в головной мозг

Метастазы в головном мозге — частое проявление прогрессирования НМРЛ, в основном — аденокарциномы (до 30%). При выявлении в головном мозге единичных метастазов рекомендуется локальное лечение (СЛТ). При множественном церебральном метастатическом поражении (5–10 метастазов) рекомендуется СЛТ или ОВГМ. При наличии более 10 метастазов в головном мозге рекомендуется ОВГМ (РОД 2,5 Гр (15 фракций) до СОД 37,5 Гр; РОД 3 Гр (10 фракций) до СОД 30 Гр). С учетом высокого риска развития нейрокогнитивных осложнений необходимо стремиться к применению ОВГМ в более позднее время. Для уменьшения риска развития когнитивных нарушений при ОВГМ возможно назначение мемантина (1-я неделя — 5 мг внутрь утром; 2-я неделя — 5 мг внутрь утром и вечером; 3-я неделя — 10 мг внутрь утром и 5 мг внутрь вечером; 4–24-я недели — по 10 мг внутрь утром и вечером). Терапия начинается с 1-го дня ОВГМ. В отдельных клинических ситуациях у пациентов с множественными метастазами в головном мозге

(5 и более очагов), с хорошим прогнозом ОВ, отсутствием или стабилизацией экстракраниальных метастазов и наличием резервов лекарственной противоопухолевой терапии возможно проведение СЛТ в режиме радиохирургии или гипофракционирования в самостоятельном варианте лечения.

При симптомных метастазах в ГМ нейрохирургическое лечение рекомендуется при:

- наличии крупного метастатического очага в головном мозге (более 4 см), когда проведение СЛТ сопряжено с высоким риском осложнений;
- наличии метастазов в головном мозге, определяющих клиническую картину внутричерепной гипертензии, дислокации срединных структур мозга, обширного перифокального отека, а также при наличии угрозы блокирования ликворных путей;
- наличии клинических ситуаций, контроль которых невозможен с помощью других лечебных мероприятий (радиорезистентный локальный рецидив после СЛТ, симптомный радионекроз, резистентный к проводимой терапии).

Добавление к локальному лечению ЛТ на весь объем головного мозга улучшает интракраниальный контроль.

При бессимптомном метастатическом поражении головного мозга у пациентов с высоким (≥ 50 % опухолевых клеток) уровнем экспрессии PD-L1 без драйверных мутаций (за исключением KRAS) в I линии терапии возможно проведение монотерапии пембролизумабом или атезолизумабом. В остальных случаях у пациентов без драйверных мутаций применение ЛТ (при возможности СЛТ) должно быть рассмотрено уже в дебюте заболевания. При наличии симптомных метастазов у пациентов, которым планируется терапия ингибиторами контрольных точек, применение бевацизумаба позволяет снизить или вовсе исключить применение ГКС. В такой клинической ситуации целесообразно рассмотреть применение бевацизумаб-содержащих режимов химиоиммунотерапии.

При бессимптомном метастатическом поражении головного мозга у пациентов с активирующими мутациями EGFR, транслокациями ALK, ROS1, генов семейства NTRK, мутациями BRAF, METex14 рекомендуется начинать лечение с ИТК, причем предпочтение должно быть отдано препаратам с хорошей проницаемостью через гематоэнцефалический барьер. Такой же подход может быть рассмотрен и у пациентов с симптомными метастазами в головном мозге, однако в этом случае решение должно быть тщательно взвешено с учётом экстракраниального распространения заболевания, общесоматического статуса, риска первичной резистентности к ИТК (около 20 % пациентов).

Осимертиниб у пациентов с активирующими мутациями EGFR, алектиниб, лорлатиниб у пациентов с перестройками ALK, лорлатиниб и энтректиниб у пациентов с перестройками ROS1 обладают преимуществом в I линии терапии в отношении интракраниального контроля и ВБП по сравнению с ИТК первого поколения при классических мутациях. С учетом меньшей эффективности ИТК EGFR, ALK, ROS1 первого поколения в отношении

интракраниального контроля, если в I линии терапии рассматривается их применение, то ЛТ (при возможности — СЛТ) должна быть рассмотрена уже в дебюте заболевания. Применение ИТК второго-третьего поколений позволяет отложить применение ЛТ до интракраниального прогрессирования. Этот же принцип распространяется на пациентов с лептоменингиальными поражениями.

Применение ИТК, хорошо проникающих через гематоэнцефалический барьер, позволяет снижать риск интракраниального прогрессирования. Кумулятивная частота прогрессирования в ЦНС через 12 мес. при применении осимертиниба в 3 раза ниже по сравнению с ИТК EGFR первого поколения (8% против 24%). Афатиниб демонстрирует эффективность у пациентов с метастазами в головном мозге, а также снижает риск возникновения метастазов в ЦНС *de novo* по сравнению с ХТ.

Кумулятивная частота прогрессирования в ЦНС через 12 мес. при применении алектиниба в 4 раза ниже по сравнению с ИТК ALK первого поколения кризотинибом (9,4% против 41,4%). Аналогичные показатель при применении лорлатиниба через 5 лет более чем в 4 раза ниже по сравнению с кризотинибом (92% против 21%). Частота прогрессирования метастазов в головном мозге при применении энтректиниба в группе пациентов с ROS1 транслокацией без исходных метастазов составила 1%, а медиана ВБП в этой подгруппе — 25,2 мес.

При изолированном прогрессировании метастазов в головном мозге на фоне терапии ИТК или ингибиторами PD/PD-L1 целесообразно рассмотреть применение локальных методов интракраниального контроля (СЛТ или ОВГМ (при множественном поражении)) с продолжением ранее проводимого лекарственного лечения.

При симптомных метастазах в головном мозге рекомендуется назначение ГКС для уменьшения отека вещества мозга; минимально необходимую дозу ГКС следует использовать в течение как можно более короткого времени с попыткой уменьшения дозы всякий раз, когда это возможно. Начальная доза дексаметазона составляет 4–8 мг/сут. Пациентам с обширным отеком в сочетании и без масс-эффекта следует назначать ГКС не менее чем за 24 часа до начала ЛТ.

Пациенты с высоким риском желудочно-кишечных побочных эффектов (например, пациенты, имеющие в анамнезе язвы/кровотечение из ЖКТ, принимающие НПВС или антикоагулянты) должны получать Н2-блокаторы или ингибиторы протонной помпы. Рекомендуется проведение профилактики пневмоцистной пневмонии триметоприм-сульфаметоксазолом по 1 таблетке 480 мг в сутки или по 2 таб. 480 мг 3 раза в неделю у пациентов с метастазами в головном мозге, получающих ГКС, а также тех пациентов, которым планируется терапия ГКС в дозе, эквивалентной ≥ 20 мг преднизолона в день (для дексаметазона примерно ≥ 3 мг в день), продолжительностью более четырех недель.

Дозы дексаметазона снижаются постепенно, в течение 2 недель и более с учетом индивидуальной динамики клинических симптомов и возможных осложнений стероидной терапии. Снижение/отмена ГКС (дексаметазона) до хирургического удаления и/или ЛТ нецелесообразны.

Назначение и прием ГКС осуществляется в 1–3 приема внутрь (при суточных дозах менее 4 мг) или в/м, в соответствии с циркадным ритмом, с максимальными дозами в утренние часы и последним приемом не позднее 16–17 часов.

Бевацизумаб у пациентов с метастазами в головном мозге и наличием неврологической симптоматики, обусловленной радионекрозом и обширным отеком мозга после ЛТ и резистентной к стандартной противоотечной терапии, назначается как средство коррекции постлучевых изменений. Следует рассмотреть вопрос о терапии бевацизумабом у пациентов с противопоказаниями к назначению ГКС, наличием радионекроза и локального рецидива (по данным ПЭТ-КТ с тирозином и метионином) в ранее облученном очаге с целью минимизации объема повторного облучения. Доза бевацизумаба составляет 5 мг/кг массы каждые 2 нед. или 7,5 мг/кг каждые 3 нед. и назначается до регресса симптомов или улучшения рентгенологической картины (обычно 4–6 введений).

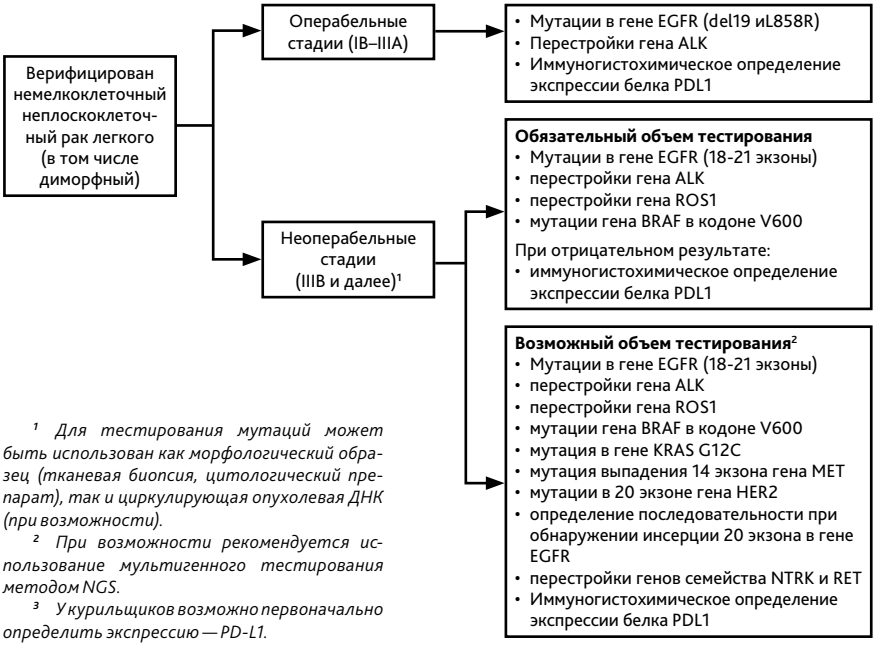
Рекомендуемый алгоритм лечения пациентов с распространенным НМРЛ без активирующих мутаций и метастазами в головном мозге б представлен на рис. 9.

Комментарий

При выявлении в головном мозге единичных метастазов рекомендуется локальное лечение (СЛТ). При множественном церебральном метастатическом поражении (5 и более метастазов) рекомендуется ОВГМ (РОД 2,5 Гр (15 фракций) до СОД 37,5 Гр; РОД 3 Гр (10 фракций) до СОД 30 Гр). Добавление к локальному лечению ЛТ на весь объем ГМ улучшает интракраниальный контроль, но не влияет на общую выживаемость.

Добавление бевацизумаба к ХТ или химиоиммунотерапии позволяет уменьшить отёк и потребность в применении ГКС, а также снижает риск развития радионекроза при необходимости проведения СЛТ.

Выбор режима химиоиммунотерапии или иммунотерапии осуществляется с учётом необходимости достижения максимальной частоты объективного ответа, снижения длительности применения ГКС, а также на основании уровня экспрессии PD-L1. Моноиммунотерапия может рассматривать только у пациентов с экспрессией PD-L1 ≥ 50%.



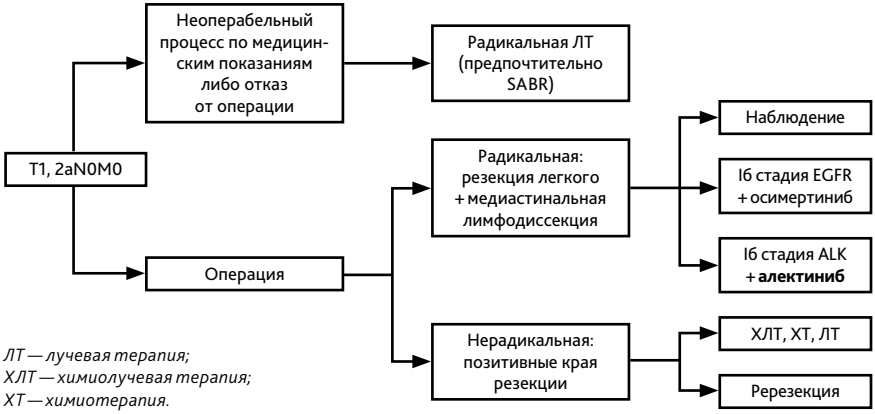
[1] Для тестирования мутаций может быть использован как морфологический образец (тканевая биопсия, цитологический препарат), так и циркулирующая опухолевая ДНК (при возможности).

[2] При возможности рекомендуется использование мультигенного тестирования методом NGS.

[3] У курильщиков возможно первоначально определить экспрессию — PD-L1.

Рисунок 1. Рекомендуемый алгоритм выполнения молекулярно-генетических исследований при НМРЛ

Рисунок 2. Рекомендуемый алгоритм первичной диагностики при подозрении на НМРЛ



ЛТ — лучевая терапия;
ХЛТ — химиолучевая терапия;
ХТ — химиотерапия.

Рисунок 3. Рекомендуемый алгоритм лечения НМРЛ I–III стадий

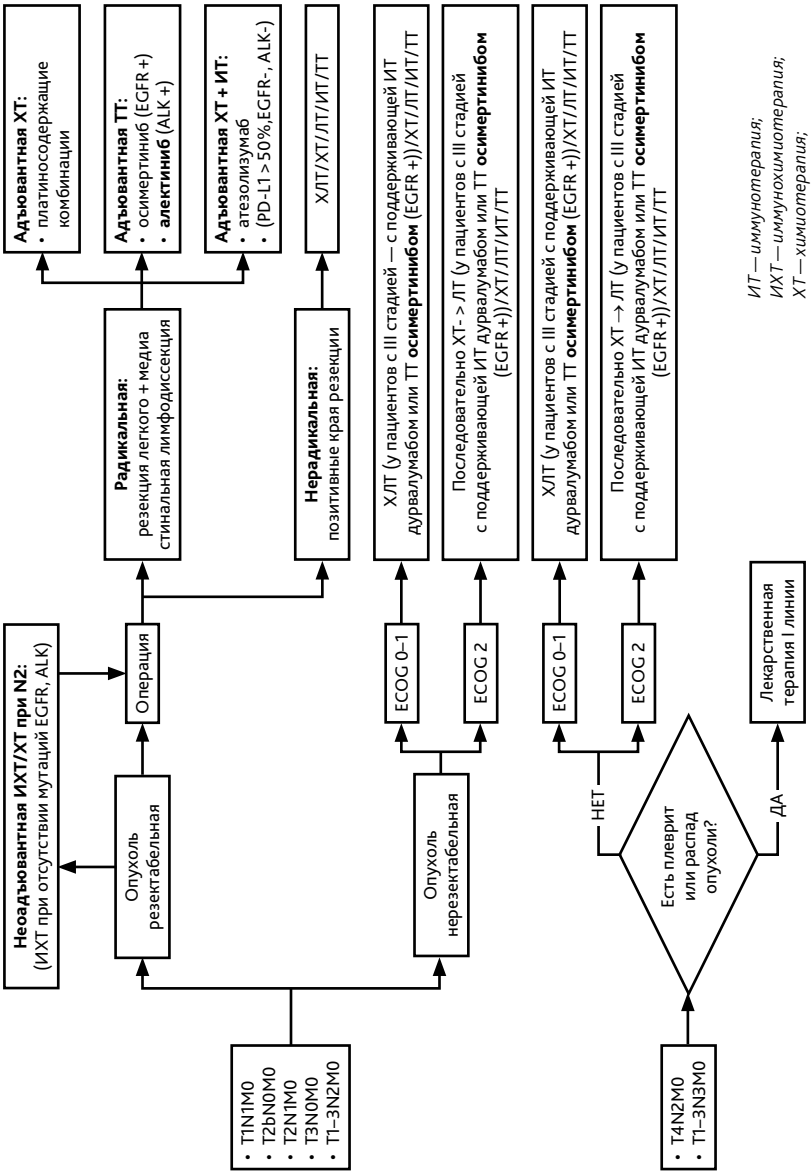


Рисунок 3 (продолжение). Рекомендуемый алгоритм лечения НМРЛ I–III стадий

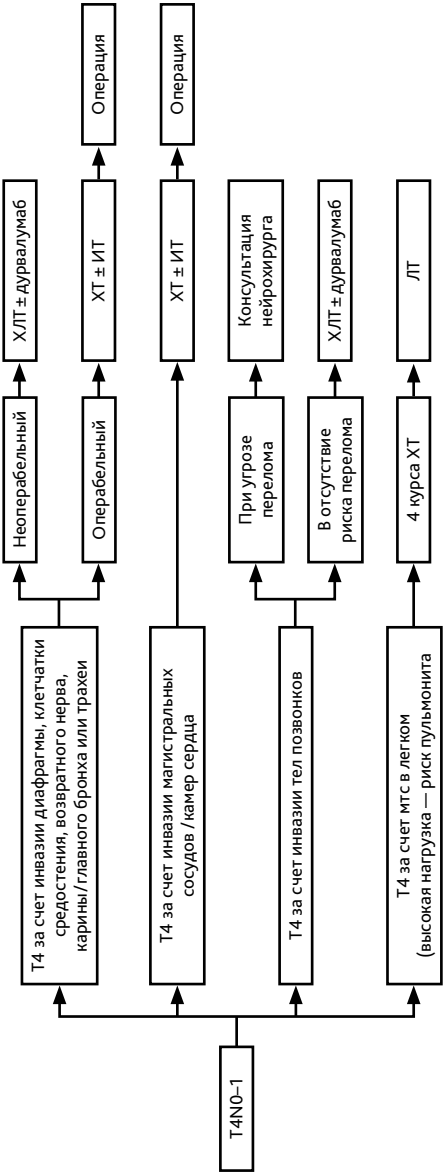


Рисунок 3 (продолжение 2). Рекомендуемый алгоритм лечения НМРЛ I–III стадий

*Для назначения в I линии анти-PD-(L)1/анти-PD-L1 МКА пембролизумаба/атезолизумаба определяемая валидированным тестом экспрессия PD-L1 должна быть > 50% (в т.ч. монотерапия пембролизумабом при непереносимости ХТ — при экспрессии PD-L1>1 %; монотерапия **атезолизумабом** при непереносимости платиносодержащей ХТ – при любом уровне экспрессии PD-L1); во II линии — пембролизумаб при экспрессии PD-L1>1%; атезолизумаб и ниволумаб – при любом уровне экспрессии PD-L1.*

ИХТ — иммунохимиотерапия
ХТ — химиотерапия
ТТ — таргетная терапия
ИТ — иммунотерапия

Рисунок 4. Рекомендуемый алгоритм лечения НМРЛ IV стадии

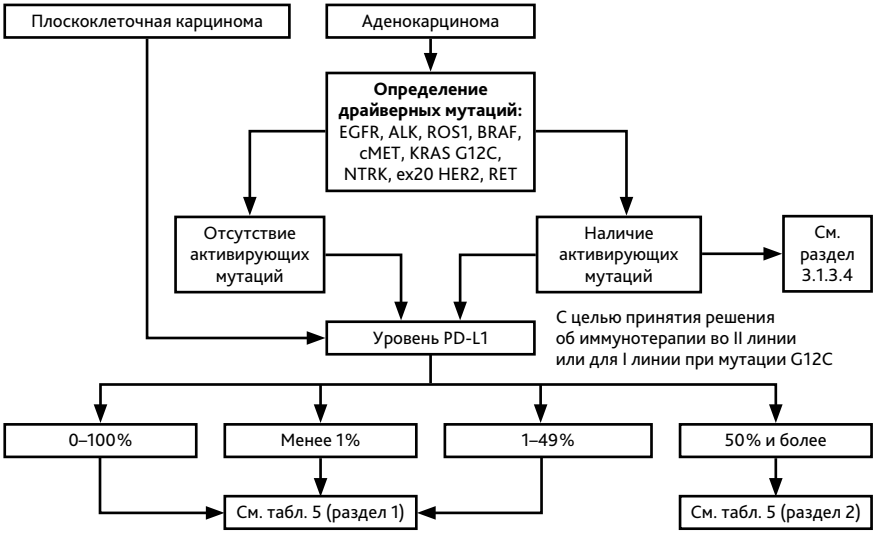


Рисунок 5. Алгоритм принятия решения в I линии при метастатической аденокарциноме без драйверных мутаций в зависимости от статуса курения

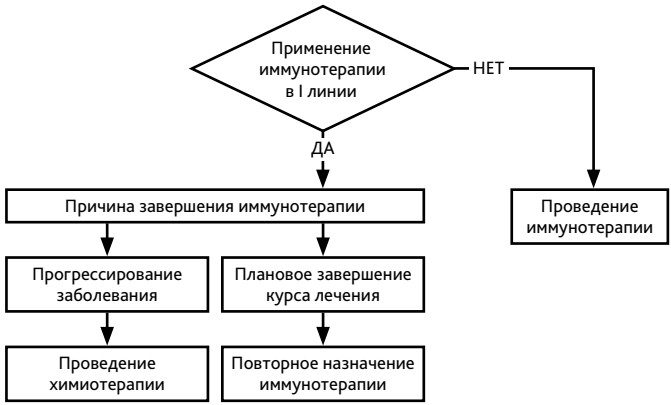
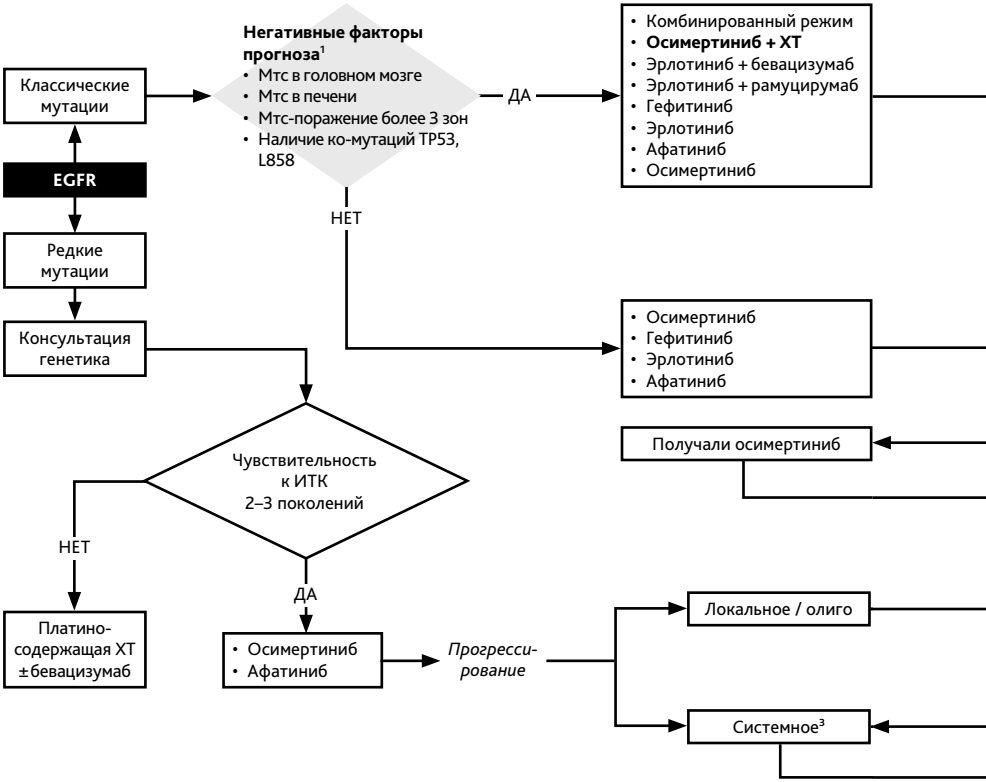


Рисунок 6. Рекомендуемый алгоритм выбора II линии лекарственного лечения НМРЛ

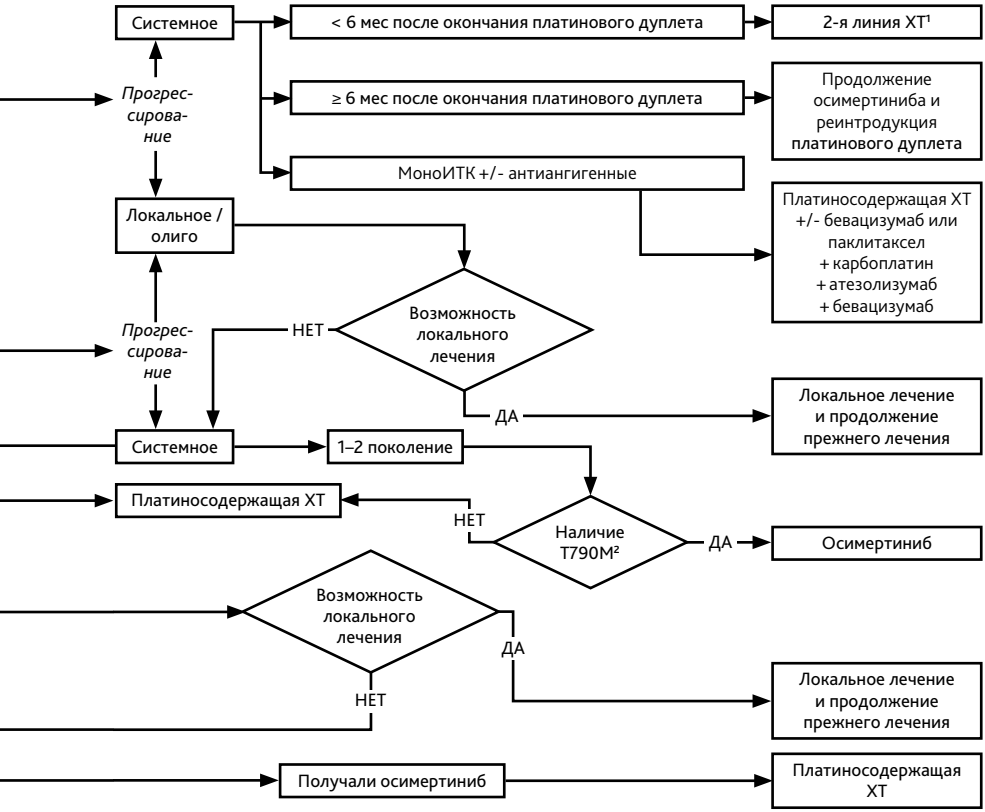


[1] *Необходимо помнить, что в группе с большим числом негативных прогностических факторов любой вариант монотерапии ИТК имеет выше вероятность недостаточно длительного эффекта.*

[2] *Тестирование на наличие мутаций резистентности.*

[3] *Повторная биопсия при прогрессировании на фоне ИТК 1–3 поколений в случае ее относительной безопасности крайне полезна для определения оптимальной тактики дальнейшего лечения (трансформация в МРЛ, амплификация MET или T790M для 1–2 поколения ИТК).*

Рисунок 7. Алгоритм лечения НМРЛ IV стадии с активирующими мутациями в гене EGFR


Системное
< 6 мес после окончания платинового дуплета
2-я линия ХТ[1]
Прогрес-сирова-ние
≥ 6 мес после окончания платинового дуплета
Продолжение осимертиниба и реинтродукция платинового дуплета
МоноИТК +/- антиангигенные
Платиносодержащая ХТ +/- бевацизумаб или паклитаксел + карбоплатин + атезолизумаб + бевацизумаб
Локальное / олиго
Прогрес-сирова-ние
НЕТ
Возможность локального лечения
ДА
Локальное лечение и продолжение прежнего лечения
Системное
1–2 поколение
Платиносодержащая ХТ
НЕТ
Наличие T790M[2]
ДА
Осимертиниб
Возможность локального лечения
ДА
НЕТ
Локальное лечение и продолжение прежнего лечения
Получали осимертиниб
Платиносодержащая ХТ

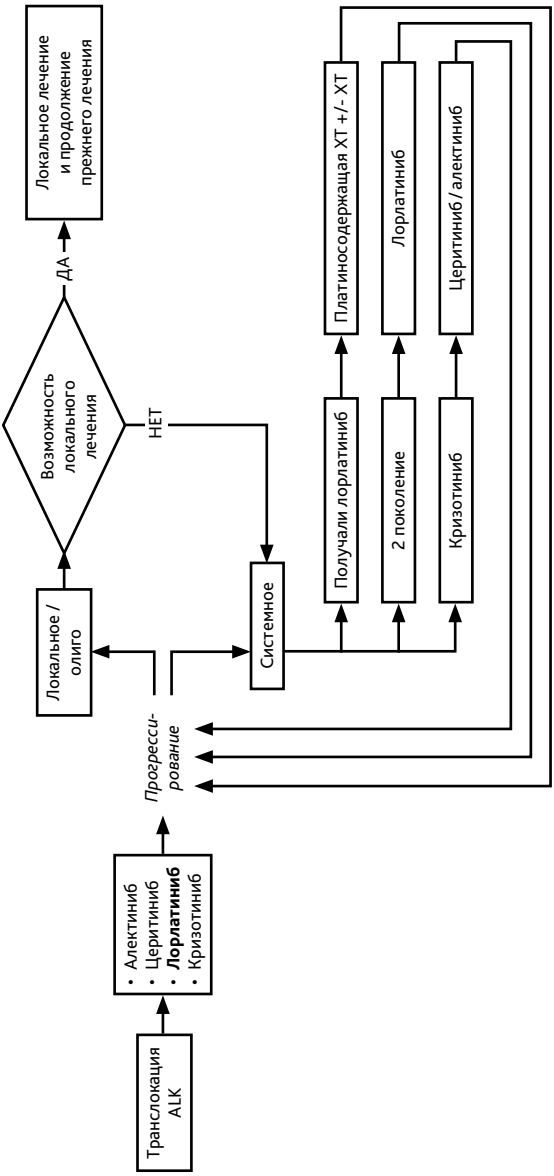


Рисунок 8. Алгоритм лечения НМРЛ IV стадии с транслокацией в гене ALK.

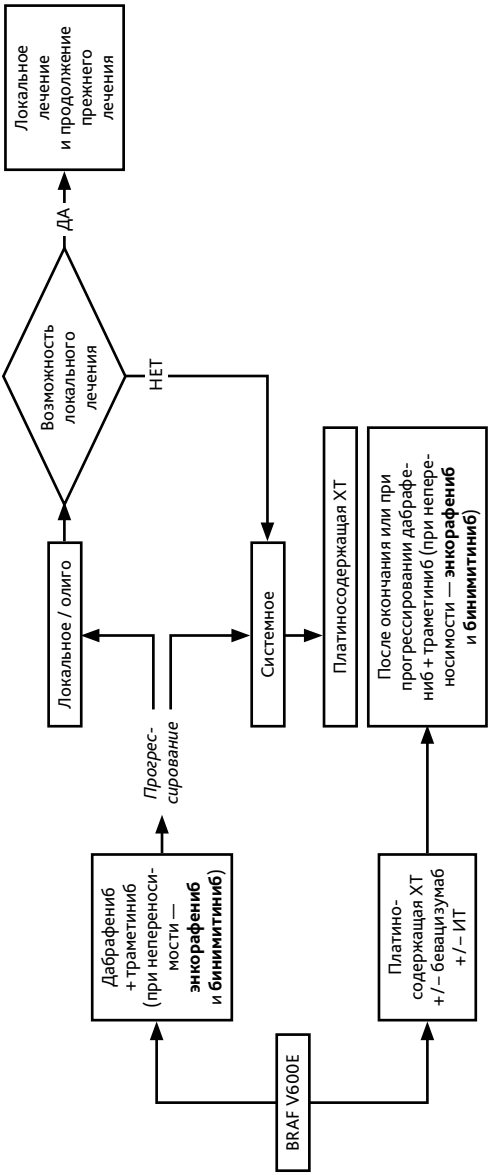


Рисунок 9. Алгоритм лечения НМРЛ IV стадии с мутацией в гене BRAF V600E

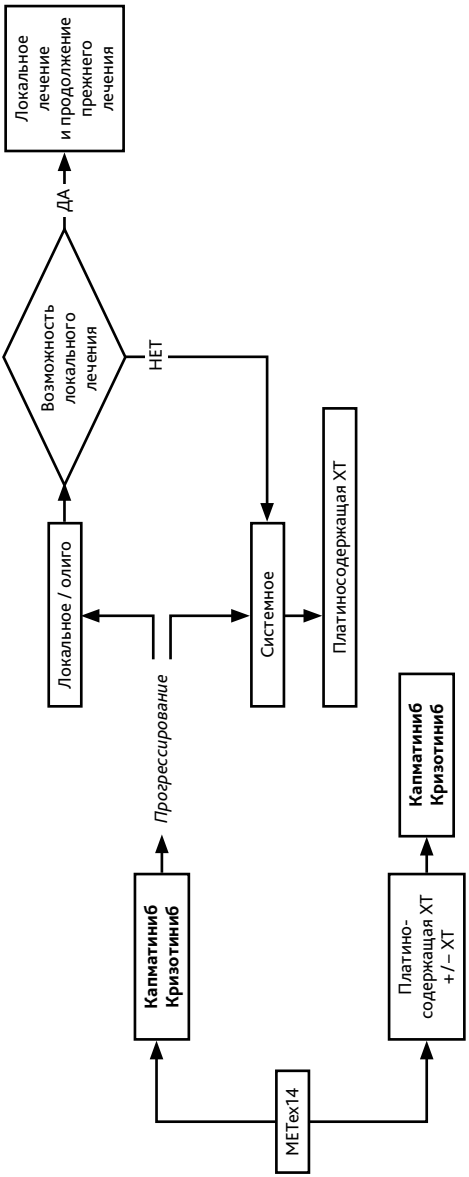
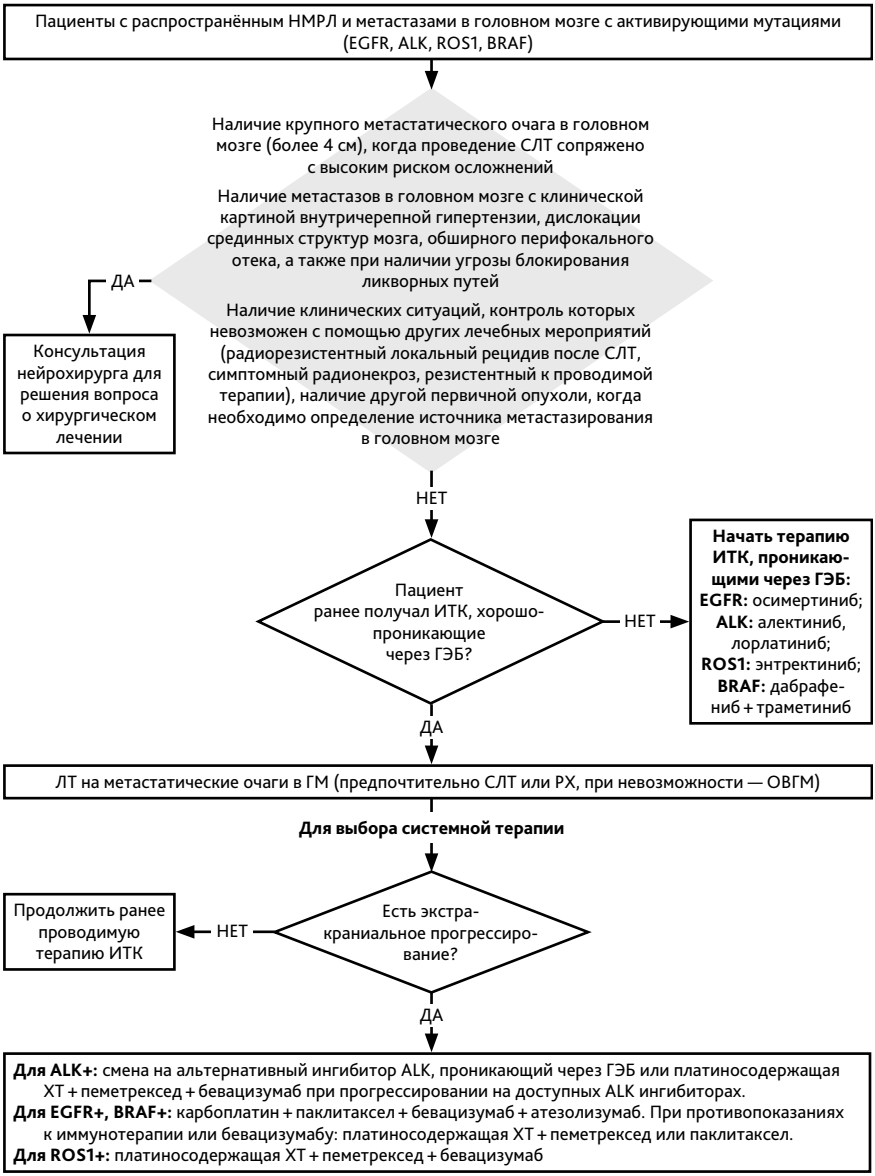


Рисунок 10. Алгоритм лечения НМРЛ IV стадии с мутацией METex14


Пациенты с распространённым НМРЛ и метастазами в головном мозге с активирующими мутациями (EGFR, ALK, ROS1, BRAF)
Наличие крупного метастатического очага в головном мозге (более 4 см), когда проведение СЛТ сопряжено с высоким риском осложнений
Наличие метастазов в головном мозге с клинической картиной внутричерепной гипертензии, дислокации срединных структур мозга, обширного перифокального отека, а также при наличии угрозы блокирования ликворных путей
Наличие клинических ситуаций, контроль которых невозможен с помощью других лечебных мероприятий (радиорезистентный локальный рецидив после СЛТ, симптомный радионекроз, резистентный к проводимой терапии), наличие другой первичной опухоли, когда необходимо определение источника метастазирования в головном мозге
ДА
Консультация нейрохирурга для решения вопроса о хирургическом лечении
НЕТ
Пациент ранее получал ИТК, хорошо-проникающие через ГЭБ?
НЕТ
Начать терапию ИТК, проникающими через ГЭБ: EGFR: осимертиниб; ALK: алектиниб, лорлатиниб; ROS1: энтректиниб; BRAF: дабрафениб + траметиниб
ДА
ЛТ на метастатические очаги в ГМ (предпочтительно СЛТ или РХ, при невозможности — ОВГМ)
Для выбора системной терапии
Есть экстракраниальное прогрессирование?
НЕТ
Продолжить ранее проводимую терапию ИТК
ДА
Для ALK+: смена на альтернативный ингибитор ALK, проникающий через ГЭБ или платиносодержащая ХТ + пеметрексед + бевацизумаб при прогрессировании на доступных ALK ингибиторах.
Для EGFR+, BRAF+: карбоплатин + паклитаксел + бевацизумаб + атезолизумаб. При противопоказаниях к иммунотерапии или бевацизумабу: платиносодержащая ХТ + пеметрексед или паклитаксел.
Для ROS1+: платиносодержащая ХТ + пеметрексед + бевацизумаб

Лорлатиниб имеет анти-ROS1 активность, но не зарегистрирован по этим показаниям.

При отсутствии полного регресса интракраниальных очагов, целесообразно рассмотреть проведение СЛТ или РХ на оставшиеся очаги в ГМ.

Целесообразно, при возможности, максимально откладывать ОВГМ на поздние поздние сроки из-за его негативного влияния на нейрокогнитивные функции.

Сокращения: ГМ — головной мозг, ЛТ — радиотерапия, РХ — радиохирургия, ГЭБ — гематоэнцефалический барьер, ОВГМ — облучение всего головного мозга, ИТК — ингибиторы тирозинкиназ.

Рисунок 11. Рекомендуемый алгоритм лечения пациентов с распространенным НМРЛ и метастазами в головной мозг с активирующими мутациями

DOI: https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.1-05

Цитирование: Чубенко В.А., Бычков М.Б., Деньгина Н.В. и соавт. Мелкоклеточный рак легкого. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 1.1. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):133–143.

МЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЕГКОГО

В данном разделе указаны критерии оценки клинической значимости применения дорогостоящей противоопухолевой лекарственной терапии в соответствии со шкалой, разработанной экспертной группой (см. стр. 7). В тексте они обозначены, как магнитуда клинической значимости (МКЗ).

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

Стадия	T	N	M
IIIC	T3, T4	N3	M0
IV	Любая T	Любая N	M1
IVA	Любая T	Любая N	M1a, M1b
IVB	Любая T	Любая 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.

Рекомендуемый алгоритм обследования с подозрением на МРЛ представлена на рис. 1.

3. ЛЕЧЕНИЕ

3.1. Локальная стадия болезни (I–III, любая T, любая 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, медиастинотомия, 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 от оперативного вмешательства, 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 алгоритмы лечения локальной стадии болезни представлены на рис. 2.
Рекомендуемые режимы терапии при локальной стадии МРЛ представлены в табл. 2.

Таблица 2. Рекомендуемые режимы терапии при локальной стадии МРЛ

Режимы
Цисплатин 60 мг/м² в/в в 1-й день + этопозид 120 мг/м² в/в в 1, 2, 3-й дни каждые 3–4 нед.
Цисплатин 75 мг/м² в/в в 1-й день + этопозид 100 мг/м² в/в в 1, 2, 3-й дни каждые 3–4 нед.
Карбоплатин AUC5–6 в/в в 1-й день + этопозид 100 мг/м² в/в в 1, 2, 3-й дни каждые 3–4 нед.
Цисплатин 25 мг/м² в/в/в 1–3-й дни + этопозид 100 мг/м² в/в/в 1, 2, 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, 2, 3-й дни каждые 3 нед.) ЛТ должна быть начата как можно раньше, одновременно с 1-м или 2-м курсом ХТ. Объёмы облучения определяются в соответствии с данными предварительно проведенных КТ или ПЭТ-КТ и включают визуальную первичную опухоль и вовлеченные группы лимфоузлов. В случае последовательного лечения с ХТ на 1-м этапе в объём облучения включаются остаточная опухоль и те зоны лимфоузлов, которые были вовлечены в процесс до начала ХТ. Дозы при радикальном облучении в традиционном режиме составляют 60–66 Гр по 2 Гр за фракцию либо по 1,5 Гр дважды в сутки до суммарной дозы 45 Гр.

При достижении эффекта на фоне ХЛТ возможно продолжение терапии дурвалумабом в дозе 1500 мг в/в кап. каждые 28 дней (до 2-х лет) (МКЗ 0-С).

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

В случае достижения объективного ответа опухоли или стабилизации на фоне ХЛТ, возможно рассмотреть вопрос о назначении в поддерживающем режиме препарата дурвалумаб сроком до 2-х лет. Необходимо отметить, что в клиническом исследовании Adriatic были включены больные только с одновременной ранней химиолучевой терапией. В случае проведения последовательной химиолучевой терапии доказательной базы назначения дурвалумаба нет.

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. Альтернативно й опцией является МРТ наблюдение (выполнение обследования каждые 3 месяца). Следует принять во внимание тот факт, что у больных старше 60 лет значимо возрастает риск когнитивных нарушений и, в этой связи, у них предпочтителен МРТ-контроль.

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 месяца. При отсутствии возможности регулярного выполнения МРТ, в подобной клинической ситуации, допустима профилактическая лучевая терапия на головной мозг.

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

3.2.2. Симптомы со стороны метастатических очагов

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

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

3.2.3. Метастазы в головном мозге

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

3.2.3.2. Неврологические симптомы: облучение головного мозга с последующей ХТ (4–6 циклов) (в случае жизнеугрожающих симптомов — ХТ). 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 алгоритмы лечения распространенной стадии МРЛ представлены на рис. 3.

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 AUC5 в/в в 1-й день + этопозид 100 мг/м² в/в в 1, 2, 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) (МКЗ I–D1)
Карбоплатин AUC5–6 в/в в 1-й день + этопозид 80–100 мг/м² в/в в 1, 2, 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) (МКЗ I–D1)
Цисплатин 75–80 мг/м² в/в в 1-й день + этопозид 80–100 мг/м² в/в в 1, 2, 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) (МКЗ I–D1)

Режимы
Цисплатин 75 мг/м² в/в в 1-й день + этопозид 100 мг/м² в/в в 1, 2, 3-й дни каждые 3 нед.
Цисплатин 80 мг/м² в/в в 1-й день + этопозид 80 мг/м² в/в в 1, 2, 3-й каждые 3 нед.
Карбоплатин AUC5–6 в/в в 1-й день + этопозид 100 мг/м² в/в в 1, 2, 3-й дни каждые 3 нед.
Цисплатин 25 мг/м² в/в в 1, 2, 3-й дни + этопозид 100 мг/м² в/в в 1, 2, 3-й дни каждые 3 нед.
Карбоплатин AUC5 в/в в 1-й день + иринотекан 50 мг/м² в/в в 1, 8, 15-й дни каждые 3 нед.
Цисплатин 60 мг/м² в/в в 1-й день + иринотекан 60 мг/м² в/в в 1, 8, 15-й дни каждые 3 нед.
Цисплатин 30 мг/м² в/в в 1, 8-й дни + иринотекан 65 мг/м² в/в в 1, 8-й дни каждые 3 нед.
Карбоплатин AUC5 в/в в 1-й день + этопозид 100 мг/м² в/в в 1, 2, 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 AUC5–6 в/в в 1-й день + этопозид 80–100 мг/м² в/в в 1, 2, 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/м² в/в в 1-й день + этопозид 80–100 мг/м² в/в в 1, 2, 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/м² в/в в 1-й день + этопозид 100 мг/м² в/в в 1, 2, 3-й дни каждые 3 нед.
Цисплатин 80 мг/м² в/в в 1-й день + этопозид 80 мг/м² в/в в 1, 2, 3-й каждые 3 нед.
Карбоплатин AUC5–6 в/в в 1-й день + этопозид 100 мг/м² в/в в 1, 2, 3-й дни каждые 3 нед.
Цисплатин 25 мг/м² в/в в 1, 2, 3-й дни + этопозид 100 мг/м² в/в в 1, 2, 3-й дни каждые 3 нед.
Карбоплатин AUC5 в/в в 1-й день + иринотекан 50 мг/м² в/в в 1, 8, 15-й дни каждые 3 нед.
Цисплатин 60 мг/м² в/в в 1-й день + иринотекан 60 мг/м² в/в в 1, 8, 15-й дни каждые 3 нед.
Цисплатин 30 мг/м² в/в в 1, 8-й дни + иринотекан 65 мг/м² в/в в 1, 8-й дни каждые 3 нед.

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

3.3. Прогрессирование

В случае прогрессирования процесса проводится терапия второй линии в зависимости от общего состояния больного и времени до прогрессирования (до 6 мес. — вторая линия, более 6 мес. — возобновление первоначальной схемы). Рекомендуемые режимы лекарственной терапии второй и последующих линий представлены в табл. 4. При этом в качестве второй линии химиотерапии предпочтительно использование топотекана и схемы CAV. При общем состоянии по шкале ECOG 3–4 балла — 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/м² в/в с 1-го по 5-й дни каждые 4 нед.
Циклофосфамид 600 мг/м² в/в 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 каждые 3 нед.
Иринотекан 125 мг/м² в/в в 1, 8, 15, 22-й дни каждые 4 нед. либо 350 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед.
Доцетаксел 75–100 мг/м² 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/м² в/в в 1, 8, 15-й дни каждые 4 нед.
Паклитаксел 175 мг/м² 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, при условии, что прежде не проводилась терапия ИКТ) (МКЗ II–D1)
Пембролизумаб 200 мг в/в каждые 3 нед или 400 мг в/в кап каждые 6 недель (после 2 и более линии терапии, при условии, что прежде не проводилась терапия ИКТ) (МКЗ III–C)
Темозоломид 200 мг/м² внутрь с 1-го по 5-й дни 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 месяца в течение 2–3-го года наблюдения, далее каждые 6 месяцев в течение 4–5-го года наблюдения и далее ежегодно; рутинное выполнение ПЭТ-КТ не рекомендуется.

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

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

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

Рисунок 1. Рекомендуемый алгоритм обследования с подозрением на МРЛ

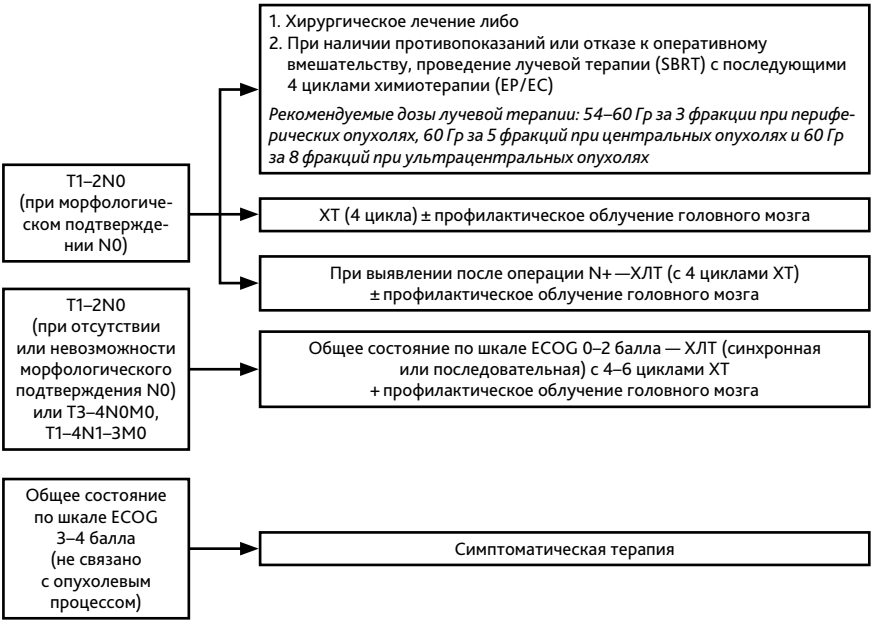


Рисунок 2. Рекомендуемый алгоритм лечения локальной стадии болезни

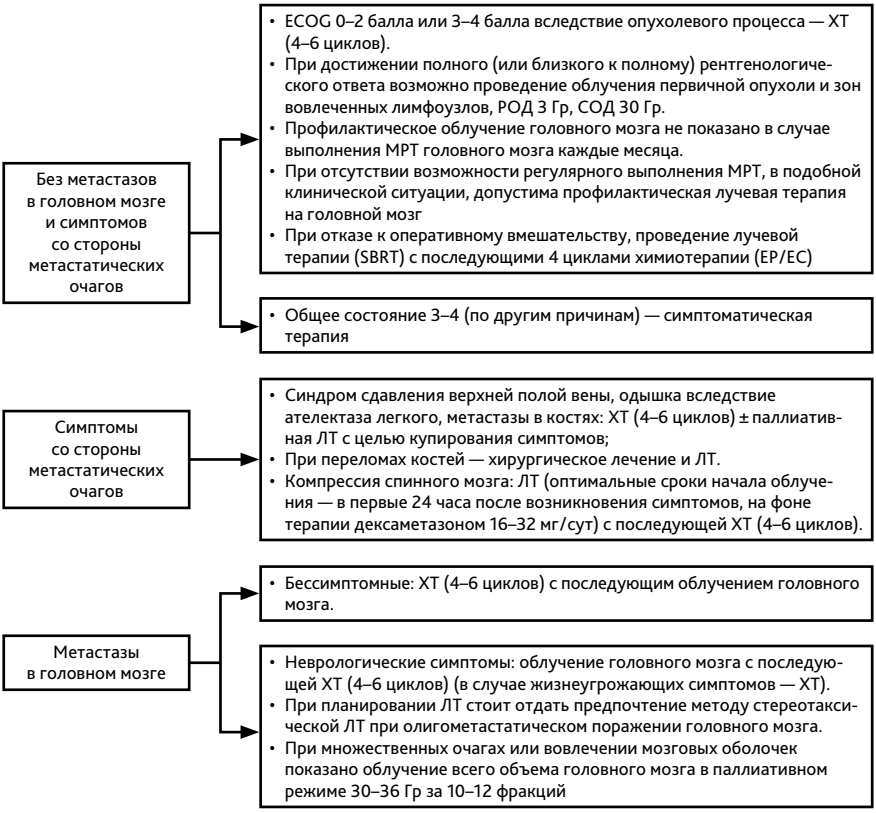


Рисунок 3. Рекомендуемый алгоритм лечения распространенной стадии болезни

DOI: https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.1-06

Цитирование: Волков Н.М., Барболина Т.Д., Борисова Т.Н. и соавт. Мезотелиома плевры, брюшины и других локализаций. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 1.1. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):144–159.

МЕЗОТЕЛИОМА ПЛЕВРЫ, БРЮШИНЫ И ДРУГИХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ

В данном разделе указаны критерии оценки клинической значимости применения дорогостоящей противоопухолевой лекарственной терапии в соответствии со шкалой, разработанной экспертной группой ((см. стр. 7)). В тексте они обозначены, как магнитуда клинической значимости (МКЗ).

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, химиотерапия, иммунотерапия, комбинированное лечение, опухолевые плевриты, тримодальная терапия, асцит, плеврит, плевродез, плевроцентез, лапароцентез, HIPEC

1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Для стадирования мезотелиомы плевры (МП) используется классификация, предложенная Международной группой по изучению мезотелиомы (IMIG), (AJCC, 9 издание, 2023 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 плеврой на стороне поражения с Psum[1] ≤ 12 мм без поражения междолевой щели (Fmax[2] ≤ 5 мм)
T2	Опухоль распространяется по плевре на стороне поражения с Psum ≤ 12 мм. Присутствует одна из следующих характеристик: • распространение на междолевую щель (Fmax > 5 мм); • инвазия в жировую клетчатку средостения; • солитарный участок инвазии в в мягкие ткани грудной стенки или Опухоль распространяется по плевре на стороне поражения с Psum > 12 мм, но < 30 мм. Присутствует или нет одна из следующих характеристик: • распространение на междолевую щель (Fmax > 5 мм); • инвазия в жировую клетчатку средостения; • солитарный участок инвазии в в мягкие ткани грудной стенки

T3	Опухоль распространяется по плевре на стороне поражения с Psum > 30 мм. Присутствует или нет одна из следующих характеристик: • распространение на междолевую щель (Fmax > 5 мм); • инвазия в жировую клетчатку средостения; • солитарный участок инвазии в в мягкие ткани грудной стенки
T4	Опухоль с инвазией в (при любой Psum): • инвазия в грудную стенку с поражением ребер; • органы средостения (сердце, позвоночник, пищевод, трахею, крупные сосуды); • диффузная инвазия в грудную стенку; • прямое распространение опухоли через диафрагму или перикард; • непосредственное распространение на плевру противоположной стороны; • выпот в перикарде с положительной цитологией
Регионарные лимфатические узлы[3,4]	
Nx	Региональные лимфатические узлы не могут быть оценены
N0	Нет метастазов в региональных лимфатических узлах
N1	Метастазы в ипсилатеральных интраторакальных лимфатических узлах (включая ипсилатеральные бронхопульмональные, лимфатические узлы корня легкого, субкаринальные, паратрахеальные, аортопульмональные, параэзофагеальные, перидиафрагмальные, лимфоузлы перикардиальной жировой клетчатки, интеркостальные и внутренние маммарные лимфоузлы)
N2	Метастазы в контралатеральных лимфатических узлах, ипсилатеральных или контралатеральных надключичных лимфатических узлах
Отдаленные метастазы	
M0	Нет отдаленных метастазов
M1	Есть отдаленные метастазы

[1] *Psum (суммарная толщина) = Pmax1 + Pmax2 + Pmax3 (сумма 3 измерений максимальной толщины плевры, сделанных на аксиальных изображениях по грудной стенке или средостению в каждом из отделов грудной клетки — верхнем, среднем и нижнем, разделенных двумя линиями, проведенными через верхушку арки аорты и верхушку левого предсердия).*

[2] *Fmax = максимальная толщина опухоли плевры вдоль междолевых щелей, измеренная на саггитальных изображениях.*

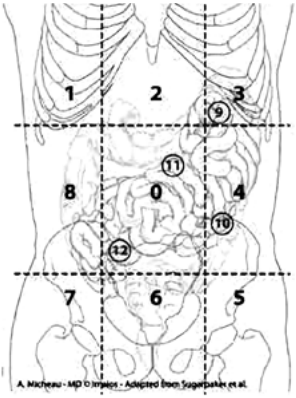
[3] *Для мезотелиомы брюшины регионарными являются забрюшинные лимфатические узлы.*

[4] *Для мезотелиомы оболочек яичка регионарными являются паховые и подвздошные лимфатические узлы.*

Таблица 2. Группировка мезотелиомы плевры по стадиям

	N0	**N1**	**N2**
T1	I	II	IIIA
T2	II	IIIA	IIIA
T3	IIIA	IIIA	IIIA
T4	IIIB	IIIB	IIIB
M1	IV	IV	IV

Для оценки распространенности поражения брюшины при мезотелиоме брюшины (МБ) и определения возможности хирургического лечения используют шкалу расчета индекса канцероматоза (PCI — Peritoneal Cancer Index), предложенную Sugarbaker PH в 1999 г. (рис. 1, табл. 3).



Баллы	Определение
LS0	Нет элементов опухоли
LS1	Образования до 5 мм
LS2	Образования до 25 мм
LS3	Более 25 мм или сливные

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

Таблица 3. Таблица расчета индекса перитонеального карциноматоза с описанием анатомических структур по областям брюшной полости

	Зона	Анатомические структуры	Балл
0	Центр	Большой сальник, поперечная ободочная кишки	
1	Правый купол диафрагмы	Правая поддиафрагмальная область	
2	Эпигастрий	Левая доля печени, малый сальник, серповидная связка	
3	Левый купол диафрагмы	Левая поддиафрагмальная область, селезенка, хвост поджелудочной железы, передняя и задняя поверхности желудка	
4	Левый латеральный канал	Левый латеральный канал, нисходящая ободочная кишка	
5	Левая подвздошная область	Стенка таза латерально от сигмовидной кишки, сигмовидная кишка	
6	Малый таз	Яичники, маточные трубы, матка у женщин; предстательная железа и семенные пузырьки у мужчин, мочевой пузырь, Дугласов карман, ректосигмоидный отдел толстой кишки	
7	Правая подвздошная область	Правая боковая стенка таза, слепая кишка, червеобразный отросток	
8	Правый латеральный канал	Правый латеральный канал, восходящая ободочная кишка	

	Зона	Анатомические структуры	Балл
9	Проксимальная часть тощей кишки	Проксимальная часть тощей кишки и ее брыжейка	
10	Дистальная часть тощей кишки	Дистальная часть тощей кишки и ее брыжейка	
11	Проксимальная часть подвздошной кишки	Проксимальная часть подвздошной кишки и ее брыжейка	
12	Дистальная часть тощей кишки	Дистальная часть тощей кишки и ее брыжейка	
	PCI		

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 предпочтительны в диагностическом алгоритме, т. к. помогают визуально оценить степень диссеминации, операбельность и выполнить биопсию с ИГХ исследованием для точного определения гистологического типа опухоли. Проведение трансторакальной бипсии следует ограничить случаями с большой опухолевой массой и ослабленным состоянием пациентов. Мезотелиальные клетки отличаются от фибробластических и эпителиальных только при электронной микроскопии и иммунофенотипировании. ИГХ исследование выполняется в позитивном и негативном окрашивании. Характерно наличие кальретинина, виментина, мезотелина и антигена WT-1. Не рекомендуется устанавливать диагноз только на основании цитологического исследования, так как при этом методе точный диагноз устанавливается только в 26% случаев.

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

- сбор анамнеза и физикальный осмотр;
- общий анализ крови (гемоглобин, общее число лейкоцитов, лейкоцитарная формула, тромбоциты);
- биохимический анализ крови (креатинин, мочевина, АЛТ, АСТ) и коагулограмма;

- АФП, β-ХГЧ и ЛДГ — при поражении оболочек яичка;
- КТ органов грудной клетки и брюшной полости с в/в контрастированием;
- УЗИ шейно-надключичных, подключичных лимфатических узлов, паховых лимфатических узлов — при мезотелиоме оболочек яичка, органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза;
- рентгенологическое исследование органов грудной клетки (лишь для определения уровня гидроторакса); диагноз МП не может быть установлен по обычной рентгенограмме;
- радиоизотопное исследование скелета (при подозрении на поражение костей);
- КТ или МРТ головного мозга с контрастным усилением (при наличии неврологических симптомов или при ранней стадии для исключения поражения). МРТ является методом уточняющей диагностики при оценке местного распространения опухоли. КТ и МРТ играют важную роль в оценке распространенности опухоли по диафрагме, средостению, верхней части грудной клетки. При неинвазивной стадии очень трудно провести различия между T1 и T2;
- УЗДГ сосудов шеи и нижних конечностей (при гиперкоагуляции);
- ЭКГ и Эхо-КГ при поражении перикарда;
- торакоскопическая биопсия плевры или перикарда/лапароскопическая биопсия брюшины, биопсия паховых лимфатических узлов при мезотелиоме оболочек яичка;
- ИГХ и/или ИЦХ исследование;
- 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 исследования для определения dMMR/MSI (выявляется в 1–2% случаев) при МБ.

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.

Перитонеальная инклюзионная киста (ПИК) брюшины относится к опухолевоподобным заболеваниям (D20). Это доброкачественное кистозное образование брюшной полости или малого таза, возникающее в результате усиленной пролиферативной активности мезотелия. ПИК встречаются у женщин репродуктивного и пременопаузального возраста. Чаще всего лечением пациентов с ПИК занимаются хирурги общей практики и гинекологи. Поскольку ранее ПИК имела альтернативные названия, такие как доброкачественная МБ, мультикистозная мезотелиома, заболевание расценивалось как злокачественная МБ и ошибочно кодировалось как C45.1. ПИК не имеет злокачественного потенциала, но образование кист может носить рецидивирующий характер, поэтому пациентов направляют к онкологам. Именно поэтому лечение ПИК рассматривается

в этих рекомендациях. Отдельного алгоритма диагностики ПИК нет, так как диагноз устанавливается после получения морфологического заключения чаще всего случайно в процессе лечения по поводу любой иной хирургической патологии в брюшной полости.

3. ЛЕЧЕНИЕ

3.1. I–IIIA стадии

3.1.1. Хирургическое лечение

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

- экстраплевральная пневмонэктомия (ЭПП);
- плеврэктомия или декортикация (ПЭ, ПД);
- плевродез как метод лечения рецидивирующего плеврита.

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

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

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

ПЭ или декортикация в сравнении с ЭПП сопровождается лучшими показателями послеоперационной летальности (0–4% против 5–7% соответственно). Следует иметь в виду, что не всем пациентам с МП возможно выполнение ПД из-за наличия массивной инвазии опухоли в паренхиму легкого или буллезной эмфиземы, при которых удаление висцеральной плевры сопряжено с трудноустранимым нарушением герметичности легкого.

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

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

При МБ существует три основных типа внутрибрюшинной ХТ— это HIPEC, EPIC и NIPEC, которые направлены на усиление эффекта адъювантного лечения и увеличение ВБП и ОВ.

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

EPIC (Early postoperative intraperitoneal) — ранняя послеоперационная внутрибрюшинная ХТ, которая может проводиться сразу на 1–5 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 ил/м². Температура нагревания также различается — от 31 до 44 °С. Длительность перфузии составляет от 30 мин. до 2 ч. Этим обясняется большой диапазон данных по ОВ после использования HIPEC: от 30 до 92 мес., с показателями 5-летней ОВ от 41 до 67%.

Наиболее распространены режимы HIPEC, разработанные Shugabaker и Миланским национальным противораковым институтом.

Режим Shugabaker:

- доза цисплатина 50 мг/м² и доксорубицина 15 мг/м² на процедуру HIPEC длительностью 90 мин.
- цисплатин добавляют к 2 литрам 1.5% раствору декстрозы для перитонеального диализа;
- доксорубицин добавляют в те же 2 литра 1.5% раствора декстрозы для перитонеального диализ;
- перфузия проводится раствором, нагретым до 42 °С.

Одновременно проводится в/в введение ифосфамида:

- ифосфамид в дозе 1300 мг/м² в 1 л физиологического раствора вводят в/в капельно в течение 90 мин. одновременно с интраперитонеальной перфузией;
- месна в дозе 260 мг/м² в 100 мл физиологического раствора вводится в/в болюсно за 15 минут до и через 4 и 8 часов после инфузии ифосфамида.

Режим Миланского национального противоракового института:

- цисплатин 43 мг на 1 литр перфузата + доксорубицин 15,25 мг на 1 литр перфузата;
- раствор готовят в объеме 4–6 литров в зависимости от объема полости брюшины;
- перфузия проводится раствором, нагретым до 42 °С;
- процедура проводится в течение 90 мин.

При невозможности выполнения HIPEC проводится отсроченная нормотермическая внутрибрюшинная ХТ. EPIC и NIPEC проводятся в крупных центрах, выбор препаратов и режимов введения определяется мультидисциплинарным консилиумом.

При прогрессировании заболевания после комбинированного/комплексного лечения возможно рассмотрение вопроса о повторной циторедуктивной операции. Решение вопроса об этом вмешательстве принимается индивидуально мультидисциплинарным консилиумом.

При мезотелиоме оболочек яичка оптимальным объемом операции считается орхфуникулэктомия (ОФЭ) в сочетании или без паховой лимфодиссекции. Необходимость локальной резекции стенки оболочки яичка обусловлена 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 дискутабельным.

Варианты лечения ПИК могут быть различными: наблюдение, симтоматическое лечение, ГТ, пункция кист с аспирацией содержимого, склеротерапия, лазерная абляция, хирургическое лечение как самый агрессивный и наиболее эффективный метод. Поскольку стандартных подходов не существует, то лечебная стратегия вырабатывается индивидуально мультидисциплинарной командой специалистов.

3.1.2. Комбинированное лечение

Хирургическое лечение может рассматриваться при эпителиоидной МП как компонент комплексного лечения. Так как при МП операция R0 сомнительна, настоятельно рекомендуется проводить комбинированную терапию с ХТ в режимах, рекомендованных для I линии ХТ. В периоперационном режиме не применяются комбинации с включением бевацизумаба и иммунотерапия. Эффективность адъювантной лучевой терапии не доказана, поэтому рутинно она не применяется. Возможно рассмотрение вопроса о применении этого метода при маркировке приемлемого для адекватной лучевой терапии участка R2 или с подозрением на R1 в условиях специализированных центров. 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 декортикация плевры. Алгоритм диагностики и лечения ранних стадий МП представлен на рис. 2.

Адъювантная химиотерапия показана:

- после ЭПП и радикальной ПЭ при МП;
- после циторедуктивной перитонэктомии при МБ;
- после циторедуктивной перитонэктомии и HIPEC или NIPEC 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.

3.2. IIIB–IV стадия

3.2.1. 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 при добавлении к пеметрексед-содержащему режиму — бевацизумаб. В качестве двойной иммунной блокады контрольных точек используется комбинация **ниволумаба** и **ипилимумаба**.

Комбинация ипилимумаба и ниволумаба у ранее не получавших лечение пациентов с неоперабальной МП показала преимущество по сравнению с ХТ пеметрекседом и препаратами платины в ОВ (медиана ОВ 18,1 мес. против 14,1 мес.). При этом различий в медиане ВБП и в частоте объективных ответов отмечено не было. При эпителиоидном типе опухоли медиана продолжительности жизни при проведении 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 преимущества от комбинированной иммунотерапии, и, таким образом, ХТ пеметрекседом с препаратами платины, возможно, с добавлением бевацизумаба, пока остается основным вариантом I линии лечения у этой категории больных.

Согласно недавно опубликованным результатам исследования IND. 227, добавление пембролизумаба к ХТ комбинацией цисплатина и пеметрекседа в качестве I линии лечения больных МП позволило увеличить медиану продолжительности жизни с 16,1 мес. до 17,3 мес. Кроме того химио-иммунотерапия показала преимущество в частоте объективных ответов (63% против 40%). Наибольшее преимущество от добавления пембролизумаба наблюдалось у пациентов с саркоматоидной мезотелиомой.

Добавление бевацизумаба к ХТ пеметрекседом помогает получить максимально возможную эффективность и увеличить продолжительность жизни. (медианы ВБП составила 9,2 против 7,3 мес., медианы продолжительности жизни — 18,8 против 16,1 мес.). Но добавление бевацизумаба к режиму GP не улучшило эффективность лечения у больных МП.

Эффективность поддерживающей терапии пеметрекседом не доказана и не рекомендуется в настоящее время.

Рекомендуется проведение 6 курсов ХТ с последующим динамическим наблюдением (или поддерживающей терапией бевацизумабом, если он применялся в комбинации) или 2 года лечения в случае проведения 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.

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.

Режимы лекарственного лечения, рекомендуемые при мезотелиоме представлены в табл. 5.

Таблица 5. Режимы лекарственного лечения, рекомендуемые при мезотелиоме

Схема лечения	Режим	Клиническая значимость по шкале RUSSCO
Предоперационная или адъювантная терапия		
PP	Пеметрексед 500 мг/м² в 1-й день + цисплатин 75 мг/м² в 1-й день, каждый 21 день	
PC	Пеметрексед 500 мг/м² в 1-й день + карбоплатин AUC5 (6) в 1-й день, каждый 21 день	
GP	Гемцитабин 1000–1250 мг/м² в 1-й и 8-й дни + цисплатин 75 мг/м² в 1-й день, каждый 21 день	
GC	Гемцитабин 1000–1250 мг/м² в 1-й и 8-й дни + карбоплатин AUC5 (6) в 1-й день, каждый 21 день	
I линия		
PP	Пеметрексед 500 мг/м² в 1-й день + цисплатин 75 мг/м² в 1-й день, каждый 21 день	
PC	Пеметрексед 500 мг/м² в 1-й день + карбоплатин AUC5 (6) в 1-й день, каждый 21 день	
PP + бевацизумаб	Пеметрексед 500 мг/м² в 1-й день + цисплатин 75 мг/м² в 1-й день + бевацизумаб 15 мг/кг в 1-й день, каждый 21 день	
PC + бевацизумаб	Пеметрексед 500 мг/м² в 1-й день + карбоплатин AUC5 (6) в 1-й день + бевацизумаб 15 мг/кг в 1-й день, каждый 21 день	
GP	Гемцитабин 1000–1250 мг/м² в 1-й и 8-й дни + цисплатин 75 мг/м² в 1-й день, каждый 21 день	
GC	Гемцитабин 1000–1250 мг/м² в 1-й и 8-й дни + карбоплатин AUC5 (6) в 1-й день, каждый 21 день	

Схема лечения	Режим	Клиническая значимость по шкале RUSSCO
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	I-D, I-C для неэпителиоидного подтипа, I-C для PD-L1 ≥ 1%
РР + пембролизумаб	Пеметрексед 500 мг/м² в/в в 1-й день + цисплатин 75 мг/м² в/в в 1-й день + пембролизумаб 200 мг в/в в 1-й день, каждый 21 день, до 6 циклов при отсутствии прогрессирования, далее пембролизумаб до прогресси- рования или непереносимой токсичности	I-D
РС + пембролизумаб	Пеметрексед 500 мг/м² в/в в 1-й день + карбоплатин AUC5 (6) в/в в 1-й день + пембролизумаб 200 мг в/в в 1-й день, каждый 21 день, до 6 циклов при отсутствии прогрессирования, далее пембролизумаб до прогресси- рования или непереносимой токсичности	I-D
II и последующие линии (или I линия при противопоказаниях к препаратам платины и комбинированной ХТ)		
Гемцитабин	750–1200 мг/м² в 1-й, 8-й, 15-й дни, каждые 28 дней	
Винорелбин	20 мг/м² в 1-й, 8-й, 15-й дни, каждые 28 дней	
Винорелбин	25–30 мг/м² в 1-й и 8-й дни, каждый 21 день	
Пеметрексед	500 мг/м² 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 (только при MSI-high МБ)	–
Ниволумаб	3 мг кг в/в 1 раз в 14 дней или 240 мг в/в каждые 14 дней не более 2 лет	I-C1
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	–
Гемцитабин + рамуцирумаб (для мезотелиомы плевры)	1000 мг/м² в 1-й и 8-й дни + рамуцирумаб 10 мг/кг в 1-й день, каждый 21 день	I-D
Атезолизумаб + бевацизумаб (для мезотелиомы брюшины)	Атезолизумаб 1200 мг в 1-й день + бевацизумаб 15 мг/кг в 1-й день, каждый 21 день	–

В качестве II–III линии лечения возможна иммунотерапия. Пембролизумаб зарегистрирован в РФ для лечения солидных опухолей при наличии MSI-H, а при мезотелиоме брюшины этот маркер встречается в 1–2% случаев. Пембролизумаб у больных без MSI-H не показал преимуществ по сравнению с ХТ.

В качестве II–III линии лечения возможно также использование иммунотерапии **ниволумабом** в сочетании или без ипилимумаба, независимо от уровня экспрессии PD-L1.

В исследовании III фазы CONFIRM у больных с МП или брюшины с прогрессированием после платиносодержащей ХТ терапия ниволумабом по сравнению с плацебо показала преимущество в медиане общей продолжительности жизни 10,2 мес. против 6,9 мес.

В исследовании II фазы RAMES у больных с МП с прогрессированием после платиносодержащей ХТ добавление рамуцирумаба к терапии гемцитабином привело к увеличению медианы общей выживаемости с 7,5 до 13,8 мес.

При мезотелиоме брюшины при прогрессировании после платиносодержащей химиотерапии возможно применение комбинации атезолизумаба и бевацизумаба. В исследовании II фазы комбинация показала частоту объективных ответов 40% с медианой продолжительности ответа 12,8 месяцев и одногодичные выживаемость без прогрессирования 61% и общую выживаемость 85%.

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

Таблица 6. Препараты, рекомендуемые для проведения плевродеза или внутриплевральной 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 внутриплев- рально рекомендуется осуществлять не чаще 1 раза в неделю, не более 3 введений в общей сложности.

Осложнения внутриплеврального 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, пальпируемого опухолевого образования. Наличие спаек — относительное противопоказание, но сама по себе спаечная болезнь предполагает высокий риск повреждения сосудов и органов брюшной полости, поэтому показания к лапароцентезу в этом случае оцениваются индивидуально.

3.2.3. Лучевая терапия

ЛТ как самостоятельный метод лечения не используется. Эффективность адъювантной лучевой терапии не доказана, поэтому рутинно она не применяется. Возможно рассмотрение вопроса о применении этого метода при маркировке приемлемого для

адекватной лучевой терапии участка R2 или с подозрением на R1 в условиях специализированных центров. При проведении адъювантной ЛТ поле облучения обязательно включает париетальную плевру при декортикации легкого, границы хирургических клипс после ЭПП и участки с возможными остаточными проявлениями. ЛТ лимфатических узлов средостения и надключичных зон не рекомендуется. Послеоперационная ЛТ возможна у пациентов в удовлетворительном состоянии (ECOG 0–1), с сохранной легочной функцией, при которой пациент не нуждается в кислородотерапии, без признаков почечной недостаточности, при отсутствии отдаленных метастазов. ЛТ проводится квалифицированными специалистами в специализированных центрах с применением методик IMRT, VMAT, TomoTherapy, которые исключают бóльшую 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		

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

Рекомендуемые алгоритмы лечения мезотелиомы в зависимости от локализации, морфологического варианта и стадии представлены на рис. 3, 4, 5, 6.

4. 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 таз

Рисунок 2. Алгоритм первичной диагностики при подозрении на мезотелиому

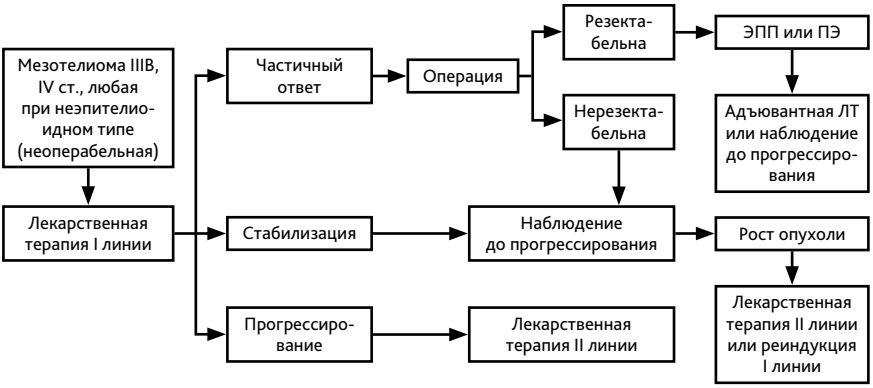
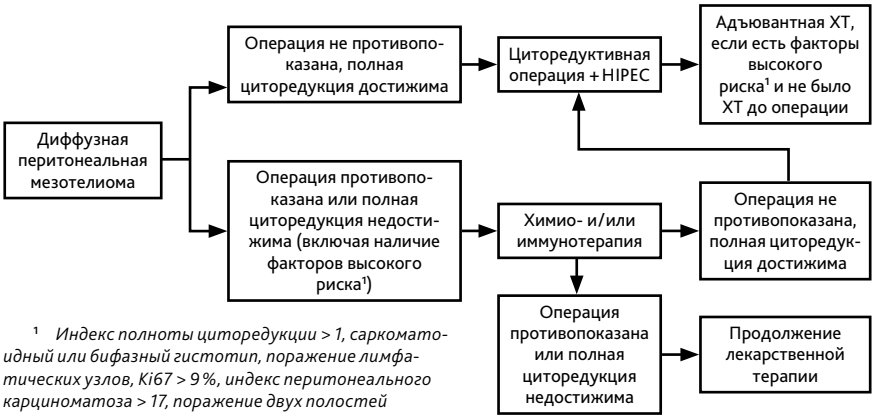


Рисунок 3. Рекомендуемый алгоритм лечения диссеминированной мезотелиомы плевры



[1] *Индекс полноты циторедукции > 1, саркоматоидный или бифазный гистотип, поражение лимфатических узлов, Ki67 > 9 %, индекс перитонеального карциноматоза > 17, поражение двух полостей*

Рисунок 4. Рекомендуемый алгоритм лечения диффузной перитонеальной мезотелиомы

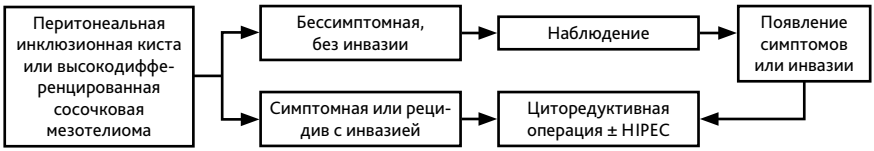


Рисунок 5. Рекомендуемый алгоритм лечения перитонеальной инклюзионной кисты или высокодифференцированной сосочковой мезотелиомы

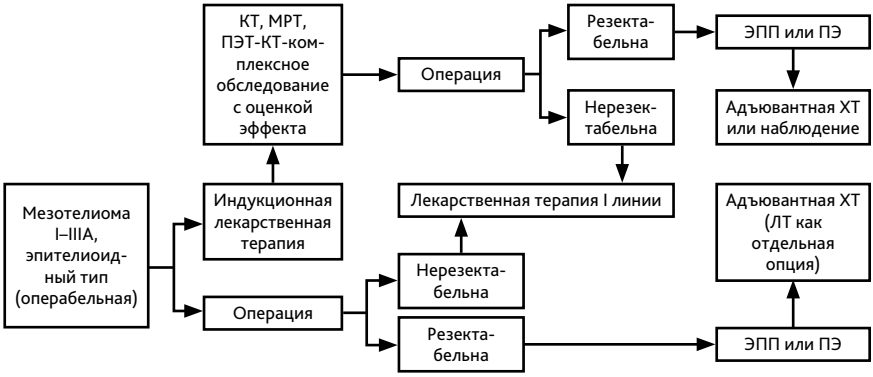


Рисунок 6. Рекомендуемый алгоритм лечения локализованной мезотелиомы плевры

DOI: https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.1-07

Цитирование: Моисеенко Ф.В., Артамонова Е.В., Горбунова В.А. и соавт. Нейроэндокринные неоплазии лёгких и тимуса. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 1.1. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):160–176.

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ НЕОПЛАЗИИ ЛЁГКИХ И ТИМУСА

В данном разделе указаны критерии оценки клинической значимости применения дорогостоящей противоопухолевой лекарственной терапии в соответствии со шкалой, разработанной экспертной группой (см. стр. 7). В тексте они обозначены, как магнитуда клинической значимости (МКЗ).

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

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 легкого 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 мм²)[3]	Индекс Ki67, % (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; PHH3, рецепторов соматостатина 2А и 5 типов — по показаниям, цитокератина AE1/3 и 18, CD56, TTF-1, p53, Rb1-в сложных случаях;
- определение биохимических маркеров: кровь — хромогранин А, серотонин, НСЕ (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; 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 ^{99m}Tc-тектротидом 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 лечения может рассматриваться при наличии факторов негативного прогноза: N2, высокий митотический индекс, наличие полей некрозов. В качестве профилактического лечения должна рассматриваться адъювантная химиотерапия по схеме TEM/CAP до 4 курсов. В первую очередь данное лечение показано больным после радикальных операций по поводу атипичного карциноида легкого с повышенным митотическим индексом Ki-6730% и выше.

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 легких 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 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, повышается с ростом Ki-67 и может быть оправдана при уровне экспрессии ≥ 20%.

Алгоритм лечения локализованных и местнораспространенных опухолей представлен на рис. 1.

3.2. Лекарственное лечение нерезектабельного заболевания

НЭО легкого является редким видом ЗНО, а проведение рандомизированных исследований в этом случае затруднено. 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 видов "liver-directed" методов локального лечения (эмболизации, абляции). При метастазах в костях дополнительно используется ЛТ и введение ОМА.

Алгоритм лечения нерезектабельного заболевания представлен на рис. 2.

3.2.1. Биотерапия

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

У бессимптомных пациентов с нерезектабльным 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 — 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 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-6710 % либо рефрактерный карциноидный синдром) возможно увеличение дозы октреотида до 40–60 мг в 28 дней (максимальная доза не определена) или уменьшение интервалов между введениями аналогов соматостатина до 1 раза в 21–14 дней (табл. 2). Доза пролонгированного октреотида 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 легких и тимуса используется также совместное применение аналогов соматостатина и 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 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 телотристат 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 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. Иммунотерапия 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. Иммунотерапия при НЭР

Рекомендована только при МРЛ (см. раздел по лекарственному лечению МРЛ — часть 1.1, стр. 133–143).

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 (ГЭП НЭО) имеют три степени злокаче-

ственности (G1, G2 и G3), что пока не отражено в классификации НЭН легких. В WHO классификации нейроэндокринных неоплазий легкого и тимуса 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 и карбоплатина. Для атипичных карциноидов с повышенным митотическим индексом и Ki-67 лучше использовать схемы, включающие оксалиплатин или бесплатиновые комбинации.

После прогрессирования на фоне стандартной терапии возможно исследование статуса системы репарации неспаренных оснований (MMR). В случае выявления неполноценности системы MMR возможно проведение терапии пембролизумабом (МКЗ III-C1).

При НЭР основным способом лечения является ХТ, предпочтительными режимами I линии являются комбинации EP или EC (табл. 5). Важно отметить, что многие алгоритмы лечения как локализованных и местнораспространенных, так и нерезектабельных для крупноклеточного нейроэндокринного рака легкого могут быть перенесены из рекомендаций по лечению мелкоклеточного рака легкого (https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=small_cell_lung_cancer).

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

I линия	
EP	Этопозид 100 мг/м² в/в в 1–3-й дни + цисплатин 75 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 6 циклов
EC	Этопозид 100 мг/м² 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/м²/сут. внутрь в 10–14-й дни + капецитабин 2000 мг/м²/сут. внутрь в 1–14-й дни, каждые 4 недели
II линия	
XELOX	Оксалиплатин 130 мг/м² в/в в 1-й день + капецитабин 2000 мг/м² внутрь в 1–14-й дни, каждые 3 недели
Капецитабин	Капецитабин 2500 мг/м²/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
Арабинопиранозилметил нитрозомочевина	Арабинопиранозилметил нитрозомочевина 500–650 мг/м² в/в струйно 1–3 дни, каждые 3–4 недели
TI	Темозоломид 150–200 мг/м²/сут. внутрь в 1–5-й дни + иринотекан 250 мг/м² в/в в 6-й день, каждые 4 недели
Темозоломид	Темозоломид 150–200 мг/м²/сут. внутрь в 1–5-й дни, каждые 4 недели

Темозоломид (метрономный режим)	Темозоломид 75 мг/м²/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/м² в/в в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни, каждые 3 недели
mGEMOX	Оксалиплатин 85 мг/м² в/в в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м² в/в кап. в 1-й день, каждые 2 недели
Паклитаксел + цисплатин	Паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день + цисплатин 75 мг/м² в/в кап. в 1-й день, каждые 3 недели
Доцетаксел + цисплатин	Доцетаксел 60–75 мг/м² в/в в 1-й день + цисплатин 75 мг/м² в/в в 1-й день, каждые 3 недели
Паклитаксел + карбоплатин	Паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день + карбоплатин AUC5–6 в/в в 1-й день, каждые 3 недели
Доцетаксел + карбоплатин	Доцетаксел 60–75 мг/м² 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
Пембролизумаб во второй и последующих линиях при MSI-H	200 мг в/в кап. 1 раз в 3 нед. или 400 мг в/в кап. 1 раз в 6 нед. До прогрессирования или неприемлемой токсичности, но не более 2 лет.
Для больных с НЭО G3 (атипичный карциноид с повышенным митотическим индексом) при Ki67 > 55%, а также при НЭК (крупноклеточный нейроэндокринный рак) (МКЗ III-B1)	
Ниволумаб + ипилимумаб во 2-й и последующих линиях при ki67 > 55%	Ниволумаб 3 мг/кг или 240 мг в/в капельно + ипилимумаб 1 мг/кг в/в капельно 1 раз в 3 нед. — 4 введения, затем — ниволумаб 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 нед. в/в капельно до прогрессирования или неприемлемой токсичности, но не более 2 лет

[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 мелкоклеточный рак лёгкого).

Алгоритм системного лечения представлен на рис. 3.

4. НАБЛЮДЕНИЕ

Задачей наблюдения является раннее выявление прогрессирования заболевания с целью своевременного начала лекарственной терапии или выполнения хирургического лечения при операбельных опухолях (табл. 6). 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, НСЕ (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 которых 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 ^{99m}Tc-тектротидом по показаниям (для G1, G2).

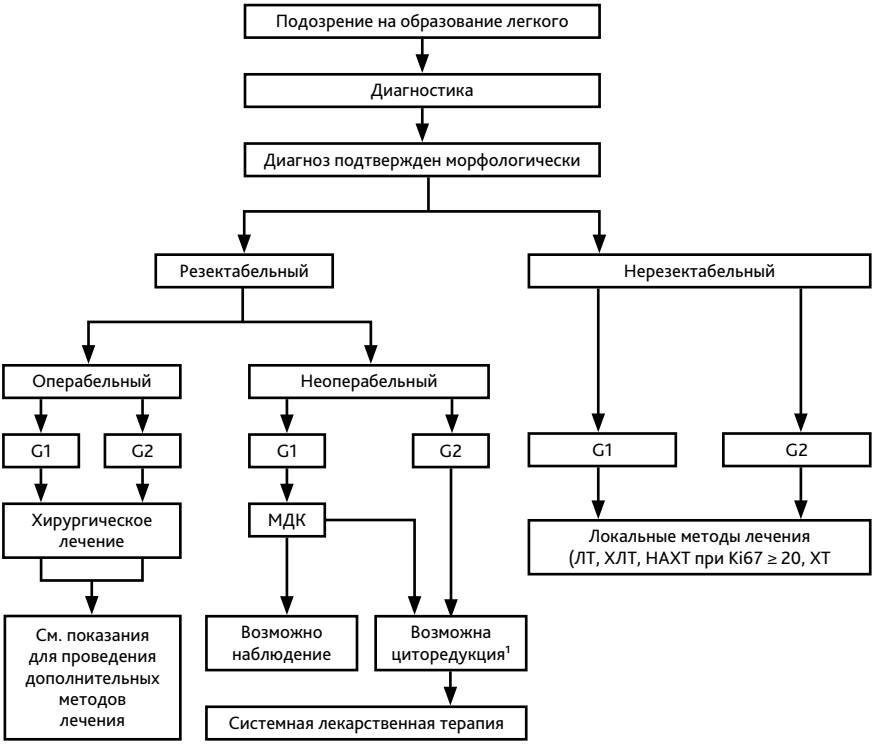
Таблица 6. Рекомендации по наблюдению больных НЭО с учетом локализации, типа и статуса опухоли (адаптировано по "ENETS Consensus Recommendations for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Follow-up and Documentation" 2017)

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		5–10 лет	3–6	12–36	12–24	Эндобронхиальное УЗИ при подозрении на прогрессирование
	Атипичный карциноид	Резецированная	3–6	ХгА, НСЕ, 5-ГИУК, серотонин, гистамин, АКТГ, кортизол, АДГ	1–3 года	6	12–24	12–24	Эндобронхиальное УЗИ при подозрении на рецидив
		Резидуальная/метастазы	3		1–3 года	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	-

Сокращения: 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-гидроксииндолуксусная 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.*



[1] *В качестве циторедуктивных методом могут также рассматриваться: химиоэмболизация, эмболизация, стереотаксическая ЛТ и РЧА, последовательно либо совместно с лекарственной терапией.*

Рисунок 1. Лечение локализованных и местнораспространенных опухолей

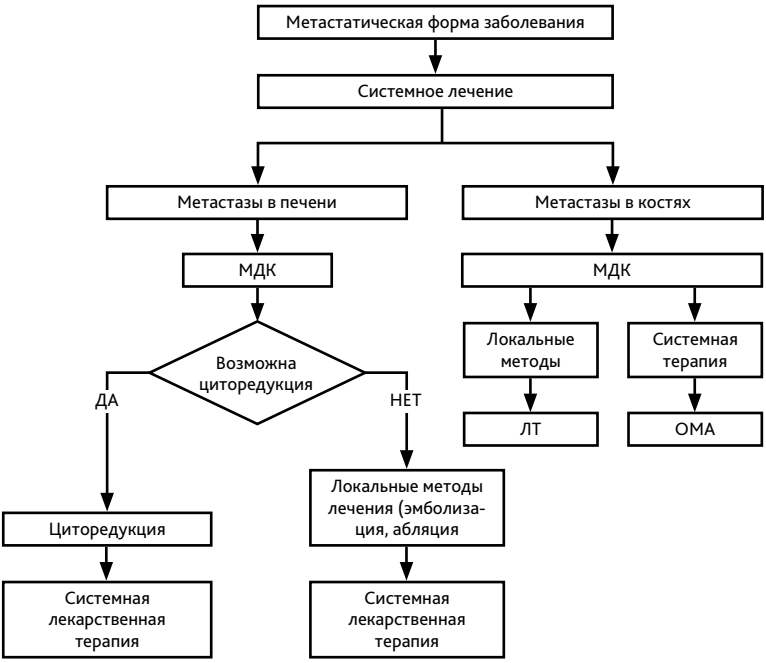


Рисунок 2. Лечение нерезектабельного заболевания

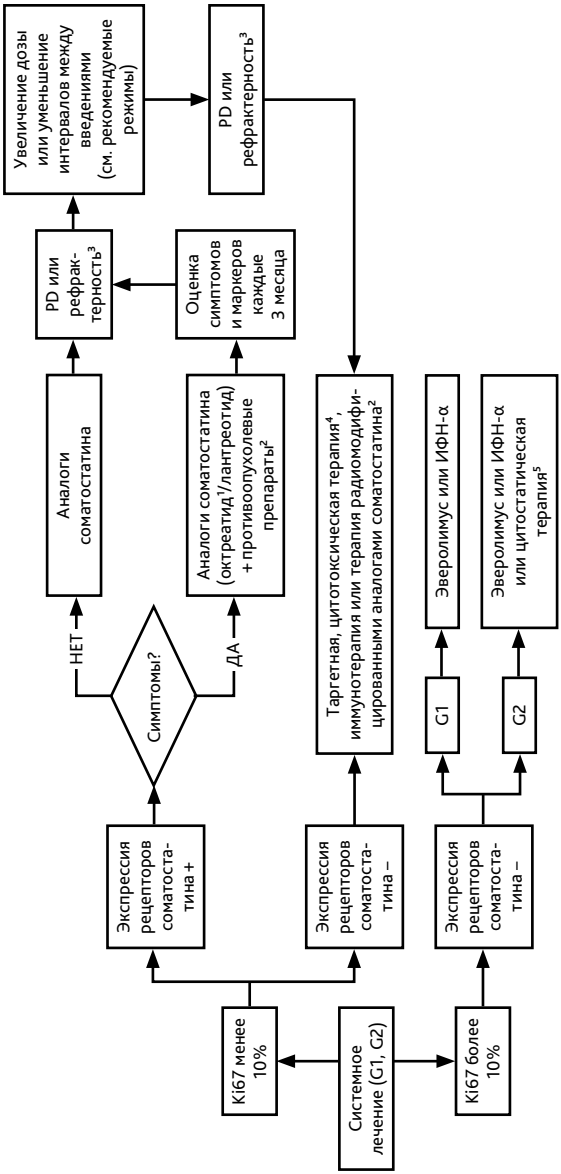


Рисунок 3. Системное лечение

DOI: https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.1-08

Цитирование: Барболина Т.Д., Аллахвердиев А.К., Владимирова Л.Ю. и соавт. Тимические эпителиальные опухоли. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 1.1. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):177–192.

ТИМИЧЕСКИЕ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ

В данном разделе указаны критерии оценки клинической значимости применения дорогостоящей противоопухолевой лекарственной терапии в соответствии со шкалой, разработанной экспертной группой (см. стр. 7). В тексте они обозначены, как магнитуда клинической значимости (МКЗ).

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

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 тимомами. 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. Этиология неизвестна. Клиническая картина неспецифична. Приблизительно от 30 до 50% пациентов с тимомами имеют симптомы миастении гравис.

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. Основными изменениями в стадировании 9-го пересмотра стало разделение T1 с учетом размера первичной опухоли в наибольшем измерении, а медиастинальная плевра удалена из T-дескриптора. Ранее размер опухолевого очага не учитывался. Инвазия в паренхиму легкого и диафрагмальный нерв переквалифицированы в T2 (ранее T3).

Классификация TNM

Таблица 1. Применяется клиническая TNM классификация (9-е издание AJCC, 2024 г.) и послеоперационная классификация Masaoka–Koga

Первичная опухоль[1]	
T1	Опухоль ограничена вилочковой железой, инкапсулирована или выходит за капсулу железы и распространяется на клетчатку средостения или напрямую может вовлекать медиастинальную плевру, но не затрагивает никакие иные структуры средостения. Стратегические структуры для данной стадии: вилочковая железа, клетчатка средостения и плевра.
T1a	≤ 5 см в наибольшем измерении
T1b	> 5 см в наибольшем измерении, независимо от инвазии в плевру
T2	Опухоль врастает в перикард (либо частично, либо на всю толщину), прилежащие отделы легочной паренхимы или диафрагмальный нерв. Стратегические структуры для данной стадии: перикард, легкое, диафрагмальный нерв.
T3	Опухоль вовлекает плечеголовную вену, верхнюю полую вену, грудную клетку или распространяется экстраперикардиально на легочную артерию или вену. Стратегические структуры для данной стадии: плечеголовная вена, верхняя полая вена, грудная стенка, легочные сосуды ворот легкого.
T4	Опухоль вовлекает аорту, сосуды дуги аорты, интраперикардиально легочную артерию, миокард, трахею, пищевод.
Регионарные лимфатические узлы	
N0	Нет метастазов в региональных лимфатических узлах
N1	Наличие метастазов в передних (претимических) лимфатических узлах
N2	Наличие метастазов в глубоких лимфатических узлах грудной клетки и шейных лимфатических узлах
Отдаленные метастазы	
M0	Нет отдаленных метастазов
M1	Есть отдаленные метастазы
M1a	Изолированное поражение плевры или перикарда (прямое прорастание относится к категории T)
M1b	Внутрипаренхиматозные узлы в легком и отдаленные метастазы (печень, кости, головной мозг, отдаленные нерегионарные лимфатические узлы)

[1] *Уровень инвазии для определения категории T должен быть подтвержден микроскопически.*

Таблица 2. Группировка тимом и рака тимуса по стадиям

Стадия	T	N	M
I	T1a, b	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T4	N0	M0
IVA	T любая	N1	M0
	T любая	N0–1	M1a
IV B	T любая	N2	M0–M1a
	T любая	N любая	M1b

Таблица 3. Группировка тимом и рака тимуса по стадиям Masaoka–Koga

Стадия	Критерий	TNM стадия (эквивалент)
I	Микроскопически и макроскопически подтвержденное отсутствие выхода опухоли за капсулу железы, полностью инкапсулированная опухоль	T1aN0M0–I
II	(A) Микроскопическая транскапсулярная инвазия в капсулу или претимическую клетчатку	T1bN0M0–I
	(B) Макроскопическая транскапсулярная инвазия в капсулу или претимическую клетчатку	
III	(A) Микроскопическая инвазия в соседние органы: медиастинальная плевра, перикард, легкое, диафрагмальный нерв без инвазии в крупные сосуды	T2N0M0–II
	(B) Макро- и микроскопическая инвазия в соседние органы: перикард, плевра, легкое, трахея, пищевод, миокард с инвазией в крупные сосуды	T3N0M0–IIIa T4N0M0–IIIb
IV	(A) Плевральная или перикардиальная диссеминация	T любая N0–1 M0–1a–IVa
	(B) 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;
- определение ECOG;

- общий анализ крови (гемоглобин, общее число лейкоцитов, лейкоцитарная формула, тромбоциты);
- биохимический анализ крови (креатинин, мочевина, 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; КТ органов грудной клетки с в/в контрастированием является стандартом уточняющей диагностики при опухолях средостения;
- 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 «тимома тип С» в классификации ВОЗ 2015 г. переименована в собирательную категорию «Рак тимуса». Согласно морфологической классификации ВОЗ, 5-е издание от 2021 г., все тимомы относятся к злокачественным новообразованиям. Гистологическая классификация представлена в табл. 4.

Таблица 4. Морфологическая классификация ВОЗ опухолей вилочковой железы (2021 г.)

Код, подтип	Критерий (обязательный)	Критерий (возможный)
Эпителиальные новообразования		
8581/3 Тимома тип А	Веретеноклеточные или овальные клетки, без атипии или опухолевых лимфоцитов, соответствует медуллярному типу	Эпителиальные клетки CD20+
8582/3 Тимома тип АВ	Смешанный тип, схож с типом А, но отмечаются единичные очаги опухолевых лимфоцитов	Эпителиальные клетки CD20+
8583/3 Тимома тип В1	Медуллярный тип, напоминает нормальный кортикальный слой тимуса с очагами включения клеток медуллярной дифференциации	Тельца Хассала, периваскулярные пространства
8584/3 Тимома тип В2	Кортикальный тип, содержит рассеянные опухолевые эпителиальные клетки с везикулярными включениями в ядре	Медуллярные островки, тельца Хассала, периваскулярные пространства
8585/3 Тимома тип В3	Эпителиальный тип, состоит преимущественно из эпителиальных клеток с умеренно выраженной атипией	Тельца Хассала, периваскулярные пространства
Карциномы тимуса 8586/3 Тимическая карцинома, БДУ	Плоскоклеточные карциномы: • 8070/3 Плоскоклеточный рак, БДУ; • 8123/3 Базалиоидная карцинома; • 8082/3 Лимфоэпителиальная (ранее лимфоэпителимоподобная) карцинома; Карциномы схожие с карциномами слюнных желез: • 8430/3 Мукоэпидермоидная карцинома • 8033/3 Саркоматоидная карцинома; • 8310/3 Светлоклеточная карцинома; • 8980/3 Карциносаркома Аденкарциномы: • 8140/3 Аденокарциома, БДУ; • 8260/3 Папиллярная аденокарцинома low-grade; • 8200/3 Тимическая карцинома с аденоидо-кистозными саркомоподобными признаками; • 8144/3 Аденокарцинома кишечного типа • 8560/3 Железистоплоскоклеточная карцинома Недифференцированные карциномы • 8020/3 Недифференцированная карцинома, БДУ NUT-карциномы • 8023/3 NUT-карцинома	Плеоморфные эпителиальные клетки, актин, кератин

Код, подтип	Критерий (обязательный)	Критерий (возможный)
8580/1 Тимома микронодулярная с лимфоидной стромой	Микронодулярная тимома с лимфоидной стромой	Лимфоидные фолликулы, моноклональные В-клетки и/или плазматические клетки
8580/3 Метапластическая тимома	Бифазная опухоль, состоящая из эпителиальных и веретенообразных клеток; отсутствуют Т-клетки	Плейоморфизм эпителиальных клеток, актин-, кератин- или EMA-позитивные клетки
Нейроэндокринные новообразования		
Нейроэндокринные неоплазии	Нейроэндокринные опухоли (НЭО) • 8240/3 Типичный карциноид • 8249/3 Атипичный карциноид Нейроэндокринные карциномы (НЭК) • 8041/3 Мелкоклеточная карцинома • 8045/3 Комбинированная мелкоклеточная карцинома • 8013/3 Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома	См. соответствующий раздел Клинических рекомендаций Минздрава РФ

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.

Локализованные I–II стадии Masaoka–Koga демонстрируют схожую 5-летнюю общую выживаемость 96,4–95% случаев, при T2–T3 по TNM эти показатели составляют 84,8%–88%. При поражении регионарных л/у — в 78–62,5%, 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 в 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 средостение или тимуса. До начала хирургического лечения пациенты должны быть обследованы на предмет возможных симптомов миастении гравис с их медикаментозным контролем. Цель хирургического лечения — удаление опухолевой массы вместе с вилочковой железой. Может потребоваться резекция близлежащих структур: перикарда, плевры, легкого, диафрагмального нерва, крупных магистральных сосудов. Во время тимэктомии необходима ревизия плевры. Радикальная операция должна включать удаление опухоли с обязательным удалением окружающей клетчатки с лимфатическими узлами. В случае сомнений в отношении R0 необходима маркировка краев резекции хирургическими клипсами для последующей возможной ЛТ.

Минимально инвазивная торакоскопическая операция менее травматична, но не рекомендуется широко в рутинной практике. Однако она может использоваться при I–II стадиях в крупных многопрофильных центрах опытным хирургом (при неинвазивной тимоме). При местнораспространенном опухолевом процессе оптимальным доступом является полная продольная стернотомия, которая может быть дополнена торакотомией. Торакотомный доступ не позволяет выполнить радикальное удаление опухоли, характеризуется высокой частотой местных рецидивов, поэтому не рекомендуется.

Алгоритм диагностики и лечения ранних стадий опухолей вилочковой железы представлен на рис. 1.

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. Адъювантно используют ЛТ, ХТ или их сочетание.

При I инкапсулированной стадии после операции R0 независимо от гистологического типа адъювантное 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 адъювантной 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 адъювантной 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 облучение 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 после 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.

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 RECIST1.1. Неоадъювантная и адъювантная 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 тимомах 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.

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

Назначение	СОД	РОД	Длительность лечения
Резекция R2 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 еансов

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 поддаётся 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 предпочительны режимы с антрациклинами, а для тимической карциномы — с таксанами. 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 тимоме и раке тимуса

Режимы I линии	
Тимома	**Рак тимуса**
CAP Цисплатин 50 мг/м² в/в в 1-й день Доксорубицин 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	TC 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 Доксорубицин 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	

EP
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
Возможна замена цисплатина на карбоплатин AUC5–6

CAP + ПРЕДНИЗОЛОН
Цисплатин 30 мг/м² в/в в 1–3-й день
Доксорубицин 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

VIP
Цисплатин по 20 мг/м² с 1-го по 4-й дни;
Ифосфамид 1200 мг/м² с 1-го по 4-й дни;
Этопозид по 75 мг/м² с 1-го по 4-й дни, каждые 3 нед.
Обязательное добавление препарата уромитексан 240 мг/м² в/в за 15 мин до инфузии ифосфамида
Цикл каждые 21 день максимально до 4 курсов

Режимы II линии и последующих линий

Тимома	**Рак тимуса**
EP 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 этопозида в монорежиме)	TC 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–CAP
Гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни (возможно использование гемцитабина 1000 мг/м² в 1, 8, 15-й дни в монорежиме до прогрессирования)
Капецитабин 1300 мг/м²/сут. (650 мг/м² × 2 раза в день) внутрь в 1–14-й дни
Цикл каждый 21 день максимально до 6 курсов
(возможно использование гемцитабина в монорежиме до прогрессирования)

ПЕМЕТРЕКСЕД
Пеметрексед 500 мг/м² в/в в 1-й день
Цикл каждый 21 день максимально до 6 курсов

ОКТРЕОТИД ± ПРЕДНИЗОЛОН
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.
При непереносимости или противопоказаниях к ХТ, для пациентов с октреоскан-позитивной тимомой и при карциноидном синдроме. Рецепторы к соматостатину определяются методом ИГХ.

VIP
Цисплатин по 20 мг/м² с 1-го по 4-й дни;
Ифосфамид 1200 мг/м² с 1-го по 4-й дни;
Этопозид по 75 мг/м² с 1-го по 4-й дни, каждые 3 нед.
Обязательное добавление препарата уромитексана 240 мг/м² в/в за 15 мин до инфузии ифосфамида
Цикл каждые 21 день максимально до 4 курсов

CODE
Цисплатин 25 мг/м² в/в в 1-й день цикл каждые 7 дней
Винкристин 1 мг/м² в/в в 1-й день, неделя 1, 2, 4, 6 и 8
Доксорубицин 40 мг/м² в/в в 1-й день, неделя 1, 3, 5, 7 и 9
Этопозид 80 мг/м² в/в в 1–3-й дни, неделя 1, 3, 5, 7 и 9
необходима поддержка ГКСФ с 3 по 5 дни цикла

5. ТАРГЕТНАЯ И ИММУНОТЕРАПИЯ

В силу редкости заболевания данные об использовании таргетной терапии крайне ограничены, и в крупных международных базах отсутствуют завершенные II–III фазы рандомизированных исследований по их применению при тимоме и тимической карциноме. Все перечисленные ниже таргетные препараты демонстрируют противоопухолевую активность и могут стабилизировать течение заболевания у отдельных пациентов и повлиять на выживаемость без прогрессирования, однако международные исследования не подтверждают достоверное увеличение общей выживаемости при их применении. При сравнении с историческим контролем (например, с применением химиотерапии) таргетные препараты показывают потенциальное увеличение общей выживаемости, но уровень доказательности остается низким.

Пембролизумаб (II–D) эффективен во II линии при карциноме с частотой объективных эффектов от 22,5% до 28,6%, контролем роста опухоли до 75%, мОВ 24,9 мес. Высок риск аутоиммунных осложнений (15%). Аутоиммунный миокардит 3–4 ст. (5–9% случаев). При тимомах пембролизумаб не рекомендуется.

Исследование PECATI фазы-II показало перспективные результаты комбинирования пембролизумаба с ленватинибом после неэффективной стандартной химиотерапии при тимоме B3 и тимической карциноме. Так, при наблюдении 10,6 мес. (95%ДИ, 1,6–25,5) мВБП при монотерапии пембролизумабом 6,1 мес. была увеличена до 14,9 мес. (95% ДИ, 10,6-не достигнута) при добавлении ленватиниба. Медиана ОВ 20 мес. против 45,6 мес. в пользу комбинации иммунотерапии с антиангиогенным препаратом (II–D). 1-летняя ОВ — 85% (95%ДИ, 67–94), частота объективных ответов 23,3% при медиане длительности ответа 8,2 мес. (95% ДИ, 6,1 мес. — не достигнут). Профиль токсичности требует пристального внимания. НЯ 3 степени отмечены в 46,5% случаев. В 16,3% случаев возникает пульмонит, миокардит/энцефалит и цитолиз при применении пембролизумаба, а также диарея, гипертония и ладонно-подошвенный синдром при применении ленватиниба. Редукция ленватиниба потребовалась у 44% пациентов в исследовании. Экспрессия PD-L1 не является прогностическим маркером при выборе данного режима. Пациенты без метастатического поражения печени получают большую пользу от комбинации препаратов: мВБП 23,9 месяцев [95% ДИ 11,1–23,9] против 10,9 месяцев [95% ДИ 2,8–14,9] соответственно; (HR 0,3 [95% ДИ 0,1–0,8]; p = 0,0151).

Ленватиниб в монорежиме (REMORA, фаза II, II–D) назначается только при прогрессирующем раке тимуса после как минимум одной линии платиносодержащей химиотерапии. ЧОО — 38%, КРО — 95%, мВБП — 9,3 мес. (95% ДИ, 7,7–13,9), мОВ 28,3 мес. (95% ДИ, 17,1–34,0), 3-летняя ОВ — 35,7%. Отмечен дозозависимый эффект особенно в первые 8 нед. лечения: ЧОО 75% без редукции доз против 29,4% в группе с редукцией (p = 0,0379). Медиана ОВ 38,5 мес. против 17,3 мес. соответственно (p = 0.0406).

Сунитиниб (II–D) назначается независимо от c-KIT мутации во II линии терапии рака тимуса и не показан при тимоме. ЧОО достигается в 21,7–32%, мОВ 15,5–27,8 мес.

Эверолимус (класс II, уровень D) может использоваться как при рефрактерной тимоме, так и при раке тимуса с частотой объективных эффектов 11% и контролем роста опухоли в 88% случаев.

Режимы иммунной и таргетной терапии II и последующих линий представлены в табл. 7.

Таблица 7. Режимы таргетной и иммунотерапии при тимоме и раке тимуса

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 непере- носимой токсичности
	Ленватиниб (если ранее не применялся сунитиниб) 24 мг внутрь ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности.
	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.
	Пембролизумаб + **ленватиниб** (если ранее не применялся сунитиниб) **пембролизумаб** 200 мг в/в в 1-й день каждые 21 день **ленватиниб** 20 мг внутрь ежедневно Максимально до 2-х лет (35 курсов), до прогрессирования или непере- носимой токсичности

6. ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика заболевания отсутствует.

7. ДИСПАНСЕРНОЕ 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. У пациентов с высоким риском рецидива перерыв между обследованиями может быть сокращено 3 мес. 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.

Нет данных о влиянии пищевого поведения на риск заболеть опухолями средостения или риск рецидива или прогрессирования этого заболевания у лиц с уже установленным диагнозом. В связи с этим не требуются какие-либо изменения в привычном рационе пациентов, если только они не продиктованы необходимостью коррекции коморбидных состояний или купирования или профилактики осложнений проводимого лечения (хирургического, лекарственного или лучевого).

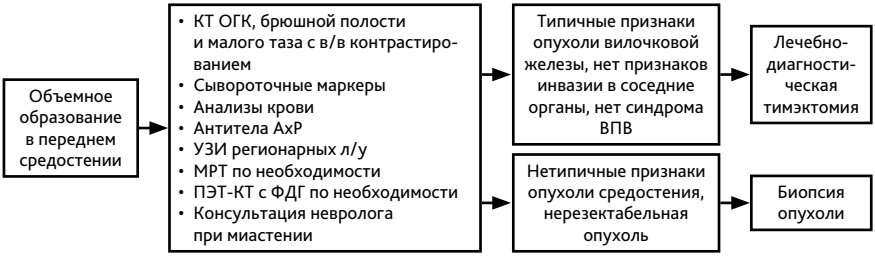


Рисунок 1. Алгоритм первичной диагностики при подозрении на опухоль вилочковой железы

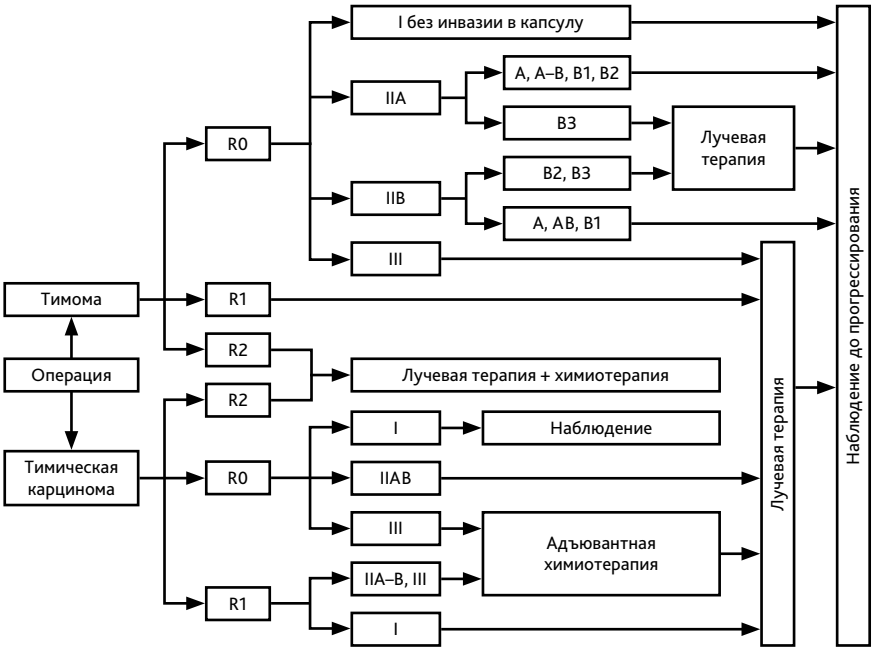


Рисунок 2. Алгоритм лечения резектабельной опухоли (стадия соответствует классификации Masaoka – Koga)

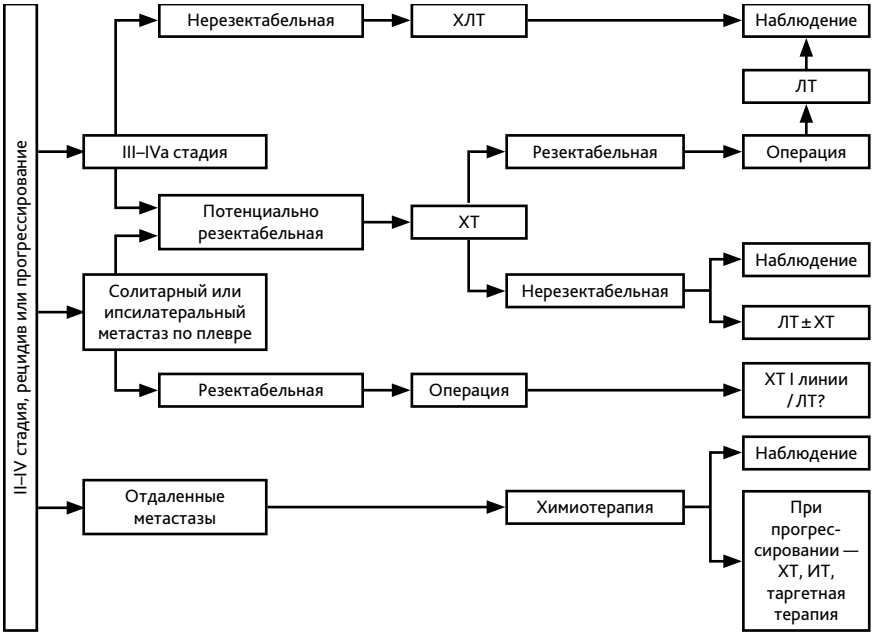


Рисунок 3. Алгоритм лечения нерезектабельной опухоли

DOI: https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.1-09

Цитирование: Болотина Л.В., Владимирова Л.Ю., Деньгина Н.В. и соавт. Опухоли головы и шеи. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 1.1. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):193–219.

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

В данном разделе указаны критерии оценки клинической значимости применения дорогостоящей противоопухолевой лекарственной терапии в соответствии со шкалой, разработанной экспертной группой(см. стр. 7). В тексте они обозначены, как магнитуда клинической значимости (МКЗ).

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

Ключевые слова: опухоли головы и шеи, плоскоклеточный рак, рак носоглотки, рак щитовидной железы, злокачественные новообразования слюнных желез, лекарственная терапия, 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 типа и вирусом Эпштейна–Барр 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.).

Градация категории T 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);
- Rg-графия/КТ органов грудной клетки.

Исследования по показаниям

- КТ органов грудной клетки с контрастированием при выявлении злокачественных опухолей слюнных желез;
- ^{18}ФДГ-ПЭТ-КТ для распространенного плоскоклеточного рака; для диссеминированного рака слюнных желез, для анапластического рака щитовидной железы, радиойодрефрактерного дифференцированного рака щитовидной железы;
- биопсия первичной опухоли и тонкоигольная аспирационная биопсия измененных лимфатических узлов;
- гистологическое исследование (90% опухолей представляют собой плоскоклеточный рак за исключением злокачественных новообразований слюнных желез и щитовидной железы);
- цитологическое исследование материала аспирационной биопсии;
- определение белка p16 методом ИГХ или ДНК (РНК) ВПЧ 16 типа методом ПЦР или ISH при раке полости рта, ротоглотки и гортаноглотки;
- определение количества копий ДНК вируса Эпштейна–Барр в плазме при раке носоглотки;
- определение уровня экспрессии PD-L1 (TPS, CPS) в образце опухолевой ткани при плоскоклеточном раке;
- 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 определение транслокаций NTRK (gene fusion);
- при железистом раке у больных с метастатическим процессом или обширным нерезектабельным местным рецидивом — определение экспрессии рецепторов андрогенов;
- при железистом раке у больных с метастатическим процессом или обширным нерезектабельным местным рецидивом при возможности выявление наличие/отсутствия признаков микросателлитной нестабильности (MSI);
- при дифференцированном и медуллярном раке щитовидной железы с отдаленными метастазами — определение RET-мутаций (герминальная или соматическая мутация для медуллярного рака и RET fusion для дифференцированного рака);
- при анапластическом раке щитовидной железы — определение BRAF-мутации.

Оценка эффективности терапии

Для всех больных, получающих лечение при наличии опухолевых очагов, необходима регулярная оценка эффективности терапии не реже 1 раза в 3 мес. Предпочтительным является использование критериев RECIST 1.1 или их модификации для иммунотерапии (iRECIST) для оценки эффективности проводимого лечения и определения тактики ведения пациента.

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, часто относят некоторые опухоли, имеющие на момент диагностики обширную местную распространенность T4b (M0), нерезектабельный массив пораженных лимфоузлов, обычно N3, отдаленные метастазы (M1), рецидивный/продолженный рост опухоли после ранее проведенного лечения. Для некоторых клинических ситуаций при впервые установленном местно-распространенном, но нерезектабельном процессе лечебной целью может являться излечение. Для рецидивных опухолей радикальное лечение может быть основной целью в случае возможности хирургического или лучевого лечения, а для пациентов, которым не могут быть предложены локальные методы, целью является паллиативная помощь, за исключением случаев, когда после лекарственной терапии достигается выраженный ответ, позволяющий на следующем этапе применить локальные методы. 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 ECOG > 2 баллов. Методы локального лечения (операция, ЛТ, различные аблативные методики) могут быть рассмотрены в индивидуальном порядке при наличии отдаленных 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 (околоносовые пазухи, губа, слизистая оболочка полости рта (щека, дно полости рта, подвижная часть языка, альвеолярный отросток верхней и альвеолярная часть нижней челюсти, ретромолярное пространство, твердое небо) предпочтительно начать лечение с радикального хирургического вмешательства, включающего удаление 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 6–8 нед. после операции. Рекомендуемые дозы адъювантной ЛТ: 66 Гр на зоны высокого риска (в том числе, позитивный край резекции), возможные зоны субклинического распространения — 54–60 Гр, зоны низкого риска — 46–50 Гр. 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. Назначение ХЛТ обсуждается индивидуально при наличии 2 факторов риска, с учетом возраста и состояния пациента. 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 одновременной 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 одновременной ХЛТ. В случае невозможности проведения индукционной ХТ лечение должно быть начато с одновременной ХЛТ.

При опухолевых процессах гортани и гортаноглотки в случае сохранения функции органа целесообразно начать лечение с лучевой/химиолучевой терапии. Через три месяца после завершения радикального химиолучевого лечения рекомендовано выполнение ^{18}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.

Неоадъювантная (индукционная) ХТ в объеме 3 курсов (с последующей лучевой, одновременной 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 с хорошим функциональным статусом при отсутствии стеноза гортани (МКЗ 0-В). Основной целью применения индукционной химиотерапии в таких случаях является оценка чувствительности опухоли к предстоящему химиолучевому лечению и снижение риска отдаленного метастазирования. При стабилизации или прогрессировании опухолевого процесса рекомендуется выполнение радикального хирургического вмешательства с последующим лучевым или химиолучевым лечением. 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.

При неплоскоклеточных редких морфологических формах ЗНО, например, низкодифференцированных нейроэндокринных опухолях, в случае местно-распространенного процесса с сомнительной возможностью выполнения на 1 этапе операции R0 может быть рассмотрен вопрос о проведении неоадъювантной химиотерапии (НАХТ)[1]. В силу редкости патологии проведение масштабных РКИ затруднено. В серии клинических наблюдений было показано, что проведение 2 курсов НАХТ по схеме EP (этопозид + цисплатин) позволило добиться ЧОО 80% и выполнения хирургического лечения у 48% пациентов.

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]) (МКЗ 0-В)	Доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день + цисплатин 75 мг/м² в/в в 1-й день + 5-фторурацил 1000 мг/м²/сут. в/в 96-часовая инфузия в 1–4-й дни, каждые 3 нед., 3 цикла
PCF	Паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день + цисплатин 100 мг/м² в/в в 2-й день + 5-фторурацил 500 мг/м²/сут. в/в 96-часовая инфузия в 2–6-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 (МКЗ I-А). Рекомендуемые дозы на первичный очаг в дозе 68–72 Гр (по 2 Гр за фракцию) и клинически определяемые регионарные метастазы в дозе 60–64 Гр (2 Гр за фракцию) ежедневно в течение 6–7 нед; на локорегионарные зоны, включая регионарные ЛУ (зона низкого риска) в дозе 50–54 Гр (2 Гр за фракцию) с целью повышения показателей выживаемости. Модификация режима с введением цисплатина в дозе 40 мг/м² еженедельно (в сочетании с ЛТ) позволяет снизить токсич-

[1] *Термин «индукционная химиотерапия» относится к лекарственной терапии, проводимой перед лучевой или ХЛТ. В случае выполнения после химиотерапии операции используется термин «неоадъювантная химиотерапия».*

ность, но при этом ухудшает общую продолжительность жизни (данная схема введения цисплатина рекомендована к использованию только при раке носоглотки). Применение карбоплатина AUC1,5 еженедельно в процессе ЛТ рекомендуется только при противопоказаниях к лечению цисплатином или после индукционной ХТ по схеме DCF (МКЗ I-B). 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 (МКЗ I-B). 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. При наличии остаточной опухоли показано проведение хирургического вмешательства на первичном очаге и/или зонах регионарного метастазирования.

Таблица 2. Рекомендуемый режим одновременной химиолучевой терапии плоскоклеточного рака головы и шеи (кроме рака носоглотки)

Вид воздействия	Режим	Примечание
Химиотерапия (МКЗ I-A)	Цисплатин 100 мг/м² в/в в 1, 22 и 43-й дни лучевой терапии	
	Карбоплатин AUC1,5 внутривенно еженедельно, до 7 введений	После индукционной ХТ
(МКЗ I-B)	Цисплатин 40 мг/м² в/в внутривенно еженедельно	После индукционной ХТ
(МКЗ I-B)	Цетуксимаб 400 мг/м² внутривенно (инфузия в течение 2 часов) за неделю до начала лучевой терапии, далее цетуксимаб 250 мг/м² внутривенно (инфузия в течение 1 часа) еженедельно при проведении лучевой терапии	Только для пациентов, которым невозможно проводить лечение цисплатином
	Доцетаксел 15 мг/м² внутривенно еженедельно при проведении лучевой терапии	Полько для пациентов, которым невозможно проводить лечение цисплатином
Лучевая терапия	РОД 2,0 Гр, СОД 68–72 Гр — на видимый объём опухоли, 60–64 Гр — на зоны высокого риска, 54 Гр — на зоны низкого риска	

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.

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. 3. Для пациентов, ранее не получавших или завершивших не менее 6 месяцев назад лечение препаратами платины, платино-содержащие режимы являются предпочтительными. При невозможности назначения цисплатина возможна его замена на карбоплатин. В 1 линии терапии могут использоваться режимы с включением иммунного препарата пембролизумаб. Согласно инструкции по медицинскому применению данного агента как монотерапия пембролизумабом, так и комбинированный режим в сочетании с цитостатиками может назначаться только при наличии экспрессии PD-L1 (CPS ≥ 1). Следует отметить, что наибольший выигрыш от монотерапии пембролизумабом наблюдается у больных с высокой экспрессией PD-L1 (CPS ≥ 20, МКЗ I-A1). В популяции больных с CPS ≥ 1 выигрыш в медиане ОВ составил 1,9 месяца (МКЗ I-D1). В случае комбинации пембролизумаба с ХТ достоверное преимущество в отношении ОВ наблюдалось и в популяции CPS ≥ 1 (МКЗ I-A). Наиболее высокий показатель ЧОО для монотерапии пембролизумабом наблюдался у пациентов с CPS ≥ 20 и составил 38%. Также было отмечено, что у пациентов, ответивших на лечение, медианная продолжительность ответа достигла 22,6 месяцев. Напротив, комбинация пембролизумаб + химиотерапия дает более высокие показатели ЧОО (45% для CPS ≥ 20; 23% для CPS ≥ 1), но более короткую его продолжительность, аналогичную режиму EXTREME (6,7 мес. и 4,2 мес.). При наличии у больного большого объема опухолевой массы с наличием выраженных симптомов заболевания (например, нарушения питания, болевого синдрома, дисфагии и т. д.) даже в случае CPS ≥ 20 может быть использована комбинация ХТ + пембролизумаб с целью достижения объективного ответа в максимально короткие сроки. В 2023 году были представлены результаты многоцентрового исследования IV фазы, которые продемонстрировали возможность использования пембролизумаба в комбинации с паклитакселом и карбоплатином в 1 линии терапии нерезектабельного/метастатического ПРГШ. При уровне CPS < 1 или при неопределенном уровне CPS предпочтительным остается использование комбинаций с цетуксимабом PF + Cet/DC + Cet/TC + Cet (МКЗ I-C) (табл. 3).

В отдельных клинических ситуациях, когда имеется обширное распространение первичной опухоли (T4b) или метастатических лимфоузлов (N3) с высоким риском развития кровотечения, при наличии технической возможности может быть рассмотрен вопрос

о регионарном внутриартериальном введении цисплатина в сосуд, питающий опухоль, и введением остальных лекарственных препаратов, входящих в схему (таксаны, фторурацил, цетуксимаб, пембролизумаб), стандартным внутривенным способом.

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 иммунотерапии. Пембролизумаб при прогрессировании на терапии платиновыми производными согласно инструкции по применению может назначаться во второй линии лечения при экспрессии PD-L1 TPS ≥ 50%. В популяции TPS ≥ 50% преимущество от ИТ пембролизумабом было максимальным (МКЗ I-A1). Однако подгруппа больных с CPS ≥ 1 также выигрывала от применения пембролизумаба в сравнении с монотерапией доцетакселом, метотрексатом или цетуксимабом (HR 0,74 (0,58–093), p = 0,015) (МКЗ I-D1). При CPS < 1 различий между препаратами отмечено не было, в связи с чем пембролизумаб может рассматриваться как один из возможных, но не приоритетных режимов 2 + линий терапии в том числе у больных с негативным или неизвестным статусом CPS. Использование ниволумаба во 2 линии лечения по регистрационным показаниям не имеет ограничений в зависимости от уровня экспрессии лиганда (МКЗ I-C1), но выявлен достоверный выигрыш в общей выживаемости у больных с экспрессией PD-L1 ≥ 1% (МКЗ I-A1). В подгруппе TPS < 1% абсолютное различие в медиане ОВ составило 1 месяц (МКЗ I-D1). Предшествующая терапия цетуксимабом не снижает эффективность ниволумаба и пембролизумаба, также эффективность иммунотерапии не зависит от статуса ВПЧ и может назначаться как при p16-негативных, так и p-16-позитивных ПРГШ. Для назначения режимов с цетуксимабом определения дополнительных характеристик опухолевых клеток не требуется. Среди других противоопухолевых препаратов могут быть использованы любые, не применявшиеся ранее агенты. Некоторое преимущество более выражено в отношении частоты объективного ответа при применении препаратов таксанового ряда (если не использовались в 1 линии терапии). 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. Для небольшой группы пациентов при наличии абсолютных противопоказаний к назначению цитостатиков или исчерпании резервов химиотерапии врачебной комиссией может быть рассмотрена возможность назначения комбинации иммунных препаратов с цетуксимабом. Согласно результатам исследования 2 фазы комбинация пембролизумаб + цетуксимаб у предлеченных платиной больных (или не подлежащих назначению платины) обеспечила к 6 месяцам ЧОО 45% (все частичные ответы). Дополнительно у 15% была отмечена стабилизация заболевания. Медиана длительности ответа составила 13,1 мес., мВБП 6,5 мес., мОВ — 18,4 мес. Комбинация ниволумаб + цетуксимаб в 1 линии сопровождалась достижением мОВ 20,2 месяца с 1-летней ОВ 66%. У предлеченных больных мОВ составила 11,4 мес., а 1-летняя ОВ 50%.

ЧОО в общей группе достигла 37% (46% у пациентов с p16-отрицательным ПРГШ). Возможные режимы лекарственной терапии распространенного ПРГШ представлены в табл. 3.

Рекомендуемый алгоритм лечения нерезектабельного плоскоклеточного рака (кроме рака носоглотки) представлен на рис. 6.

Таблица 3. Рекомендуемые режимы лекарственной терапии плоскоклеточного рака головы и шеи

Название режима	Схема проведения
PF + Cet (МКЗ I-B)	Цисплатин 75–100 мг/м² в/в в 1-й день + 5-фторурацил 1000 мг/м²/сут. в/в 96-часовая инфузия в 1–4-й дни, каждые 3 нед. + цетуксимаб 400 мг/м² (нагрузочная доза), далее — 250 мг/м² в/в еженедельно. После 6 циклов ХТ завершается, и в случае отсутствия прогрессирования рекомендовано продолжить поддерживающую терапию цетуксимабом 250 мг/м² в/в еженедельно или цетуксимаб 500 мг/м² в/в 1 раз в 2 недели до прогрессирования или непереносимой токсичности
DC + Cet[1] (МКЗ I-B)	Доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день + цисплатин 75 мг/м² в/в в 1-й день, каждые 3 нед. + цетуксимаб 400 мг/м² (нагрузочная доза) в/в, далее — 250 мг/м² в/в еженедельно. После 4 циклов ХТ завершается, и в случае отсутствия прогрессирования рекомендовано продолжить поддерживающую терапию цетуксимабом 500 мг/м² в/в 1 раз в 2 недели до прогрессирования или непереносимой токсичности
Цисплатин + Cet (МКЗ III-A)	Цисплатин 75–100 мг/м² 1 раз в 3 недели (не более 6–8 введений) + цетуксимаб 400 мг/м² (нагрузочная доза) в/в в 1 день, далее — 250 мг/м² в/в еженедельно или цетуксимаб 500 мг/м² в/в 1 раз в 2 недели до прогрессирования или непереносимой токсичности
Pacli + Carbo + Cet (МКЗ I-B)	**Паклитаксел** 100 мг/м² в/в + карбоплатин AUC2,5 в/в в 1-й и 8-й дни + цетуксимаб 400 мг/м² в/в в 1-й день 1-го цикла (нагрузочная доза), далее — 250 мг/м² в/в еженедельно. Длительность цикла 21 день. После завершения 6 циклов ХТ в случае отсутствия прогрессирования рекомендовано продолжить поддерживающую терапию цетуксимабом 250 мг/м² в/в еженедельно или цетуксимаб 500 мг/м² в/в 1 раз в 2 недели до прогрессирования или непереносимой токсичности
Pacli + Carbo + Cet[2] (МКЗ I-B)	**Паклитаксел** 80 мг/м² в/в еженедельно + карбоплатин AUC2,0 в/в еженедельно + цетуксимаб 400 мг/м² в/в в 1-й день 1-го цикла, далее — 250 мг/м² в/в еженедельно. После завершения ХТ в случае отсутствия прогрессирования рекомендовано продолжить поддерживающую терапию цетуксимабом 250 мг/м² в/в еженедельно или цетуксимаб 500 мг/м² в/в 1 раз в 2 недели до прогрессирования или непереносимой токсичности. Количество введений цитостатиков определяется индивидуально
PF[3] (МКЗ III-A)	Цисплатин 75–100 мг/м² в/в в 1-й день + 5-фторурацил 1000 мг/м²/сут. в/в 96-часовая инфузия в 1–4-й дни, каждые 3 нед.
	Карбоплатин AUC- 5 в/в в 1-й день + 5-фторурацил 1000 мг/м² в/в 96-часовая инфузия в 1–4-й дни, каждые 3 нед. Общее число циклов 6, при отсутствии токсичности и нарастающей положительной динамике число циклов может быть увеличено до 8.
Pacli + Carbo[3] (МКЗ III-A)	**Паклитаксел** 175 мг/м² 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 число циклов может быть увеличено до 8.
	Паклитаксел 60–80 мг/м² в/в еженедельно + карбоплатин AUC2 в/в еженедельно до прогрессирования или неприемлемой токсичности, но не более 18 недель.

Название режима	Схема проведения
DC[3] (МКЗ III-A)	Доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день + цисплатин 75 мг/м² в/в в 1-й день, каждые 3 нед. Общее число циклов 6, при отсутствии токсичности и нарастающей положительной динамике число циклов может быть увеличено до 8.
Ниволумаб[4] (МКЗ I-C[1])	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. до прогрессирования или неприемлемой токсичности, но не более 2 лет
Пембролизумаб[5] (МКЗ I-D1)	Пембролизумаб 200 мг в/в 1 раз в 3 нед. или 400 мг 1 раз в 6 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности, но не более 2 лет
PF + пембролизумаб[6] (МКЗ I-D)	Пембролизумаб 200 мг в 1-й день + карбоплатин AUC5 или цисплатин 100 мг/м² в 1-й день + 5-ФУ 1000 мг/м² 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
Pacli + Carbo + пембролизумаб[7] (МКЗ I-D)	Пембролизумаб 200 мг в 1-й день + карбоплатин AUC5 в 1-й день + **паклитаксел** 175 мг/м² в 1-й день или **паклитаксел** 60–100 мг/м² в 1, 8 дни (21-дневного цикла), 6 циклов, далее пембролизумаб 200 мг 1 раз в 3 недели или 400 мг 1 раз в 6 нед. Общее число циклов 6, при отсутствии токсичности и нарастающей положительной динамике число циклов может быть увеличено до 8 и далее продолжить пембролизумаб, но не более 2 лет
	Пембролизумаб 200 мг в 1-й день + доцетаксел 75 мг/м² в 1-й день + цисплатин 75 мг/м² в 1-й день, каждые 3 нед. Общее число циклов 6, при отсутствии токсичности и нарастающей положительной динамике число циклов может быть увеличено до 8 и далее продолжить пембролизумаб максимум до 35 введений
Цетуксимаб + пембролизумаб или ниволумаб[8] (МКЗ III-B)	Пембролизумаб 200 мг в/в 1 раз в 3 недели + цетуксимаб 400 мг/м² в/в (2-часовая инфузия) в 1-й день 1-го цикла, далее — 250 мг/м² в/в еженедельно до прогрессирования или непереносимой токсичности. Ниволумаб 240 мг в/в 1 раз в 2 недели + цетуксимаб 500 мг/м² в/в 1 раз в 2 недели
Монотерапия для пациентов в общем состоянии ECOG > 2 баллов	
	Цисплатин 60–70 мг/м² в/в 1 раз в 3 нед. Количество введений определяется индивидуально, но целесообразность длительности более 6–8 введений представляется сомнительной (МКЗ III-B)
	Карбоплатин AUC5–6 в/в 1 раз в 3 нед. или карбоплатин AUC2 еженедельно. Количество введений определяется индивидуально (МКЗ III-B)
	Паклитаксел 175 мг/м² 1 раз в 3 нед. или **паклитаксел** 80 мг/м² еженедельно. Количество введений определяется индивидуально (МКЗ III-B)
	Доцетаксел 70–75 мг/м² 1 раз в 3 нед. Количество введений определяется индивидуально (МКЗ III-B)
	Капецитабин 2000 мг/м² 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 (МКЗ III-B)
	Метотрексат 40 мг/м² в/в еженедельно. Количество введений определяется индивидуально[8] (МКЗ III-B)

Название режима	Схема проведения
	Цетуксимаб 400 мг/м² в 1-й день 1-го курса, далее — 250 мг/м² еженедельно или цетуксимаб 500 мг/м² в/в 1 раз в 2 недели до прогрессирования или непереносимой токсичности (без нагрузочной дозы) (МКЗ III-B)

[1] Требует профилактического введения КСФ. При развитии лейкопении рекомендуется введение филграстима 300 мкг п/к ежедневно до восстановления уровня нейтрофилов выше 1×10⁹/л (в среднем, 7 дней) или эппегфилграстимом 7,5 мг п/к однократно, через 24–48 ч. после введения цитостатиков.

[2] Для пациентов в общем состоянии по ECOG 2 балла.

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

[4] Во 2 и последующих линиях терапии при платино-резистентных опухолях. Может назначаться независимо от уровня экспрессии PD-L1.

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

[6] В качестве 1 линии при экспрессии PD-L1 (CPS ≥ 1).

[7] Режим не зарегистрирован в РФ, может назначаться по решению врачебной комиссии в качестве 1 линии при экспрессии PD-L1 (CPS ≥ 1).

[8] Режим соответствует клиническим исследованиям, при плохой переносимости дозу следует редуцировать.

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

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 боль-

шой агрессивностью железистых раков, ХТ, несмотря на невысокую эффективность, часто применяется как один из этапов лечения нерезектабельных опухолей (табл. 4).

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 вопрос о назначении трастузумаба в сочетании с таксан-содержащей ХТ, трастузумаба эмтанзина, комбинации трастузумаба с пертузумабом. Во 2 и последующих линиях при гиперэкспрессии HER2 (3 +) может быть назначен трастузумаб дерукстекан (МКЗ III-A).

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, МКЗ III-A).

У пациентов с наличием мутаций в генах NTRK и наличием отдаленных метастазов отмечен высокий объективный ответ (75–100%) на терапию ингибиторами тирозинкиназ (энтректиниб (МКЗ III-A1). При отсутствии мишеней для таргетной терапии и исчерпании эффективности цитостатиков может быть рассмотрен по решению врачебной комиссии вопрос о назначении ТКИ сорафениба или акситиниба. В связи с недостаточностью лечебных опций может быть рассмотрено назначение ленватиниба (МКЗ III-C) при нерезектабельном рецидиве или метастатическом аденокистозном раке. В случае отсутствия наиболее частых молекулярно-генетических нарушений, указанных выше, при наличии возможности рекомендуется проведение полногеномного секвенирования для поиска более редких мутаций с целью агностического назначения лекарственных средств (мутации RET, MSI/dMMR, TMB и др.). Назначение пембролизумаба при MSI/dMMR в мультикогортном исследовании KN158 у пациентов, ранее получавших лечение, привело к достижению объективного ответа у 34,3% (МКЗ III-A1).

Рекомендуемый алгоритм лечения неметастатического рака слюнных желез представлен на рис. 5, нерезектабельного рецидива/метастатического рака слюнных желез — на рис. 8.

Таблица 4. Рекомендуемые режимы терапии железистого рака головы и шеи

Доксорубицин[1] (МКЗ III-A) 60 мг/м² в 1-й день + цисплатин 40 мг/м² в 1-й день, каждые 3 нед. Общее число циклов 6–8
Доксорубицин[1] (МКЗ III-A) 30 мг/м² в 1-й и 8-й дни + цисплатин 50 мг/м² в 1-й и 8-й дни, каждые 3 нед. Общее число циклов 6–8
Паклитаксел 175 мг/м² в 1-й день + карбоплатин AUC5–6 в 1-й день, каждые 3 нед. Общее число циклов 6–8 (МКЗ III-A)
Паклитаксел 60–80 мг/м² еженедельно + карбоплатин AUC2 еженедельно до прогрессирования или неприемлемой токсичности, в среднем до 18 недель (МКЗ III-A)
Цисплатин 50 мг/м² + доксорубицин 50 мг/м² + циклофосфамид 500 мг/м² в 1-й день каждые 3 нед. Общее число циклов 6–8 (МКЗ III-A)

Цисплатин 80 мг/м² + **винорелбин** 25 мг/м² в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед.[2]. Общее число циклов 6–8
Гемцитабин 1000 мг/м² в 1-й и 8-й дни + цисплатин 70 мг/м² во 2-й день, каждые 3 нед. Общее число циклов 6–8 (МКЗ III-A)
Пембролизумаб 200 мг 1 раз в 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности, но не более 2 лет 3 (МКЗ III-A)
Ларотректиниб[4] 100 мг внутрь 2 раза в день до прогрессирования или непереносимой токсичности (МКЗ III-A1)
Энтректиниб[4] 600 мг 1 раз в сутки внутрь до прогрессирования или непереносимой токсичности[4] (МКЗ III-A)
Трастузумаб[5] 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно или 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день каждые 3 нед. в сочетании с одним из следующих режимов химиотерапии: • паклитаксел 80 мг/м² в/в в 1, 8, 15-й дни каждые 4 нед. + карбоплатин AUC2 в/в в 1, 8, 15-й дни каждые 4 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности; • паклитаксел 80 мг/м² в/в еженедельно до прогрессирования или неприемлемой токсичности; • паклитаксел 90 мг/м² в/в в 1, 8, 15-й дни каждые 4 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности; • доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности; (МКЗ III-A)
Трастузумаб эмтанзин[5] 3,6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности (МКЗ III-A)
Трастузумаб + пертузумаб[5]: 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. (МКЗ III-A)
Трастузумаб дерукстекан[6] 5,4 мг/кг в/в каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности (МКЗ III-A)
Селперкатиниб[7] при массе тела 50 кг и более: 160 мг два раза в день, при массе тела менее 50 кг: 120 мг два раза в день (МКЗ III-A1)

[1] *Кумулятивная доза доксорубицина не должна превышать 550 мг/м²; возможна замена доксорубицина на эпирубицин в соотношении 1:1,5. Кумулятивная доза эпирубицина не должна превышать 1000 мг/м².*

[2] *Данный режим может быть назначен при ацинарных аденокарциномах головы и шеи.*

[3] *При опухолях с MSI/dMMR.*

[4] *При наличии перестройки NTRK генов.*

[5] *При гиперэкспрессии HER2.*

[6] *При гиперэкспрессии HER2, начиная со 2 линии терапии.*

[7] *При выявлении транслокаций RET, начиная со 2 линии терапии.*

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. Для пациентов РН стадии III–IVA (кроме T3N0) (AJCC 8th) рекомендуется начало лечения с индукционной химиотерапии с последующей ХЛТ с еженедельным введением цисплатина

или карбоплатина (в случае невозможности использования цисплатина) (табл. 5). При опухолях, соответствующих T1N1–3, T2–4 N любая, начало лечения возможно с проведения ХЛТ с последующей адъювантной ХТ с включением цисплатина (2–3 цикла PF, GemCis). В 2019 г. опубликованы результаты международного рандомизированного исследования, продемонстрировавшие преимущество индукционной ХТ (в режиме DCF/TPF (МКЗ I-A), PF, эпирубицин + паклитаксел + цисплатин) у больных раком носоглотки T3–4N + в отношении 3-летней безрецидивной и общей выживаемости. В 2023 году представлены данные о более высокой эффективности в адъювантном режиме схемы гемцитабин + цисплатин в сравнении со схемой 5-фторурацил + цисплатин после ХЛТ с радиомодификацией цисплатином 100 мг/м² в 1, 22, 43-й дни у пациентов раком носоглотки N2–N3 в отношении выживаемости без прогрессирования. Однако отмечена более высокая частота развития лейкопении и нейтропении при равной частоте мукозитов.

Таблица 5. Рекомендуемый режим одновременной химиолучевой терапии рака носоглотки

Вид воздействия	Режим
Химиотерапия	Цисплатин 100 мг/м² в/в в 1, 22 и 43-й дни
	Цисплатин 40 мг/м² 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 объём 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 ХТ 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 (МКЗ I-A). В другом исследовании изучен другой режим назначения адъювантной ХТ капецитабином после ХЛТ, который также продемонстрировал преимущество в сравнении с ХЛТ в отношении 3-летней и 5-летней БРВ (МКЗ II-C) (таблица 6).

Рекомендуемый алгоритм лечения неметастатического рака носоглотки представлен на рис. 4.

При метастатическом раке носоглотки или обширном распространении, в том числе при наличии интракраниального роста, не позволяющего применить ЛТ, используется лекарственная терапия (табл. 6). Комбинация камрелизумаб + гемцитабин + цисплатин рассматривается как наиболее предпочтительная схема 1 линии терапии в связи с тем, что по результатам РКИ 3 фазы CAPTAIN-1st было продемонстрировано достоверное увеличение ЧОО, медианы ВБП и длительности ответа при добавлении камрелизумаба к режиму GemCis (МКЗ II-A). Зарубежные рекомендации предусматривают возможность

добавления к схеме GemCis любого анти-PD1 агента. При достижении эффекта в результате ХИТ/ХТ целесообразно повторно рассмотреть вопрос о ХЛТ или ЛТ на втором этапе на зону первичной опухоли и шейных лимфатических узлов. При олигометастатическом процессе может быть рассмотрена возможность применения стереотаксической лучевой терапии на олигометастазы. При рецидиве заболевания рекомендуется использование режимов, не применявшихся ранее. Возврат к ранее использованному режиму возможен при длительном безрецидивном периоде и отсутствии токсичности.

Таблица 6. Рекомендуемые режимы терапии рака носоглотки

Название режима	Схема проведения
Индукционная химиотерапия	
GemCis[1] (МКЗ I-A)	**Гемцитабин** 1000 мг/м² в 1-й и 8-й дни + цисплатин 80 мг/м² в 1-й день, каждые 3 нед. Общее число циклов 3.
GemCis (МКЗ I-A)	**Гемцитабин** 1000 мг/м² в 1-й и 8-й дни + цисплатин 40 мг/м² в 1-й и 8-й день, каждые 3 нед. Общее число циклов 3.
DCF[1] (МКЗ I-A)	Доцетаксел 75 мг/м² в 1-й день + цисплатин 75 мг/м² в 1-й день + 5-фторурацил 1000 мг/м²/сут. 96-часовая инфузия в 1–4-й дни, каждые 3 нед. Общее число циклов 3
Epi + Pacli + Cis (МКЗ I-A)	Эпирубицин 75 мг/м² в 1-й день + **паклитаксел** 175 мг/м² в 1-й день + цисплатин 75 мг/м² во 2-й день каждые 3 нед. Общее число циклов 3
Адъювантная химиотерапия	
GemCis (МКЗ 0-A)	**Гемцитабин** 1000 мг/м² в 1-й и 8-й дни + цисплатин 80 мг/м² в 1-й день, каждые 4 нед. Общее число циклов 3.
GemCis (МКЗ 0-A)	**Гемцитабин** 1000 мг/м² в 1-й и 8-й дни + цисплатин 40 мг/м² в 1-й и 8-й дни, каждые 3 нед. Общее число циклов 3.
PF (МКЗ 0-A)	Цисплатин 100 мг/м² в 1-й день + 5-фторурацил 1000 мг/м²/сут. 96-часовая инфузия в 1–4-й дни, каждые 3 нед., 6–8 циклов
Капецитабин[2]	**Капецитабин** 650 мг/м² перорально 2 раза в день в течение года (МКЗ I-A)
	Капецитабин 1,0 г/м² раза в день в 1–14 дни, далее 1 неделя перерыв 8 курсов
Режимы 1 и последующих линий	
GemCis + камрелизумаб[3] (МКЗ II-A)	**Камрелизумаб** 200 мг в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м² в 1-й и 8-й дни + цисплатин 80 мг/м² в 1-й день, каждые 3 недели, 4–6 циклов. При отсутствии прогрессирования химиотерапия завершается и продолжается иммунотерапия камрелизумабом 200 мг каждые 3 недели, но не более 2 лет.
GemCis (МКЗ II-A)	Гемцитабин 1000 мг/м² в 1-й и 8-й дни + цисплатин 80 мг/м² в 1-й день, каждые 4 нед., 6–8 циклов
Pacli + Cis (МКЗ II-A)	**Паклитаксел** 175 мг/м² в 1-й день + цисплатин 75 мг/м² в 1-й день, каждые 3 нед., 6–8 циклов
Pacli + Carbo (МКЗ II-A)	**Паклитаксел** 175 мг/м² в 1-й день + карбоплатин AUC5–6 в 1-й день, каждые 3 нед., 6–8 циклов

Название режима	Схема проведения
DC (МКЗ II-A)	Доцетаксел 75 мг/м² в 1-й день + цисплатин 75 мг/м² в 1-й день, каждые 3 нед., 6–8 циклов
Пембролизумаб[4] (МКЗ III-B)	**Пембролизумаб** 200 мг 1 раз в 3 нед. или 400 мг 1 раз в 6 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности, но не более 2 лет.
Ниволумаб[5] (МКЗ III-B)	**Ниволумаб** 3 мг/кг 1 раз в 2 нед. или 240 мг 1 раз в 2 нед. или 480 мг 1 раз в 4 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности, но не более 2 лет

[1] *Предпочтителен при раке носоглотки, ассоциированном с вирусом Эпштейна–Барр.*

[2] *После ХЛТ на основе цисплатина ± ИХТ.*

[3] *Предпочтительный режим 1 линии независимо от экспрессии PD-L1. Согласно дизайну исследования введения камрелизумаба продолжались до прогрессирования или непереносимой токсичности. *При отсутствии доступа к камрелизумабу врачебной комиссией может быть рассмотрен вопрос о замене его другим анти-PD1 агентом.*

[4] *При прогрессировании на фоне или после ХТ, включающей препараты платины, при наличии экспрессии PD-L1 CPS > 1 (если режим 1 линии не содержал камрелизумаб).*

[5] *При прогрессировании на фоне или после ХТ, включающей препараты платины при неороговевающем плоскоклеточном раке (если режим 1 линии не содержал камрелизумаб).*

При прогрессировании могут назначаться цитостатики, не использовавшиеся ранее и указанные в табл. 3, в режиме монотерапии.

Рекомендуемый алгоритм лечения неметастатического рака носоглотки представлен на рис. 4. Рекомендуемый алгоритм лечения распространенных форм рака носоглотки (M1) представлен на рис. 7.

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 16 типа (или проведение ИГХ с определением p16) и определение количества копий ДНК вируса Эпштейна–Барр. Выявление ВПЧ предполагает последующее лечение согласно алгоритму лечения рака ротоглотки. При выявлении вируса Эпштейна–Барр 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 (p16-негативный статус, ВЭБ негативный) при отсутствии признаков нерезектабельности рассматривается выполнение шейной лимфодиссекции с последующей лучевой/химиолучевой терапией в зависимости от ФНП. При поражении лимфоузлов N2-N3 зарубежными рекомендациями наряду с выполнением шейной лимфодиссекции предусмотрена возможность проведения

ХЛТ или ИХТ с последующей ХЛТ. 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 (IA). Радиойодтерапия (радиоактивным йодом ^{131}I) является основным методом лечения больных дифференцированным 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}ФДГ-ПЭТ, не накапливающего терапевтическую активность радиоактивного йода при условии адекватно выполненной радиойодтерапии и постлечебной сцинтиграфии всего тела, желательно 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 тиреоидэктомию, при этом проведение радиойодабляции также противопоказано. Тактику лечения таких больных нужно выбирать по тем же принципам, что и у пациентов с радиойодрефрактерным дифференцированным раком щитовидной железы.

Важно отметить, что часть пациентов с радиойод-рефрактерным 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 радиойод-рефрактерным 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 таргетной терапии в качестве I линии лечения или участие в клиническом исследовании.

Для лечения нерезектабельного местно-распространенного или метастатического дифференцированного рака щитовидной железы при развитии радиойодрезистентности рекомендуется назначение ленватиниба (МКЗ II-A) или сорафениба (МКЗ II-A). С учетом показателей выживаемости без прогрессирования и частоты объективных ответов применение ленватиниба в первой линии предпочтительно. При распространенном или метастатическом раке щитовидной железы с наличием слияния гена RET, рефрактерном к терапии радиоактивным йодом, при наличии показаний к системной терапии, предпочтительно назначение селперкатиниба (МКЗ III-A1).

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. При распространенном или метастатическом медуллярным раком щитовидной железы с выявленной мутацией гена RET, при наличии показаний к системной терапии предпочтительно назначение селперкатиниба (МКЗ II-A1).

Применение кабозантиниба рекомендовано во 2 линии терапии при дифференцированном раке щитовидной железы. При медуллярном раке щитовидной железы кабозантиниб может применяться во второй линии таргетной терапии по решению врачебной комиссии. (см. табл. 7).

Рекомендуемые режимы системной ХТ анапластического рака щитовидной железы, применяемой как в самостоятельном варианте, так и в качестве радиомодификаторов при химиолучевой терапии, представлены в табл. 7. При анапластическом раке щитовидной железы в случае наличия BRAF-мутации или NTRK-мутации по решению врачебной комиссии может быть рассмотрено назначение тирозинкиназных ингибиторов. Алгоритм лечения рака щитовидной железы представлен на рис. 8.

Таблица 7. Рекомендуемые режимы таргетной терапии рака щитовидной железы

Ленватиниб (МКЗ II-A)	24 мг в сутки внутрь
Сорафениб (МКЗ II-A)	800 мг в сутки внутрь
Вандетаниб	300 мг в сутки внутрь
Кабозантиниб[1]	60 мг в сутки внутрь
Селперкатиниб[2] (МКЗ III-A1)	при массе тела 50 кг и более: 160 мг два раза в день, при массе тела менее 50 кг: 120 мг два раза в день

[1] *При прогрессировании на фоне 1 линии терапии при дифференцированном раке и медуллярном раке.*
[2] *При наличии fusion гена RET или мутации RET в качестве 1 линии лекарственной терапии при РЙР дифференцированном РЩЖ и медуллярном РЩЖ и имеющемся доступе к препарату.*

Таблица 8. Рекомендуемые режимы химиотерапии анапластического рака щитовидной железы

Название режима	Схема проведения
Дабрафениб/ траметиниб[1]	**Дабрафениб** 150 мг 1 раз в день + **траметиниб** 2 мг 1 раз в день
Ларотректиниб[2]	Ларотректиниб[4] 100 мг внутрь 2 раза в день до прогрессирования или непереносимой токсичности
Энтректиниб[2]	Энтректиниб[4,5] 600 мг в сутки внутрь до прогрессирования или непереносимой токсичности[4]
Pacli + Carbo	**Паклитаксел** 135 мг/м² в 1-й день + карбоплатин AUC5 в 1-й день, каждые 3 нед.
	Паклитаксел 60–80 мг/м² еженедельно + карбоплатин AUC2 еженедельно до прогрессирования или неприемлемой токсичности
AD (AT)[3]	Доксорубицин 60 мг/м² в 1-й день + доцетаксел 60 мг/м² в 1-й день, каждые 3 нед.
	Доксорубицин 20 мг/м² в 1-й, 2-й, 3-й дни + доцетаксел 20 мг/м² в 1, 2, 3-й дни, каждые 3 нед.
Паклитаксел	**Паклитаксел** 60–90 мг/м² еженедельно до прогрессирования
	Паклитаксел 135–175 мг/м² в 1-й день, каждые 3 нед.
Доксорубицин[3,4]	Доксорубицин 20–25 мг/м² еженедельно, до прогрессирования
	Доксорубицин 60 мг/м² в/в в 1-й день, каждые 3 нед.

[1] *Только при наличии мутации BRAF (V600E)*
[2] *Только при наличии мутации NTRK*
[3] *Кумулятивная доза доксорубицина не должна превышать 550 мг/м²*
[4] *Возможна замена доксорубицина на эпирубицин в эквивалентной дозе, составляющей 150% от дозы доксорубицина. Кумулятивная доза эпирубицина не должна превышать 1000 мг/м²*

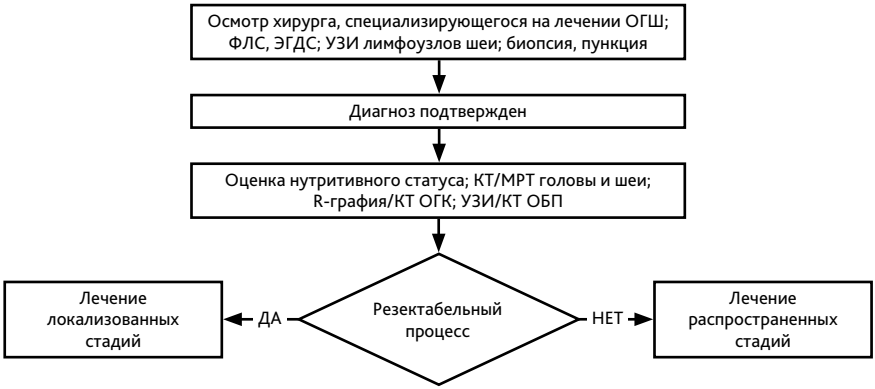
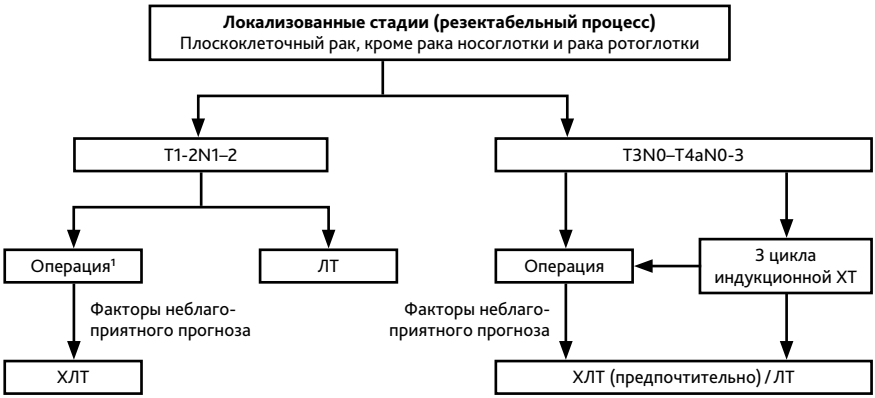


Рисунок 1. Первичная диагностика



¹ *Приоритетный вариант лечения.*

Факторы неблагоприятного прогноза (ФНП)

- *pT3 или pT4;*
- *pN2 или pN3;*
- *Экстранодальное распространение;*
- *Поражение лимфоузлов IV или V уровней;*
- *Край резекции <3 мм или позитивный;*
- *Периневральная инвазия;*
- *Сосудистая инвазия;*
- *Лимфатическая инвазия.*

Рисунок 2. Лечение локализованных стадий

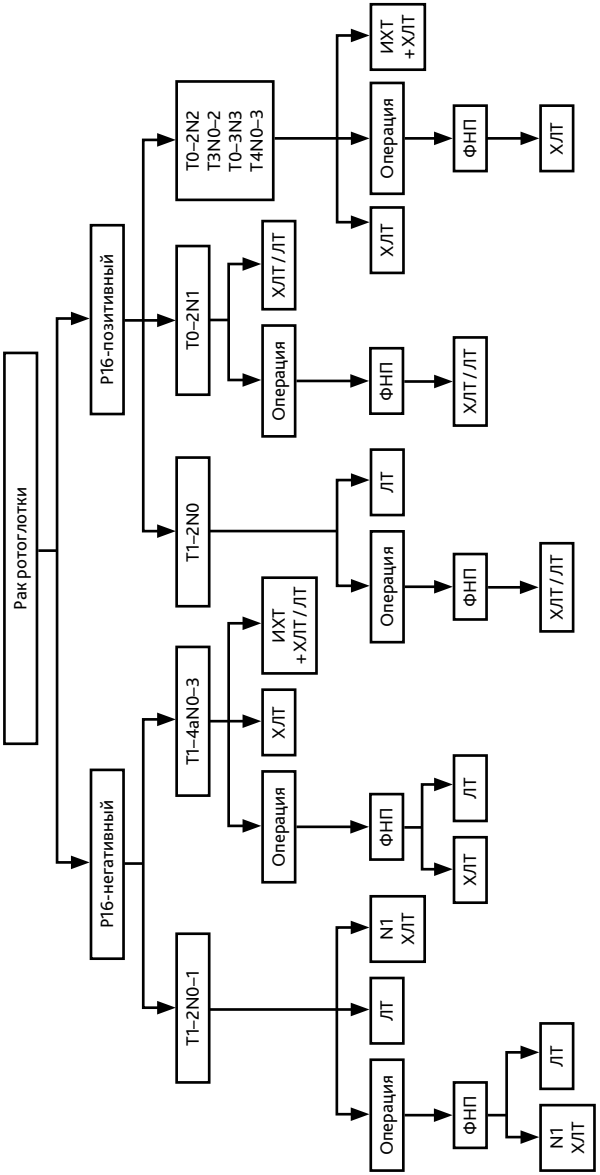


Рисунок 3. Алгоритм лечения неметастатического рака ротоглотки

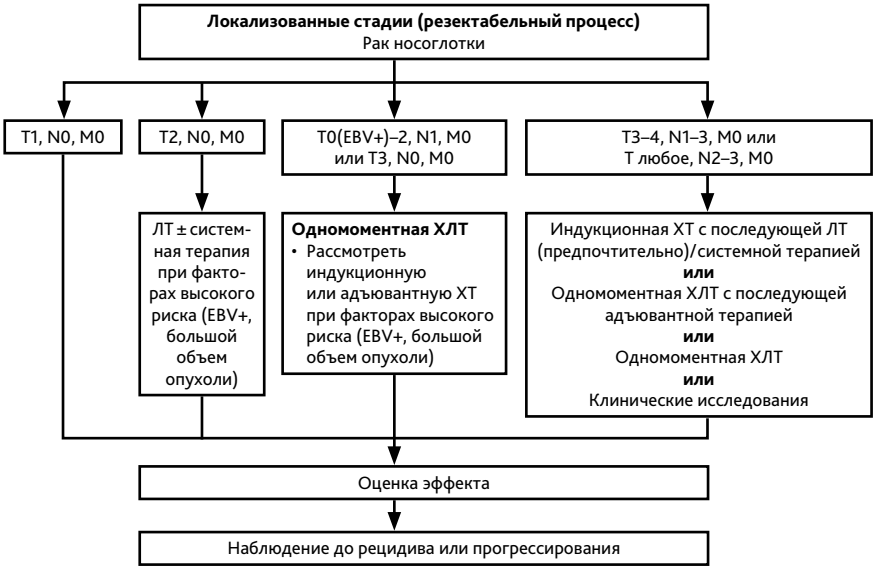


Рисунок 4. Алгоритм лечения неметастатического рака носоглотки

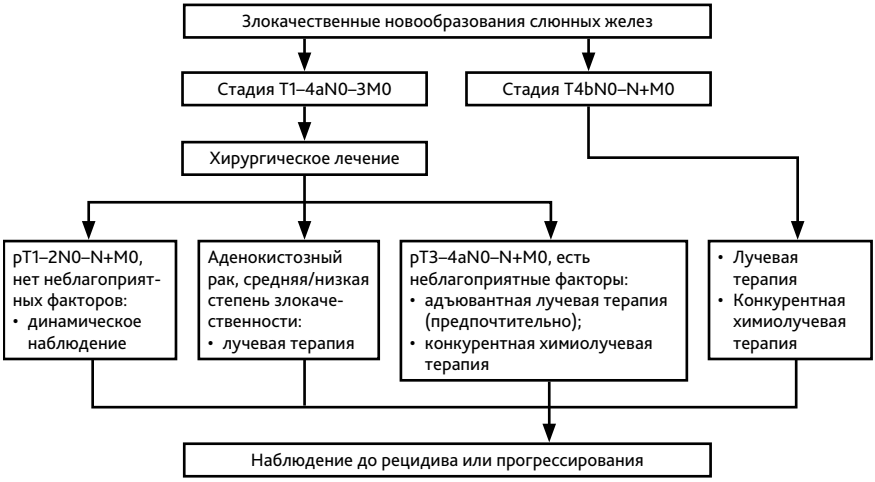


Рисунок 5. Алгоритм лечения неметастатического рака слюнных желез

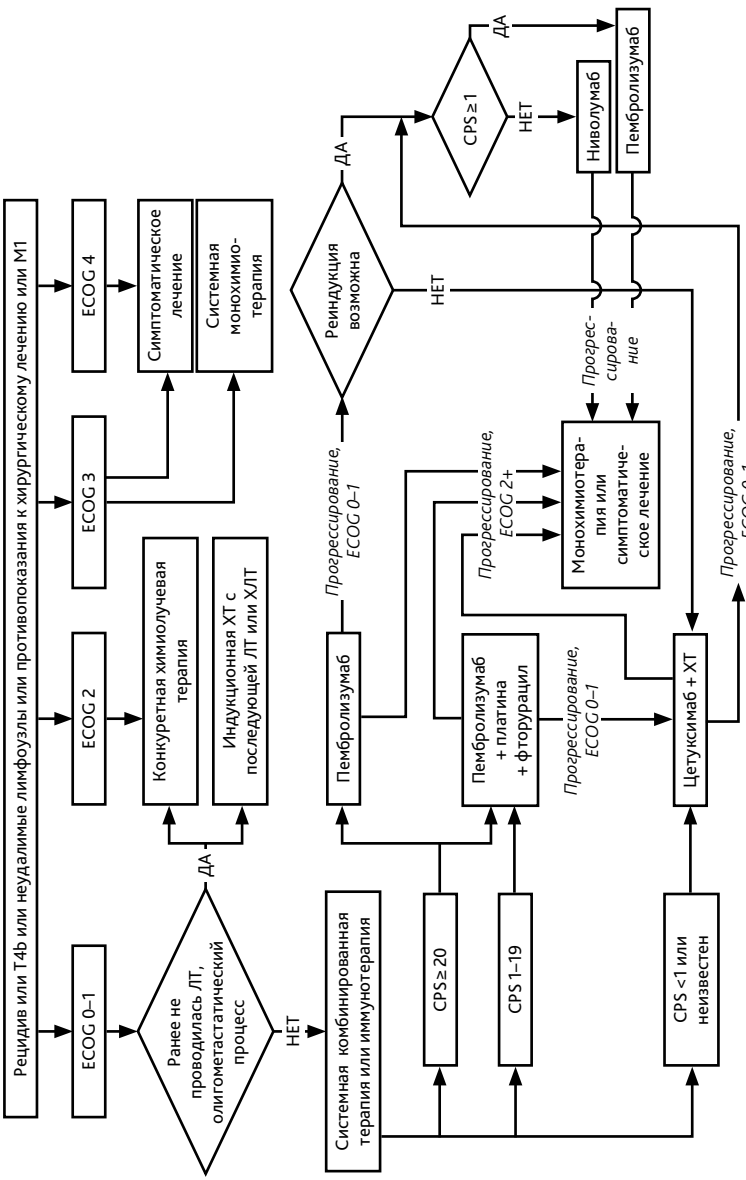


Рисунок 6. Лечение распространенных стадий/рецидивов. Плоскоклеточный рак (кроме рака носоглотки)

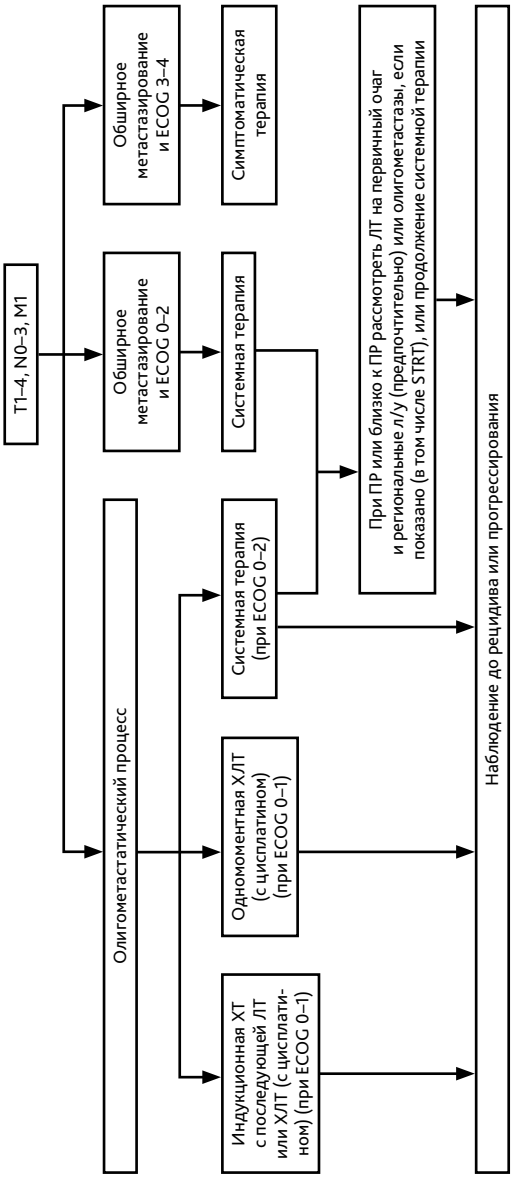


Рисунок 7. Лечение распространенных форм рака носоглотки (M1)

Рисунок 8. Алгоритм лечения нерезектабельного рецидива/метастатического рака слюнных желез

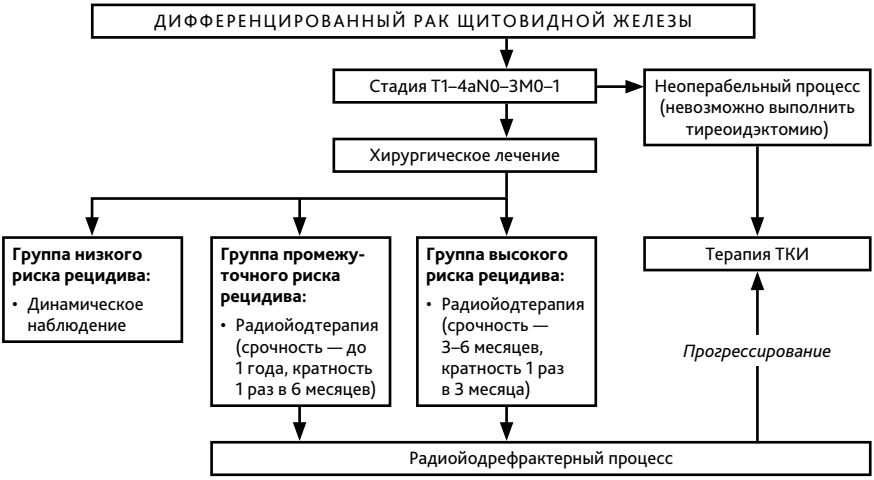


Рисунок 9. Лечение дифференцированного рака щитовидной железы

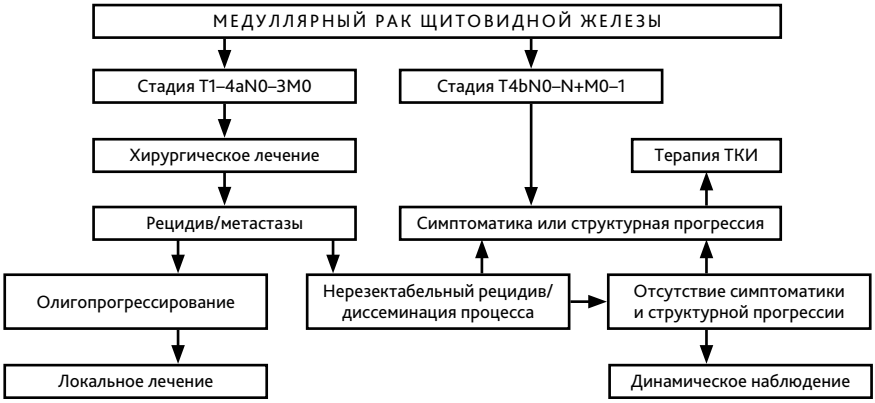


Рисунок 10. Лечение медуллярного рака щитовидной железы

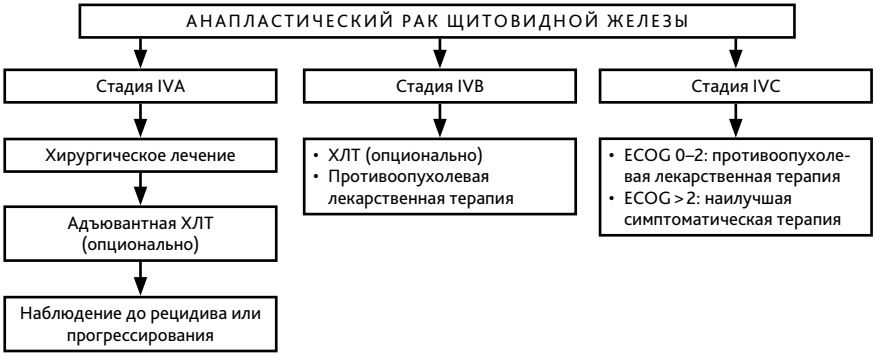


Рисунок 11. Лечение анапластического рака щитовидной железы

DOI: https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.1-10

Цитирование: Улитин А.Ю., Мацко М.В., Желудкова О.Г., Кобяков Г.Л., Рыжова М.В. и соавт. Первичные опухоли центральной нервной системы. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 1.1. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):220–254.

ПЕРВИЧНЫЕ ОПУХОЛИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

В данном разделе указаны критерии оценки клинической значимости применения дорогостоящей противоопухолевой лекарственной терапии в соответствии со шкалой, разработанной экспертной группой(см. стр. 7). В тексте они обозначены, как магнитуда клинической значимости (МКЗ).

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

Ключевые слова: опухоли центральной нервной системы, глиобластома, астроцитома, эпендимома, первичная лимфома, герминома, нейробластома, 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:

- 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 (оцениваются 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 опухолях с риском метастазирования, а также при подозрении на диссеминацию опухоли по оболочкам спинного мозга выполняется МРТ всего спинного мозга (шейного, грудного, пояснично-крестцового) с контрастированием;
  - к опухолям с риском метастазирования в структуры головного и спинного мозга относятся диффузная глиома средней линии с альтерацией в гене H3 K27; диффузная полушарная глиома с мутацией в гене H3 G34; миксопапиллярная эпендимома; спинальная эпендимома с амплификацией гена MYCN; супратенториальная эпендимома; 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 астроцитома (редко); пиломиксоидная астроцитома;
  - при необходимости выполняется МР-ангиография, МР-перфузия, МР-спектроскопия;
  - в случае первичной опухоли спинного мозга — выполняется МРТ спинного мозга, в случае опухоли с риском метастазирования — выполняется МРТ головного мозга с контрастным усилением;
  - 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, метилдопа;
  - при невозможности выполнить гистологическое исследование опухолевой ткани клинический диагноз может быть установлен на основании нейровизуализационных методик (МРТ, ПЭТ-КТ 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, ХГЧ и другие) по показаниям.

Рекомендуемый алгоритм диагностики при опухолях ЦНС представлен на рис. 1.

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

Молекулярно-генетическое тестирование необходимо выполнить для постановки корректного патоморфологического диагноза в соответствии с классификацией ВОЗ опу-

холей ЦНС (2021 г.). Согласно классификации, рубрика «диффузные глиомы у взрослых» включает три основных типа: 1) астроцитома с мутацией в генах IDH (grade 2–4); 2) олигодендроглиома с мутацией в генах IDH и ко-делецией 1p/19q (grade 2–3); 3) глиобластома без мутаций в генах IDH. Исключена такая нозологии как «глиобластома с мутацией в генах IDH». Теперь эти новообразования обозначаются как «астроцитома с мутацией в генах IDH grade 4», которые могут развиваться как *de novo*, так и в результате анапластической трансформации астроцитомы grade 2–3. Присутствие в опухоли мутаций в генах IDH является ключевым диагностическим признаком для диффузных астроцитом grade 2-grade 4 и олигодендроглиом grade 2–3 у взрослых. 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 (частичная делеция 1p или 19q не учитывается). 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 является желательным, и она 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. 2, а основные молекулярно-генетические аберрации — в таблице 2.

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

Тип опухоли	Характерные повреждения генов/ молекулярный профиль
Диффузные глиомы у взрослых	
Астроцитома с мутацией в генах IDH	IDH1, IDH2
Олигодендроглиома с мутацией в генах IDH и ко-делецией 1p/19q	IDH1, IDH2, 1p/19q
Глиобластома без мутаций в генах IDH	IDH-wt, хромосомы 7 и 10, TERT, EGFR, другие аберрации
Диффузные глиомы низкой степени злокачественности у детей	
Диффузная астроцитома с альтерацией в генах MYB или MYBL1	MYB, MYBL1
Ангиоцентрическая глиома	MYB
Полиморфная нейроэпителиальная опухоль низкой степени злокачественности у молодых	BRAF, FGFR
Диффузная глиома низкой степени злокачественности с альтерацией MAPK-пути	Гены MAPK-пути

Тип опухоли	Характерные повреждения генов/ молекулярный профиль
Диффузные глиомы высокой степени злокачественности у детей	
Диффузная срединная глиома с альтерацией H3 K27	H3 p. K28 (K27), EGFR, EZHIP
Диффузная полушарная глиома с мутацией H3 G34	H3 p. G34 (G34)
Диффузная детская глиома высокой степени злокачественности без мутаций в генах H3 и IDH	IDH-wt, H3-wt, метиляционное профилирование
Инфантильная полушарная глиома	RTK гены
Отграниченные астроцитарные глиомы	
Пилоцитарная астроцитома	KIAA1549::BRAF, BRAF
Астроцитома высокой степени злокачественности с пилоидными признаками	Метиляционное профилирование
Плеоморфная ксантоастроцитома	BRAF, CDKN2A
Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома	TSC1, TSC2
Хордоидная глиома	PRKCA
Астробластома с альтерацией в гене MN1	MN1, BEND2
Глионейрональные и нейрональные опухоли	
Ганглионарноклеточные опухоли	BRAF
Дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль	FGFR1
Диффузная глионейрональная опухоль с олигоден-дроглиомоподобными признаками и кластерами ядер	Метиляционное профилирование
Папиллярная глионейрональная опухоль	PRKCA
Розеткообразующая глионейрональная опухоль	FGFR1, PIK3CA, NF1
Миксоидная глионейрональная опухоль	PDGFRA
Диффузная лептоменингеальная глионейрональная опухоль	KIAA1549::BRAF, 1p, метиляционное профилирование
Многоузловая и вакуолизирующая нейрональная опухоль	Гены MAPK-пути
Диспластическая ганглиоцитома мозжечка (болезнь Лермитта–Дюкло)	PTEN
Экстравентрикулярная нейроцитома	FGFR гены (FGFR1::TACC1), IDH-wt
Эпендимарные опухоли	
Супратенториальная эпендимома	ZFTA (C11orf95), YAP1
Эпендимома задней черепной ямки	PFA молекулярный профиль, PFB молекулярный профиль
Спинальная эпендимома	NF2, MYCN

Тип опухоли	Характерные повреждения генов/ молекулярный профиль
Эмбриональные опухоли	
Медуллобластома с активацией сигнального каскада WNT	Активация генов сигнального каскада WNT, соматическая мутация в гене TP53
Медуллобластома с активацией сигнального каскада SHH	Активация генов сигнального каскада SHH (герминальные мутации TP53, PTCH, SUFU, GLI2)
Медуллобластома без активации сигнальных каскадов WNT/SHH	Метиляционное профилирование
Атипичная тератоидная/рабдоидная опухоль	Герминальные мутации SMARCB1, SMARCA4
Эмбриональная опухоль с многослойными розетками	C19MC, DICER1
Нейробластома ЦНС с активацией гена FOXR2	FOXR2
Опухоль ЦНС с внутренней тандемной дупликацией гена BCOR	BCOR
Десмопластическая миксоидная опухоль пинеальной области с мутацией в гене SMARCB1	SMARCB1
Менингиома	NF2, AKT1, TRAF7, SMO, PIK3CA, и в подтипах KLF4, SMARCE1, BAP1
Солитарная фиброзная опухоль	NAB2::STAT6
Менингеальные меланоцитарные новообразования	NRAS, GNAQ, GNA11, PLCB4, CYSLTR2
Опухоли области турецкого седла	
Адамантиноматозная краниофарингиома	CTNNB1
Папиллярная краниофарингиома	BRAF

3. ЛЕЧЕНИЕ

3.1. Хирургическое лечение

Основным методом лечения является хирургическое удаление опухоли (в объеме частичной, субтотальной, тотальной резекции) или биопсии (открытой или СТБ). Целью хирургического лечения является максимальная резекция опухоли с сохранением неврологических и когнитивных функций пациента. Особенности удаления внутримозговых 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 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;
- использование методов непосредственного воздействия на опухолевую ткань (ФДТ, локальная ХТ, криодеструкция и др.)
- с учетом морфологической гетерогенности глиом на гистологическое исследование направляется достаточный объем опухолевой ткани из разных ее участков (оптимально — 3–5 фрагментов) с учетом предстоящего ИГХ-исследования и молекулярно-генетического анализа.

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 новообразования (на остаточную опухоль или на ложе удаленной опухоли), так и на пути возможного метастазирования (например, КСО), а также в качестве буст-терапии (дополнительное облучение опухоли/ложа удаленной опухоли). КСО применятся 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 — лучевую терапию проводят 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 Т1, Т2, Т1 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 Т1-взвешенных постконтрастных МР-изображениях, а также в случае рецидивов и агрессивного поведения опухоли. При лечении рецидивов после предшествующей ЛТ облучение фокусируется только на области активной опухоли, без отступа на ее возможное распространение.

Режим гипофракционирования (РОД ≥ 2,5 Гр, СОД ≥ 15 Гр) используется у пациентов с опухолями, имеющими чёткие 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 чёткие 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 11С-метионином/18F-фторэтилтирозином, 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 2 недели).

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. Поэтому, одновременно необходимо использовать гастропротекторы (Н2-гистаминные блокаторы или блокаторы протонной помпы — омепразол 20 мг 2 раза в сутки). 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 отёк и дислокация головного мозга угрожают жизни больного. Интенсивность терапии ГКС зависит от выраженности симптомов, ориентироваться следует на минимальную дозу. 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

Антиконвульсанты 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, леветирацетам); нежелательно использование карбамазепина, фенитоина, фенобарбитала (повышение риска развития миелосупрессии), а также вальпроата натрия (при одновременном применении темозоломида с вальпроевой кислотой наблюдается слабовыраженное, но статистически значимое снижение клиренса темозоломида и, как следствие — снижение эффективности лечения). Профилактическое применение антиконвульсантов в отсутствие эпиприпадков 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 эпендимома; спинальная эпендимома с амплификацией гена MYCN; супратенториальная эпендимома; 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; плеоморфная ксантоастроцитома; пилоцитарная астроцитома (редко); пиломиксоидная астроцитома. 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 бóльшую 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	Умирающий
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 (МКЗ III-А). При неполном удалении/биопсии или наличии хотя бы одного фактора риска развития раннего рецидива (возраст > 40 лет, размер опухоли > 60 мм, неврологический дефицит, поражение двух долей или мозолистого тела) выполняется ЛТ. Пациентам с пилоцитарной астроцитомой с диаметром опухоли до 3 см может выполняться радиохирургия (10–14 Гр), более 3 см — ЛТ 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. Возможна как монотерапия вемурафенибом и дабрафенибом (МКЗ II-А), так и комбинацией BRAF/МЕК ингибиторами (МКЗ III-А). 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 и схемы лечения взрослых больных с диффузными глиальными опухолями grade 1 (пилоцитарная астроцитома, субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома, ганглиоглиома)

	Рекомендованные режимы	Возможные режимы
Адьювантная терапия	После радикального хирургического удаления — наблюдение	BRAF/МЕК ингибиторы (ПА, ГГ): • **Дабрафениб/траметиниб** (**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** (**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 mTOR ингибитор (СЭГА) — эверолимус (эверолимус 4,5 мг/м² внутрь 1 раз в день ежедневно в течение 1 года, или до прогрессирования, или до непереносимой токсичности)

	Рекомендованные режимы	Возможные режимы
Рецидив/прогрессия заболевания	• ЛТ + АХТ PCV (ломустин 100 мг/м² внутрь в 1-й день + винкристин 1,4 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни + прокарбазин 60–75 мг/м² внутрь в 8–21-й дни, цикл 6–8 недель, до 6 циклов в зависимости от переносимости) или CV (ломустин 90 мг/м² внутрь в 1-й день + винкристин 1,4 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни, цикл 6–8 недель, 6–8 циклов в зависимости от переносимости) • ЛТ + АХТ темозоломид (темозоломид 150–200 мг/м² внутрь в 1–5-й дни, цикл 28 дней (5/23), 6–12 циклов, до 24 циклов в зависимости от переносимости и эффективности • ЛТ на фоне ежедневного приема темозоломида + АХТ темозоломидом • PCV (ломустин 100 мг/м² внутрь в 1-й день + винкристин 1,4 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни + прокарбазин 60–75 мг/м² внутрь в 8–21-й дни, цикл 6–8 недель, до 6 циклов) • Ломустин (ломустин 90–110 мг/м² внутрь в 1-й день, цикл 6–8 недель, 6–8 циклов) • Кармустин (кармустин 200 мг/м² в/в 1-часовая инфузия в 1-й день, цикл 6–8 недель, 6–8 циклов; кармустин 80 мг/м² в/в 30-минутная инфузия в 1–3-й дни, цикл 6–8 недель, до 6 циклов) • Темозоломид (темозоломид 150–200 мг/м² внутрь в 1–5-й дни, цикл 28 дней (5/23), 6–12 циклов (максимально 24 цикла)	NTRK-перестройки в опухоли: • Ларотректиниб (ларотректиниб 100 мг внутрь 2 раза в день непрерывно до прогрессирования или непереносимой токсичности) • Энтректиниб (энтректиниб 600 мг внутрь 1 раз в день ежедневно до прогрессирования, или непереносимой токсичности) BRAF (V600E) активирующие мутации — BRAF/MEK ингибиторы: • **Дабрафениб/траметиниб** • **Вемурафениб/кобиметиниб** MEK ингибитор: • Селуметиниб (для ПА с BRAF-перестройками или BRAF (V600E) активирующими мутациями или НФ1) (селуметиниб 25 мг/м² внутрь 2 раза в день ежедневно, курс 28 дней, всего до 26 курсов) Платиносодержащие схемы (ПА): • Цисплатин + этопозид (цисплатин 40 мг/м² в/в 1-часовая инфузия в 1–3-й дни + этопозид 120 мг/м² в/в 30-минутная инфузия в 1–3-й дни, цикл 21 день, 4–6 циклов в зависимости от переносимости) • Карбоплатин + этопозид (карбоплатин 200 мг/м² в/в 1-часовая инфузия в 1–3-й дни + этопозид 150 мг/м² в/в 30-минутная инфузия в 1–3-й дни, цикл 21 день, 4–6 циклов в зависимости от переносимости) • Карбоплатин (карбоплатин 560 мг/м² в/в 1-й день, цикл 28 дней до прогрессирования заболевания, появления неприемлемой токсичности или в течение 12 дополнительных курсов после достижения максимального ответа)

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

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. 3). К факторам высокого риска относят: возраст > 40 лет, наличие резидуальной опухоли после хирургического удаления (субтотальная или частичная резекция, открытая или стереотаксическая биопсия), размер опухоли > 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 распространённой 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.

Рекомендуемый алгоритм лечения больных диффузной глиомой grade 2 представлен на рис. 3.

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 grade 3;**
- **плеоморфная ксантоастроцитома grade 3;**
- **глиобластома без мутаций в генах IDH grade 4;**
- **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-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

В диффузных глиомах 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. 2). 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 и H3F3A, присутствием мутации в гене TERT, амплификации EGFR, а также + 7/–10 хр, следует считать глиобластомами (рис. 2).

4.3.3. Лечение

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. В GTV рекомендуется включать остаточную опухоль и/или ложе опу-

холи. 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 глионейрональных опухолей (grade 3)

Режим	Схема проведения
Темозоломид[1]	Темозоломид (в составе ХЛТ) 75 мг/м² внутрь ежедневно, начиная с первого дня и на протяжении всего курса ЛТ
Темозоломид[1]	Темозоломид 150–200 мг/м² внутрь в 1–5-й дни, цикл 28 дней (5/23), 6–12 циклов, до 24 циклов в зависимости от переносимости и эффективности
PCV[2]	Ломустин 100 мг/м² внутрь в 1-й день + винкристин 1,4 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни + прокарбазин 60–75 мг/м² внутрь в 8–21-й дни, цикл 6–8 недель, до 6 циклов в зависимости от переносимости
CV	Ломустин 90 мг/м² внутрь в 1-й день + винкристин 1,4 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни, цикл 6–8 недель, 6–8 циклов в зависимости от переносимости
Ломустин	Ломустин 90–110 мг/м² внутрь в 1-й день, цикл 6–8 недель, 6–8 циклов в зависимости от переносимости
Кармустин	Кармустин 200 мг/м² в/в 1-часовая инфузия в 1-й день, цикл 6–8 недель, до 6 циклов
Кармустин	Кармустин 80 мг/м² в/в 30-минутная инфузия в 1–3-й дни, цикл 6–8 недель, до 6 циклов
PC	Прокарбазин 60 мг/м² внутрь в 1–10-й дни + ломустин 100 мг/м² внутрь в 1-й день, цикл 6–8 недель, до 6 циклов
Темозоломид + цисплатин	Темозоломид 150 мг/м² внутрь в 1–5-й дни + цисплатин 20 мг/м² в/в в 1–5-й дни, цикл 28 дней, до 6 циклов
Темозоломид + карбоплатин	Темозоломид 150 мг/м² внутрь в 1–5-й дни + карбоплатин AUC3 в/в в 1-й день, цикл 28 дней, до 6 циклов
Темозоломид + бевацизумаб	Темозоломид 150–200 мг/м² внутрь в 1–5-й дни + бевацизумаб 5–10 мг/кг в/в в 1-й и 15-й дни, цикл 28 дней, до 24 циклов в зависимости от переносимости и эффективности
Бевацизумаб + этопозид	Бевацизумаб 5 мг/кг в/в в 1-й и 15-й дни + этопозид 80 мг/м² в/в в 1–5-й дни, цикл 21 или 28 дней, до 6 циклов в зависимости от переносимости и эффективности
Бевацизумаб + карбоплатин	Бевацизумаб 7,5 мг/кг в/в в 1-й день + карбоплатин AUC5 в/в в 1-й день, цикл 21 день, до 6 циклов в зависимости от переносимости и эффективности
Бевацизумаб + иринотекан	Бевацизумаб 5–10 мг/кг в/в в 1-й и 15-й дни + иринотекан 125–200 мг/м² в/в в 1-й и 15-й дни, цикл 28 дней, до 24 циклов в зависимости от переносимости и эффективности
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
Темозоломид + ломустин	Темозоломид 100 мг/м² внутрь в 2–6-й дни + Ломустин 80 мг/м² внутрь в 1-й день, цикл 6 недель, 8 циклов

[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.*

Наилучшие результаты лечения глиом с мутацией в гене BRAF отмечены для плеоморфной ксантоастроцитомы (ПХА) при терапии вемурафенибом в монорежиме (МКЗ I-А). Накапливаются результаты применения двойной комбинации BRAF/МЕК ингибиторов у больных с ПХА с мутацией в гене BRAF (МКЗ II-А). BRAF ингибиторы для других нозологий с мутацией в гене BRAF также применяются (МКЗ II-А).

Пациентам с олигодендроглиомой grade 3 в послеоперационном периоде рекомендованы 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).

4.3.4. 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, как крайняя мера — СТБ. Псевдопрогрессия может наблюдаться и в более поздние сроки после ЛТ с появлением контрастирования как в месте первичной опухоли, так и нового фокуса контрастирования на отдалении (часто паравентрикулярно, мозолистое тело).

4.3.5. 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. Для спинного мозга опримальная толщина среза 1–1,5 мм.

4.3.6. Неблагоприятные факторы прогноза

Гистологические характеристики опухоли (grade 3–4), возраст старше 70 лет, функциональный статус по шкале Карновского ниже 60%, неполная резекция опухоли, высокая экспрессия гена MGMT (или отсутствие метилирования промотора гена MGMT).

Рекомендуемый алгоритм лечения больных диффузной глиомой grade 3–4 представлен на рисунке 4.

4.3.7. Лечение рецидивов/прогрессирования

При возникновении рецидива/прогрессирования заболевания вопрос о повторном хирургическом вмешательстве, повторной ЛТ и лекарственной терапии решается

индивидуально (рис. 5). 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 ПХТ по схеме PCV/CV. При наличии мутаций в гене IDH1 можно рассмотреть вопрос о назначении ивосидениба с прогнозируемым лучшим ответом на терапию у больных без накопления контраста в опухоли (МКЗ II-A) (табл. 7).

Таблица 7. Рекомендуемые режимы лекарственной терапии рецидивов диффузных глиом (grade 2–3–4) и глионейрональных опухолей (grade 3)

Режим	Схема проведения
Темозоломид	Темозоломид 150–200 мг/м² внутрь в 1–5-й дни, цикл 28 дней (5/23), до 24 циклов в зависимости от переносимости и эффективности
Темозоломид в метрономном режиме	Темозоломид 75 мг/м² внутрь в 1–7-й дни, цикл 14 дней, до 24 циклов в зависимости от переносимости и эффективности
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/м² внутрь в 1–5-й дни, цикл 28 дней, до 24 циклов в зависимости от переносимости и эффективности
Бевацизумаб + ломустин	Бевацизумаб 5–10 мг/кг в/в в 1, 15 и 29-й дни + ломустин 90 мг/м² внутрь в 1-й день, цикл 6 недель, до 6 циклов
	Бевацизумаб 5–10 мг/кг в/в в 1, 15, 29 и 43-й дни + ломустин 40 мг внутрь в 1, 8, 15 и 22-й дни, цикл 6 недель, до 6 циклов
Бевацизумаб + иринотекан	Бевацизумаб 5–10 мг/кг в/в в 1-й и 15-й дни + иринотекан 125–200 мг/м² в/в в 1-й и 15-й дни, цикл 28 дней, до 24 циклов в зависимости от переносимости и эффективности
Бевацизумаб + карбоплатин	Бевацизумаб 7,5 мг/кг в/в в 1-й день + карбоплатин AUC5 в/в в 1-й день, цикл 21 день, до 6 циклов в зависимости от переносимости и эффективности
Темозоломид + карбоплатин	Темозоломид 150 мг/м² внутрь в 1–5-й дни + карбоплатин AUC3 в/в в 1-й день, цикл 28 дней, до 6 циклов в зависимости от переносимости и эффективности
Ивосидениб[1]	**Ивосидениб** 500 мг внутрь 1 раз в день ежедневно, до прогрессирования или непереносимой токсичности

[1] *Для опухолей с мутацией в гене IDH1.*

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, молекулярно-генетических характеристик, возраста и радикальности удаления назначаются ЛТ и/или ХТ/таргетная терапия. При диффузном характере роста и невозможности выполнить даже СТБ (из-за высокого риска жизнеугрожающих осложнений) рекомендовано выполнение ПЭТ-КТ с аминокислотами для оценки степени анаплазии опухоли. Назначение ЛТ и ХТ/таргетнной терапии таким больным проводится в индивидуальном порядке. Рекомендуется применение стереотаксической техники облучения до СОД 54 Гр за 30 фракций, отступы на CTV и PTV 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 аберрации:

- супратенториальная эпендимома с ZFTA fusion-positive; супратенториальная эпендимома с YAP1 fusion-positive;
- эпендимома задней черепной ямки группы A (PFA); эпендимома задней черепной ямки группы B (PFB);
- спинальная эпендимома с амплификацией гена MYCN; субэпендимома; миксопапиллярная эпендимома.

Степень анаплазии опухоли в настоящее время не имеет значения в прогнозе. Прогностическое значение имеет молекулярная группа и объем резекции опухоли. Супратенториальная, инфратенториальная и спинальная эпендимома на первом этапе требуют хирургического удаления, которое имеет ведущую роль в прогнозе заболевания. При тотальном удалении эпендимомы прогноз очень хороший. При остаточной опухоли рекомендована повторная консультация нейрохирурга для решения вопроса о возможности тотального удаления образования.

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. 6).

После удаления супратенториальной, инфратенториальной и спинальной эпендимомы проводится локальная ЛТ при отсутствии лептоменингиальных метастазов и опухолевых клеток в ликворе — РОД 1,8–2 Гр до СОД 59,4 Гр. При выявлении метастазирования (по данным МРТ или анализа ликвора) проводится КСО 35,2 Гр с РОД 1,8 Гр, буст на очаги отсева 49,6 Гр. При эпендимоме с локализацией в спинном мозге выполняется ЛТ

СОД 54,6 Гр, в шейном отделе до СОД 50 Гр. Возможен буст до СОД 59,4 Гр в зависимости от локализации.

Субэпендимома и миксопапиллярная эпендимома при тотальном удалении опухоли и отсутствии метастазирования по ликворопроводящим путям переходят на динамическое наблюдение.

ХТ в первой линии в лечении эпендимомы при ее тотальном удалении не применяется.

В случае рецидива эпендимомы рекомендованы повторное хирургическое лечение и проведение повторной локальной ЛТ (при отсутствии метастазов и опухолевых клеток) в той же дозе.

При неоперабельном локальном рецидиве или при лептоменингиальном метастазировании рекомендована стереотаксическая радиохирургия в СОД 14–20 Гр.

ХТ назначается пациентам с эпендимомой в случае рецидива после повторной ЛТ при невозможности проведения повторного радикального хирургического удаления и повторной ЛТ (табл. 8). Хорошие результаты лечения с длительным контролем заболевания были получены при проведении терапии по схеме темозоломид + лапатиниб (МКЗ II-A) (табл. 8).

При динамическом наблюдении контрольные обследования (МРТ головного и всех отделов спинного мозга с контрастированием и клиническое обследование) выполняются 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 3 лет, затем — 1 раз в год или при появлении неврологических симптомов. В случае прогрессирования в виде солитарного очага рассматривается вопрос о повторной операции и повторной локальной лучевой терапии. При неоперабельной опухоли или небольших размерах рецидива — о радиохирургическом лечении.

Таблица 8. Рекомендуемые режимы лекарственной терапии эпендимом в случае рецидива

Режим	Схема проведения
Темозоломид + **лапатиниб**	Темозоломид 125 мг/м² (первые 2 цикла) — 150 мг/м² (при отсутствии гематологической токсичности 3–4 ст) внутрь в 1–7-й и 15–21-й дни, цикл 28 дней + **лапатиниб**[1] 1250 мг внутрь 1 раз в сутки ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности (число циклов зависит от эффективности и переносимости терапии, но не более 24 циклов)
Темозоломид	Темозоломид 150 мг/м² внутрь в 1–5-й дни, цикл 28 дней (5/23), 6–12 циклов, до 24 циклов в зависимости от переносимости и эффективности
Этопозид	Этопозид 50–100 мг/м² внутрь или в/в в 1–5-й дни, цикл 21–28 дней (минимум 6 циклов при отсутствии токсичности и продолженного роста)

[1] *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. Для постановки морфологического диагноза рекомендуется проводить ИГХ со следующими антителами: CD45, CD20, CD79a, MUM1, BCL-2, BCL-6. При общем состоянии больного по шкале Карновского > 50%, сохранной функции печени и почек, возрасте не старше 65 лет методом выбора является ХТ на основе высокодозного (HD) метотрексата с обязательным определением концентрации метотрексата в крови после проведения цикла с HD метотрексатом. 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-го и 3-го 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/м² 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/м² внутрь в 7–11-й дни, цикл 28 дней, 4 цикла + ритуксимаб 375 мг/м² 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-й дни (общая доза 40 мг/кг за 96 часов инфузии) + цитарабин 2000 мг/м² 2-часовая в/в инфузия, каждые 12 часов, 8 доз, в 1–4-й дни (общая доза 16000 мг/м²)
Темозоломид	Темозоломид 150–200 мг/м² внутрь в 1–5-й дни, цикл 28 дней (5/23), до 24 циклов в зависимости от переносимости и эффективности
Темозоломид + ритуксимаб	Темозоломид 150 мг/м² внутрь в 1–5-й дни + ритуксимаб 375 мг/м² в/в в 6-й день цикл 28 дней (при В-клеточной CD20 позитивной лимфоме), 6 циклов, далее в зависимости от переносимости, эффективности по данным МРТ

Вариантом 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 сохраняющийся очаг контрастирования (рис. 7, 8). 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 от проведения ХТ может проводиться гипофракционированная ЛТ до СОД 15–20 Гр.

4.7. Первичные герминогенные (герминативно-клеточные) опухоли

Встречаются преимущественно в детском и молодом возрасте (наиболее часто в возрасте от 8–10 до 30 лет) и характеризуются высокой чувствительностью к ЛТ и ХТ. Выделяют «чистую» герминому и негерминогенные герминативно-клеточные опухоли (эмбриональная карцинома (ЭК), опухоль желточного мешка, хориокарцинома, тератома (зрелая, незрелая, тератома со злокачественной трансформацией), смешанные герминативно-клеточные опухоли.

Локализация опухоли очень часто встречается в пинеальной и хиазмально-селлярной области, реже в базальных ганглиях, мозжечке. Герминома может одновременно располагаться в пинеальнной и хиазмально-селлярной области — бифокальная герминома (не относится к метастатической опухоли).

Не секретируют онкомаркеры «чистая» герминома, тератомы, иногда эмбриональная карцинома.

4.7.1. Диагностика

МРТ головного и спинного мозга с контрастированием, исследование онкомаркеров β-ХГЧ, АФП в крови и спинномозговой жидкости, цитологическое исследование ликвора. При поражении хиазмально-селлярной области исследуются гормоны гипофиза.

Диагноз устанавливается на основании локализации опухоли и повышенном уровне онкомаркеров. При отсутствии повышения онкомаркеров («чистая» герминома, тератомы, иногда ЭК) рекомендована биопсия опухоли для установления морфологического диагноза.

При бифокальной герминоме и нормальных показателях онкомаркеров биопсия опухоли не показана.

4.7.2. Лечение

Терапию герминогенных опухолей ЦНС рекомендовано проводить в специализированных центрах.

При выявлении повышения одного или обоих маркеров (β-ХГЧ — ≥ 5 × ВГН, АФП — ≥ 2 × ВГН) проводят ХТ без гистологической верификации опухоли с последующим облучением.

Лечение локализованной герминомы состоит из индукционной ХТ (комбинации «карбоплатин + этопозид»(CE) и «карбоплатин + ифосфамид»(CI) в альтернирующем режиме (всего 4 цикла) с последующей оценкой эффекта (табл. 10). При достижении полного регресса проводится облучение желудочковой системы (СОД 24 Гр), при достижении частичного регресса дополнительно проводится облучение остаточной опухоли (до СОД 40 Гр).

Метастатическая герминома подлежит только лучевой терапии в объеме краниоспинального облучения СОД 24 Гр с бустом на опухолевые очаги СОД 16 Гр.

При метастатической герминоме ХТ не показана!

Лечение негерминогенных опухолей ЦНС начинают с 3-х циклов ХТ по схеме PEI (комбинация «цисплатин + этопозид + ифосфамид») с последующей оценкой эффекта. При достижении полного регресса проводится 4-й цикл ХТ по схеме PEI, затем облучение ложа опухоли СОД 30 Гр и желудочковой системы СОД 24 Гр (при локальной форме) или облучение ложа опухоли СОД 24 Гр и краниоспинальное облучение СОД 30 Гр при метастатической форме. При достижении частичного регресса или стабилизации выполняется хирургическое удаление резидуальной опухоли с оценкой патоморфологического ответа, последующим проведением 4-го цикла ХТ по схеме PEI и аналогичным облучением.

При чистой несекретирующей герминоме проводят облучение желудочковой системы РОД 1,8–2 Гр, СОД 24 Гр (при отсутствии метастазирования) с бустом на остаточную опухоль до СОД 40 Гр. При отсутствии остаточной опухоли буст не проводится. При выявлении метастазирования инициально у пациентов с подтвержденной герминомой проводится только лучевая терапия в объеме КСО СОД 24 Гр, буст на область метастазов и опухоль до СОД 40 Гр.

При наличии остаточной опухоли (негерминогенные опухоли) до начала ЛТ решается вопрос о ее хирургическом удалении. Лучевая терапия при локальной опухоли составляет 54 Гр на область опухоли. При выявлении ининциально метастазов лучевая терапия проводится в объеме КСО СОД 30 Гр и буст на область опухоли до СОД 54 Гр.

При необходимости решается вопрос о ликворошунтирующей операции.

Таблица 10. Режимы лекарственной терапии герминативно-клеточных опухолей

Режим	Схема проведения
«ЧИСТАЯ» ГЕРМИНОМА	
2 блока, всего 4 альтернирующих цикла с интервалом в 21 день (начало 2 цикла на 22 день, 3-й цикл на 43 день и 4-й цикл на 64 день)	
Этопозид + карбоплатин CE	Этопозид 100 мг/м² в/в в 1–3-й дни + карбоплатин 600 мг/м² в/в 1 день;
Этопозид + ифосфамид EI	Этопозид 100 мг/м² в/в в 1–3-й дни + ифосфамид 1800 мг/м² 1–5дни (+ месна[1])
Режимы второй — третьей линий	
Паклитаксел + ифосфамид + цисплатин (TIP)	Паклитаксел 120 мг/м² в/в в 1-й и 2-й дни + ифосфамид 1500 мг/м² в/в во 2–5-й дни (+ месна[1] в/в во 2–5-й дни) + цисплатин 25 мг/м² в/в в 2–5-й дни (+ филграстим 5 мкг/кг п/к в 6–15-й дни или эмпэгфилграстим 7,5 мг п/к в 6-й день), цикл 21день, не более 4 циклов

Режим	Схема проведения
Винбластин + ифосфамид + цисплатин (VeIP)	Винбластин 0,11 мг/кг в/в в 1-й и 2-й дни + ифосфамид 1200 мг/м² в/в в 1–5-й дни (+ месна[1] в/в во 2–5-й дни) + цисплатин 20 мг/м² в/в в 1–5-й дни (+ филграстим 5 мкг/кг п/к в 6–15-й дни или эмпэгфилграстим 7,5 мг п/к в 6-й день), цикл 21 день, не более 4 циклов
Гемцитабин + оксалиплатин (GEMOX)	Гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни + оксалиплатин 130 мг/м² в/в в 1-й день, цикл 21 день, 4–6 циклов
Этопозид	Этопозид 100 мг/сут внутрь в 1–10-й дни, перерыв 14 дней, до прогрессирования[2]
Негерминогенные опухоли[3]	
Цисплатин + этопозид + ифосфамид (PEI)	Цисплатин 20 мг/м² в/в в 1–5-й дни + этопозид 100 мг/м² в/в в 1–3-й дни + ифосфамид 1500 мг/м² в/в в 1–5-й дни (+ месна[1] в/в в 1–5-й дни), цикл повторяется каждые 21 день, всего 4 цикла

[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] *Может использоваться при невозможности или нецелесообразности проведения более интенсивных режимов лечения.*

[3] *Режимы второй — третьей линий те же, что и при «чистой» герминоме.*

Уровень маркеров (АФП, β-ХГЧ) исследуется перед началом каждого цикла. После каждых 2 циклов ХТ 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 и онкомаркеры (АФП, β-ХГЧ) выполняются каждые 3 месяца в течение первого года, затем — каждые 6 месяцев в течение двух лет, затем — 1 раз в год или при появлении неврологической симптоматики.

4.7.4. Рецидивы «чистых» гермином и НГКО

При метастазировании гермономы проводится облучение всей ЦНС с бустом на опухоль/метастазы. При локальном рецидиве — полихимиотерапия, с последующей локальной лучевой терапией (табл. 10).

При рецидиве НГКО рекомендуется применение хирургического вмешательства, с последующим применением ХТ и ЛТ локально или КСО в зависимости от наличия метастазов (табл. 10).

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 стеретаксической 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 гипофракционная ЛТ/стереотаксическая радиохирургия. При менингиоме grade 3 выполняется ЛТ с РОД 1,8 Гр до СОД 59,4–60 Гр, возможно радиохирургическое и гипофракционированное 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, а также неоднократных рецидивах менингиомы grade 1–2 возможно проведение лекарственной терапии (МКЗ II-A) (табл. 11).

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

Режим	Схема проведения
Бевацизумаб	Бевацизумаб 5–10 мг/кг в/в в 1-й и 15-й дни, цикл 28 дней, до прогрессирования заболевания, непереносимой токсичности или объективного ответа на терапию
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, до прогрессирования заболевания, непереносимой токсичности или объективного ответа на терапию

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)**

Все эмбриональные опухоли относятся к высокой группе риска.

К эмбриональным опухолям относятся и пинеобластома grade4, но согласно действующей классификации ВОЗ 2021г, она рассматривается в отдельной рубрике (4.10), посвященной «опухолям шишковидной железы».

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, синдром семейного аденоматозного полипоза (APC), синдром Ли–Фраумени) и нуждаются в генетическом консультировании. Нередко манифестация заболевания начинается именно с общемозговой симптоматики и выявления ОГМ. Наследственные синдромы встречаются при молекулярной группе SHH, в этом случае необходимо провести исследование крови на мутации TP53, PTCH.

При молекулярной группе WNT рекомендовано исследование соматической мутации TP53. При медуллобластоме необходимо провести исследование амплификации MYC и MYCN в опухоли.

Используется классификация медуллобластомы по Чангу (C. Chang) (табл. 12).

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

Категории M	Характеристика
M0	Нет метастазирования
M1	В ликворе при микроскопическом исследовании определяются опухолевые клетки
M2	Метастазы в пределах головного мозга
M3	Метастазы в субарахноидальном пространстве спинного мозга
M4	Метастазы за пределами центральной нервной системы

4.9.2. Лечение

Радикальная хирургическая резекция ассоциируется с лучшим прогнозом. При необходимости в послеоперационном периоде выполняется вентрикулоперитонеальное шунтирование, однако следует помнить о возможности ликворного метастазирования в брюшную полость.

Всем пациентам перед началом терапии рекомендовано выполнить МРТ головного и всех отделов спинного мозга с контрастированием. Лечение необходимо начать спустя 2–4 недели после операции. Отсрочка ЛТ более 6 недель ухудшает прогноз.

После операции пациентам старше 18 лет при M0 и M1 стадии проводится ЛТ (КСО с РОД 1,8–2 Гр и СОД до 35,2 Гр с дополнительным бустом на ЗЧЯ до СОД 55 Гр). Только локальное облучение ложа опухоли возможно при низком или стандартном риске, при отсутствии ликворной подушки в зоне операции (при наличии ликворной подушки ее следует включить в зону облучения).

При наличии метастазов облучение включает: КСО СОД 35,2 Гр, буст на метастазы в головном мозге до СОД 49,6 Гр, буст на метастазы в спинном мозге СОД 49,6 Гр. Буст дополнительно на остаточную опухоль в ЗЧЯ до СОД 60,4 Гр.

Предпочтительно проводить протонную лучевую терапию для уменьшения облучения прилежащих структур, уменьшения риска вторичных опухолей и снижения риска эндокринных нарушений.

После ЛТ всем пациентам проводится ХТ (табл. 13). МРТ головного и спинного мозга с контрастированием выполняется каждые 2 цикла терапии. При наличии остаточной опухоли после завершения ХТ проводится метрономная ХТ или ХТ с темозоломидом или висмодегибом при SHH молекулярной группе (МКЗ II-A).

Таблица 13. Рекомендуемые режимы лекарственной терапии медуллобластомы

Режим	Схема проведения
Цисплатин + этопозид + циклофосфамид	Цисплатин 25 мг/м² в/в в 1–4-й дни + этопозид 80 мг/м² в/в в 1–4-й дни + циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 4-й день, цикл 4–6 недель, 6 циклов
Цисплатин + этопозид + ифосфамид	Цисплатин 20 мг/м² в/в 1–5-й дни + этопозид 80 мг/м² в/в в 1–5-й дни + ифосфамид 1500 мг/м² (+ месна1) 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/м² 6-часовая в/в инфузия (карбоплатин 400 мг/м² в/в 1-часовая инфузия) в 1-й день + ломустин 75 мг/м² внутрь в 1-й день + винкристин 1,5 мг/м² (максимальная доза 2 мг) в/в в 1-й, 8-й и 15-й дни, цикл 41 день, 8 циклов
Темозоломид	Темозоломид 150–200 мг/м² внутрь в 1–5-й дни, цикл 28 дней (5/23), до 24 циклов
Этопозид	Этопозид 50 мг/м² внутрь в 1–21-й дни, цикл 28–35 дней, до 24 циклов или прогрессирования заболевания, непереносимой токсичности
Темозоломид + иринотекан + бевацизумаб	Темозоломид 150 мг/м² внутрь в 1–5-й дни + иринотекан 50 мг/м² в/в в 1–5-й дни + бевацизумаб 10 мг/кг в/в в 1-й и 15-й дни, цикл 28 дней, 6–10 циклов
Висмодегиб[2]	**Висмодегиб** 150 мг 1 раз в день внутрь ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности, цикл 28 дней (до 26 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.*

[2] *При активации SHH пути.*

При выявлении метастазирования у пациентов с медуллобластомой для уменьшения опухоли и улучшения прогноза рекомендовано проведение 2 блоков ХТ, каждый состоит из 4 циклов (табл. 14). Таким образом, рекомендовано 8 циклов каждые 2 недели, после 4-го цикла перерыв составляет 3 недели.

Таблица 14. Рекомендуемый режим лекарственной терапии при медуллобластоме стадия M2–M3 перед лучевой терапией

Режим	Схема проведения: каждые 2 недели, после 4-го цикла — 3 недели перерыв
Винкристин + циклофосфамид	Винкристин 1,5 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 800 мг/м² в/в 1-часовая инфузия в 1–3-й дни (+ месна)

Режим	Схема проведения: каждые 2 недели, после 4-го цикла — 3 недели перерыв
Винкристин + метотрексат, повторить цикл через 2 недели	Винкристин 1,5 мг/м² в 1-й день + метотрексат 5 г/м² в 1-й день в/в 24 часовая инфузия с введением лейковорина 15 мг/м² в/в с 42 часа введения МТХ каждые 6 час до 72 часа и определением метотрексата в крови с 36 часа каждые 6 часов.
Карбоплатин + этопозид	Карбоплатин 200 мг/м² в/в в 1–3-й дни + этопозид 150 мг/м² в/в в 1–3-й дни

Цикл № 2: винкристин + метотрексат проводится 2 раза.

При невозможности определять концентрацию метотрексата в крови после проведения цикла с HD метотрексатом, не рекомендуется проводить этот цикл.

ПЭТ-КТ при медуллобластоме не информативна, поэтому ее не рекомендовано применять.

Переливание компонентов крови рекомендуется, когда уровень гемоглобина падает ниже 70 г/л. Тромбоциты следует переливать при уровне ≤ 25×10^9/л или по клиническим показаниям. Когда количество нейтрофилов ≤ $0{,}5 \times 10^9$/л следует рассмотреть введение КСФ и вводить их предпочтительно в выходные дни. Любой перерыв в лечении должен компенсироваться.

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. 15, рис. 9).

Таблица 15. Рекомендуемые режимы лекарственной терапии нейробластомы/ганглионейробластомы

Режим	Схема проведения
Карбоплатин + этопозид	Карбоплатин 200 мг/м² в/в 1-часовая инфузия в 1–3-й дни + этопозид 150 мг/м² в/в 30-минутная инфузия в 1–3-й дни, цикл 21 день, 4–6 циклов в зависимости от переносимости, до 12 циклов
Цисплатин + этопозид	Цисплатин 40 мг/м² в/в 1-часовая инфузия в 1–3-й дни + этопозид 120 мг/м² в/в 30-минутная инфузия в 1–3-й дни, цикл 21 день, 4–6 циклов в зависимости от переносимости, до 6 циклов

Режим	Схема проведения
Бевацизумаб + иринотекан	Бевацизумаб 5–10 мг/кг в/в в 1-й и 15-й дни + иринотекан 125–200 мг/м² в/в в 1-й и 15-й дни, цикл 28 дней, до 24 циклов в зависимости от переносимости и эффективности
Темозоломид + иринотекан + бевацизумаб	Темозоломид 150 мг/м² внутрь в 1–5-й дни + иринотекан 50 мг/м² в/в в 1–5-й дни + бевацизумаб 10 мг/кг в/в в 1-й и 15-й дни, цикл 28 дней, до 24 циклов в зависимости от переносимости и эффективности
Цисплатин + этопозид + ифосфамид	Цисплатин 20 мг/м² в/в в 1–5-й дни + этопозид 75 мг/м² в/в 1–5-й дни + ифосфамид 750–1200 мг/м² (+ месна[1]) в/в в 1, 3 и 5-й дни, цикл 28 дней, 4–6 циклов в зависимости от переносимости
Темозоломид	Темозоломид 150–200 мг/м² внутрь в 1–5-й дни, цикл 28 дней, до 24 циклов в зависимости от переносимости и эффективности
Этопозид	Этопозид 50 мг/м² внутрь в 1–21-й дни, цикл 28–35 дней, до прогрессирования заболевания, непереносимой токсичности или объективного ответа на терапию
Темозоломид + карбоплатин	Темозоломид 150 мг/м² внутрь в 1–5-й дни + карбоплатин AUC3 в/в в 1-й день, цикл 28 дней, до 6 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.*

4.9.3. Наблюдение

При M + стадии МРТ головного и спинного мозга с контрастированием выполняется каждые 3–4 месяца в течение первых 2-х лет, затем — каждые 6 месяцев до 5 лет наблюдения, затем — 1 раз в год или при появлении неврологических симптомов.

При отсутствии метастазирования — МРТ головного мозга выполнять каждые 3–4 мес, МРТ спинного мозга каждые 6 мес до 2-х лет наблюдения, далее МРТ головного мозга каждые 6 мес, спинной мозг каждые 12 мес до 5 лет наблюдения, далее только МРТ головного мозга 1 раз в 12 месяцев.

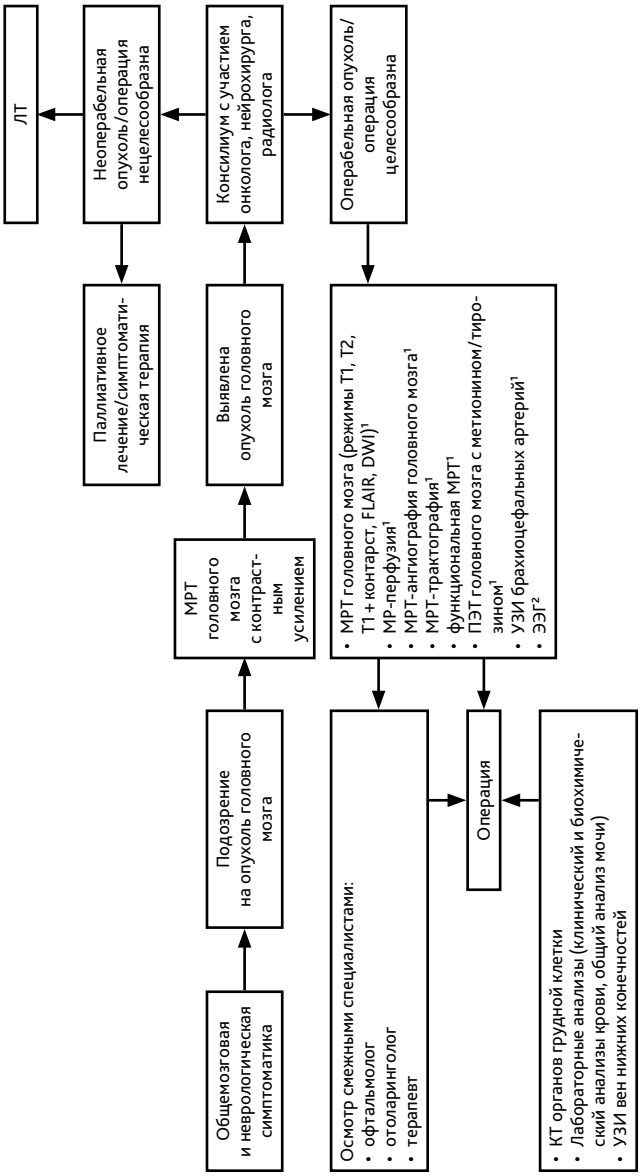
4.10. Опухоли шишковидной железы:

- **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.

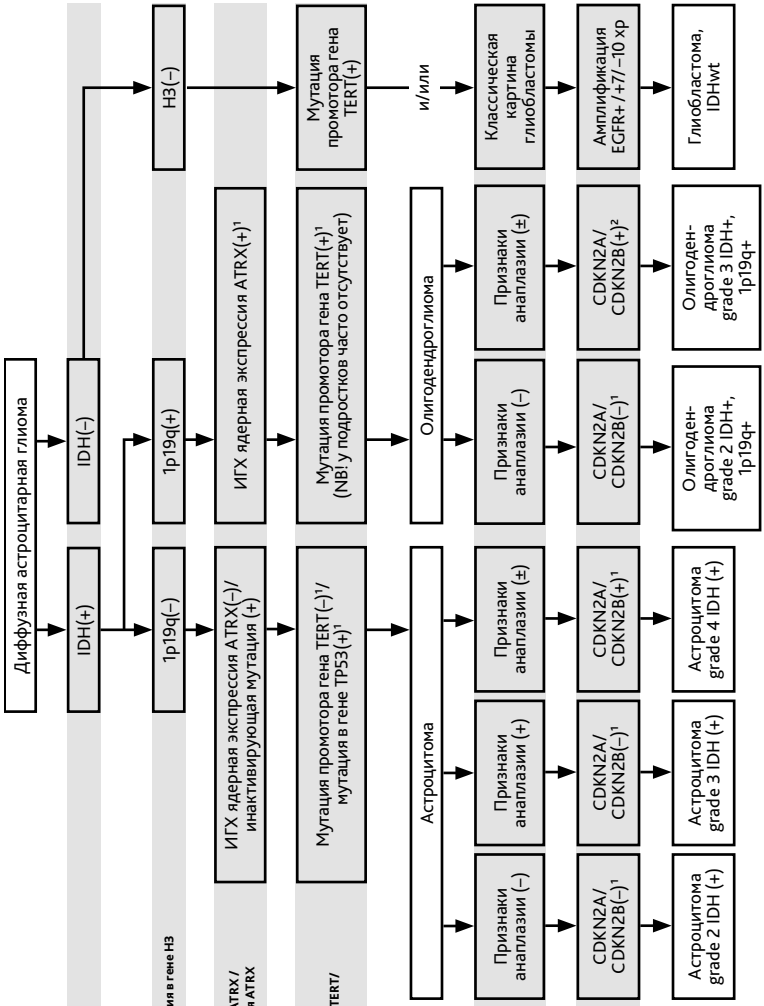
Пинеоцитома grade 1 требует только хирургического лечения. У пациентов с пинеальной паренхиматозной опухолью промежуточной дифференцировки (grade 2) и папиллярной опухолью пинеальной области grade 2 при отсутствии диссеминации опухоли по субарахноидальным пространствам проводится ЛТ на ложе удаленной опухоли. Пациентам с пинеальной паренхиматозной опухолью промежуточной дифференцировки (grade 3) и папиллярной опухолью пинеальной области grade 3 выполняется ЛТ на ложе опухоли.

При пинеобластоме grade 4 режимы ЛТ, ХТ и особенности наблюдения аналогичны таковым при эмбриональных опухолях — лучевая терапия в объеме КСО СОД 35,2 Гр, бустерное облучение ложе опухоли до СОД 55 Гр. ХТ проводится в режиме поддерживающей ПХТ как при медуллобластоме (табл. 13, 15).



[1] *При необходимости.*
[2] *При наличии эпилептических припадков.*

Схема 1. Алгоритм первичной диагностики

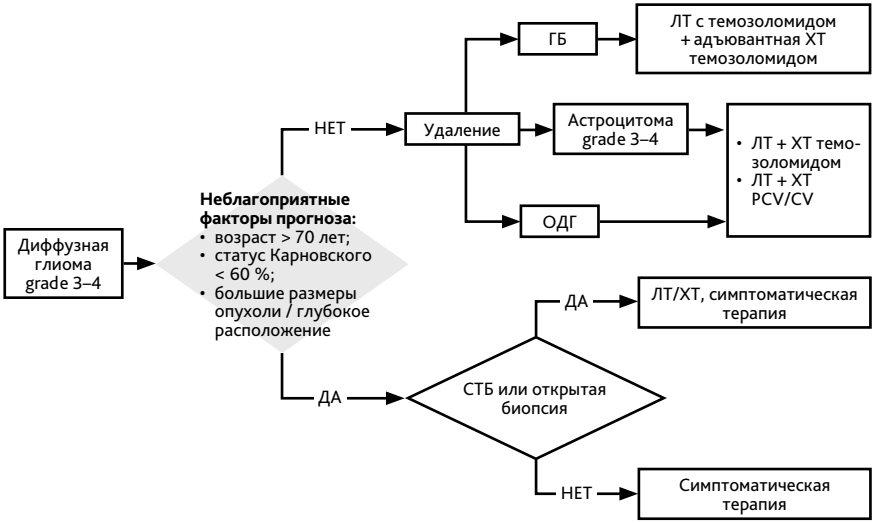


[1] *Характерно, но не требуется для диагноза.*

[2] *Анализ выполняется при сомнительных гистологических признаках анаплазии.*

Схема 2. Алгоритм диагностики диффузных глиом (гистологический вариант)

Схема 3. Алгоритм лечения больных диффузной глиомой grade 2



ГБ — глиобластома;
ОДГ — олигодендроглиома;
PCV — ломустин + прокарбазин + винкристин;
CV — ломустин + винкристин.

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

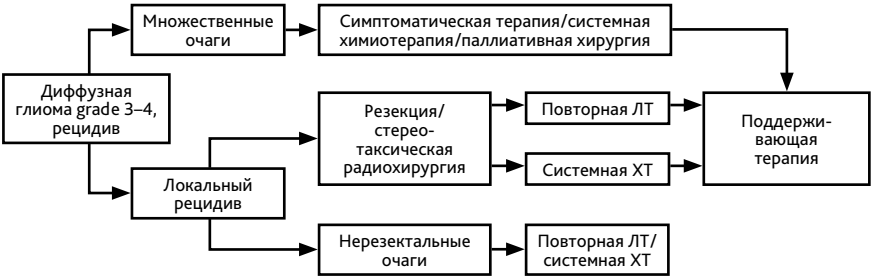


Схема 5. Алгоритм лечения больных с рецидивом диффузной глиомы grade 3–4

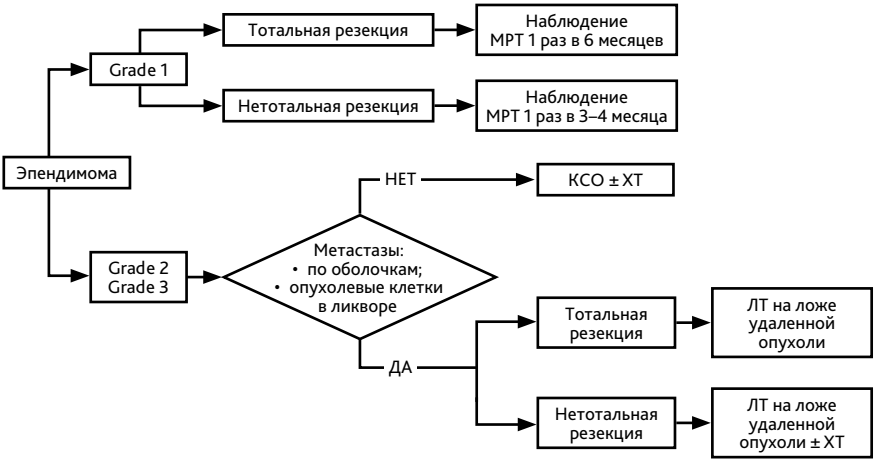


Схема 6. Алгоритм лечения больных эпендимомой grade 1–3

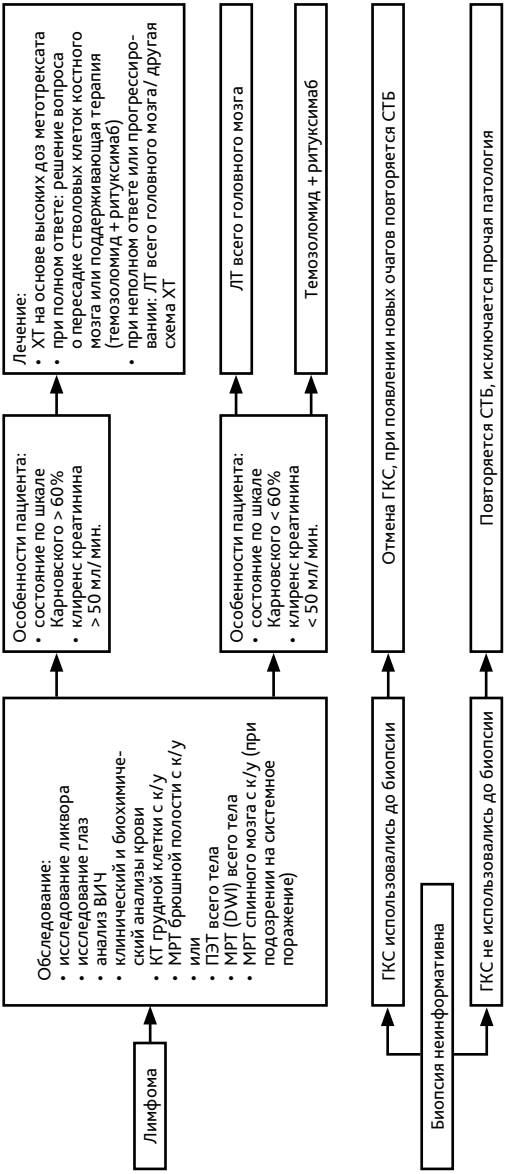


Схема 7. Алгоритм лечения больных лимфомой

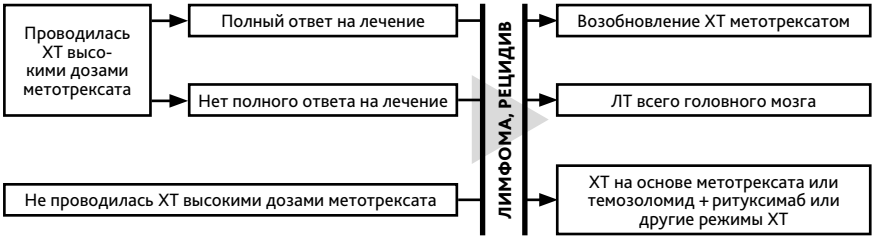


Схема 8. Алгоритм лечения больных с рецидивом лимфомы

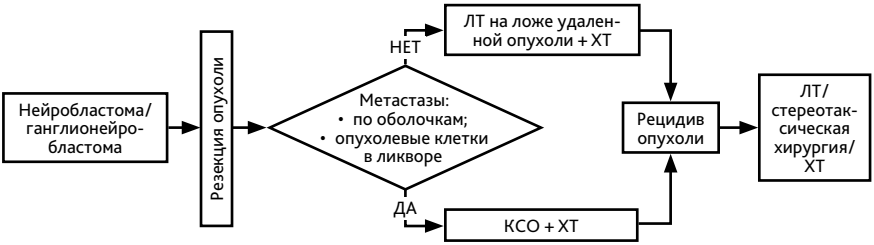


Схема 9. Алгоритм лечения больных нейробластомой ЦНС и ганглионейробластомой ЦНС

DOI: https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.1-11

Цитирование: Насхлеташвили Д.Р., Банов С.М., Бекяшев А.Х. и соавт. Метастатическое поражение центральной нервной системы. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 1.1. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):255–266.

МЕТАСТАТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

В данном разделе указаны критерии оценки клинической значимости применения дорогостоящей противоопухолевой лекарственной терапии в соответствии со шкалой, разработанной экспертной группой (см. стр. 7). В тексте они обозначены, как магнитуда клинической значимости (МКЗ).

Коллектив авторов: Насхлеташвили Д.Р., Банов С.М., Бекяшев А.Х., Ветлова Е.Р., 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, лучевая терапия, стереотаксическая лучевая терапия, радиохирургия, нейрохирургическое лечение

Ежегодные показатели встречаемости метастатического поражения головного мозга при не метастатической и метастатической форме характера онкологической болезни, соответственно, составляют:

- при раке легкого: мелкоклеточный рак 15,8% и 23,5%; плоскоклеточный рак 5,3% и 15,9%; аденокарцинома 14,4% и 26,8%; немелкоклеточный (прочее) 12,8% и 25,6%.
- при раке легкого частота метастазирования в головной мозг зависит от молекулярно-генетических характеристик опухоли и составляет при наличии: EGFR мутации — 15% — 20%; KRAS G12C мутации 10% — 12%; ALK транслокации 4% — 5%.
- при меланоме: 0,6% и 28,2%;
- при раке молочной железы: HR +/HER2- подтип — 0,22% и 5,5%; HR +/HER2 + подтип — 0,6% и 7,9%; HR-/HER2 + подтип — 1,1% и 11,5%; тройной негативный подтип — 0,7% и 11,4%;
- при раке почки: 1,5% и 10,9%;
- при семиноме: 0,9% и 7,6%;
- при раке пищевода: 1,7% и 5,3%.

С учетом накопленной выживаемости — у 40% с меланомой и у 30% пациенток с генерализованной формой РМЖ в течение курса болезни развиваются метастазы в головном мозге.

МГМ 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%.

1. ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА

Общая выживаемость пациентов с МГМ и планирование лечения зависят от ряда клинических факторов (возраст пациента, общее состояние, неврологический дефицит), биологических характеристик 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 является шкала прогноза общей выживаемости GPA (онлайн калькулятор доступен на сайте http://brainmetgpa.com).

Целесообразно выделять:

1) группу благоприятного прогноза: ожидаемая продолжительность жизни ≥ 6 мес. по шкале GPA, отсутствие или стабильное состояние экстракраниальных метастазов, наличие резервов эффективной лекарственной терапии;
2) группу неблагоприятного прогноза: ожидаемая продолжительность жизни < 6 мес. по шкале GPA, экстракраниальная прогрессия, отсутствие резервов лекарственной терапии.

У пациентов с лептоменингиальным поражением выделяют:

1) группу благоприятного прогноза: высокий функциональный статус (индекс Карновского ≥ 60%), отсутствие неврологического дефицита, олигометастатический характер экстракраниальных метастазов, наличие эффективных опций лекарственного лечения;
2) группу неблагоприятного прогноза: низкий функциональный статус (индекс Карновского < 60%), выраженный неврологический дефицит, множественные экстра- и интракраниальные метастазы, энцефалопатия.

2. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Метастатическое поражение головного мозга — это всегда IV стадия опухолевого процесса, при первично выявленном заболевании, по классификации TNM соответствует M1 независимо от значения индексов T и N.

В случае ранее установленной стадии болезни, при появлении метастазов в головном мозге, не меняется стадия по классификации TNM. Устанавливается прогрессирование опухолевого процесса.

В зависимости от количества очагов в головном мозге выделяют:

1) одиночный МГМ, в т. ч. солитарный (в случае отсутствия других отдаленных метастазов);
2) олигометастатическое поражение головного мозга: 2–4 очага в головном мозге;
3) 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 Минздрава РФ по лечению первичного опухолевого очага, метастазирующего в головной мозг. Дополнительно рекомендуется:

1) неврологический осмотр;
2) офтальмологический осмотр с оценкой симптомов внутричерепной гипертензии;
3) МРТ головного мозга с контрастным усилением;
4) КТ с контрастированием (с шагом 1 мм) для диагностики метастатического поражения головного мозга рекомендуется только при наличии противопоказаний к проведению МРТ.

МРТ головного мозга рекомендуется выполнять в следующих режимах:

- до в/в введения контрастного вещества: в режимах Т1 в аксиальной проекции (толщина среза 1–1,5 мм), Т2, ДВИ, FLAIR (толщина среза 3–5 мм);
- после в/в введения контрастного вещества: Т1 в аксиальной проекции (толщина среза 1–1,5 мм), 3D Т1 взвешенные изображения высокого разрешения в аксиальной (или сагиттальной) плоскости с захватом всей головы с применением технологии изотропного воксела (1 мм × 1 мм × 1 мм).

Нейровизуализизию (МРТ или КТ) рекомендуется проводить:

с целью выявления возможного наличия МГМ у пациентов: с мелкоклеточным раком легкого (на всех стадиях заболевания); немелкоклеточным раком легких (начиная со II стадии); меланомы (начиная с IIIC стадии); метастатическим раком молочной железы (HER2-положительный и трижды негативный подтип).

- МРТ головного мозга с контрастированием (внутривенным) рекомендуется проводить у онкологических пациентов в случае появления неврологической симптоматики с целью раннего выявления метастазов в головном мозге.

- Проведение контрольного МРТ головного мозга с контрастированием (внутривенным) рекомендуется у пациентов с МГМ каждые 2–3 месяца на этапе проведения противоопухолевой лекарственной терапии или на этапе наблюдения после окончания локального и системного лечения с целью раннего выявления рецидива заболевания.

4. ЛЕЧЕНИЕ МГМ

У пациентов с МГМ применяются локальные и системные методы лечения. К локальным методам относятся: хирургическое удаление МГМ и дистанционная ЛТ, которая может быть реализована в виде СЛТ в режиме радиохирургии или гипофракционирования и ОВГМ. Оптимальным вариантом лечения у пациентов с МГМ является комбинация методов локального лечения. Варианты комбинации локальных методов лечения определяются числом и объемом МГМ. К системным методам лечения относится ХТ, ГТ, иммунотерапия и таргетная терапия.

План лечения разрабатывается индивидуально, учитываются следующие факторы:

1) распространенность экстракраниальных метастазов, наличие/отсутствие их контроля;
2) наличие/отсутствие резервов противоопухолевой лекарственной терапии;
3) биологические характеристики первичной опухоли и МГМ;
4) наличие крупных по размеру очагов (> 2 см в максимальном измерении, или 4 см^3 в объеме);
5) объем метастатического поражения головного мозга: одиночный метастаз, ограниченное (2–4 очага) или множественное (≥ 5 очагов) метастатическое поражение головного мозга или диссеминированное поражение (по типу милиарного без возможности выделения целевого объема для проведения стереотаксической радиотерапии);
6) лептоменингеальное поражение (ЛМП) головного мозга;
7) функциональный статус пациента;
8) сопутствующая патология;
9) прогноз в отношении ожидаемой продолжительности жизни (больше или меньше 6 мес. по шкале GPA, онлайн калькулятор доступен на сайте https://brainmetgpa.com);
10) локализация МГМ в функционально значимых зонах мозга;
11) наличие неврологических симптомов, обусловленных метастатическим поражением головного мозга.

4.1. Нейрохирургическое лечение

Нейрохирургическую резекцию следует рассматривать у пациентов с крупными, первично выявленными или рецидивирующими симптоматическими МГМ. Нейрохирургическая резекция может быть предложена пациентам в следующих клинических ситуациях:

1) наличие МГМ без выявленного первичного очага: нейрохирургическая резекция является оптимальным методом верификации диагноза и удаления опухоли;
2) наличие крупных МГМ: нейрохирургическая резекция — оптимальной метод для обеспечения локального контроля;
3) наличие МГМ любых размеров с симптомами внутричерепной гипертензии или масс- эффекта: нейрохирургическое лечение позволяет быстро уменьшить неврологические симптомы и улучшить состояние пациента;
4) наличие клинических ситуаций, контроль которых невозможен с помощью других лечебных мероприятий (локальный рецидив после СЛТ, симптомный радионекроз, резистентный к проводимой лекарственной терапии).

При проведении нейрохирургической резекции необходимо учитывать локализацию метастатического очага в зонах мозга, где его удаление может вызывать развитие/нарастание неврологического дефицита. Лучшие показатели общей выживаемости достигаются у пациентов с высоким функциональным статусом и контролем экстракраниального опухолевого процесса. После нейрохирургической резекции рекомендуется послеоперационная СЛТ ложа удаленных очагов в режиме радиохирургии или гипофракционирования, которая проводится в интервале от 4 до 6 недель после операции или предоперационная радиохирургия, которая проводится за 24–48 часов до операции.

В первые 24 часа выполняется контрольная КТ и/или МРТ головного мозга с в/в контрастным усилением, с целью контроля радикальности удаления опухоли и наличия осложнений.

4.2. Лучевая терапия

ЛТ 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 в случае развития новых (дистантных) метастазов) после ранее проведенного лечения. Вариантами ЛТ МГМ являются СЛТ и ОВГМ. СЛТ может быть реализована в режиме радиохирургии (1 фракция) или гипофракционирования (от 3 до 7 фракций) и используется в самостоятельном варианте лечения или в комбинации с ОВГМ или нейрохирургическим лечением.

Не рекомендуется проведение ЛТ у пациентов с бессимптомными МГМ, низким функциональным статусом (индекс Карновского ≤ 50%) или у пациентов с индексом Карновского < 70%, экстракраниальной прогрессией болезни и отсутствием резервов

лекарственной противоопухолевой терапии. Проведение ЛТ противопоказано при наличии симптомов внутричерепной гипертензии, неконтролируемом судорожном синдроме и неконтролируемых психических расстройствах.

Выбор режима фракционирования СЛТ зависит от дозовой нагрузки на нормальную ткань мозга, которая определяется количеством и размерами МГМ. СЛТ в режиме радиохирургии может быть реализована при условии, что при подведении очаговой дозы 20–24 Гр объем нормальной ткани мозга, облученный дозой 12 Гр, не превышает 10 см³ (V12 Гр ≤ 10 см³). Для любых МГМ, при которых V12 Гр > 10 см³, показано проведение СЛТ в режиме гипофракционирования.

У пациентов с наличием от 1 до 4 метастазов в головном мозге и ожидаемой общей выживаемостью ≥ 6 мес. рекомендуется:

- СЛТ в режиме радиохирургии при наличии метастатических очагов в головном мозге максимальным размером ≤ 2 см:

СЛТ 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 минимальном измерении СЛТ в режиме радиохирургии может быть реализована при условии, что при очаговой дозе радиации не ниже 20 Гр объем нормальной ткани мозга, облученный дозой 12 Гр, не превышает 10 см³ (V12 Гр ≤ 10 см³);

При ограниченном поражении головного мозга рекомендован комбинированный подход, включающий хирургическое удаление и стереотаксическую радиотерапию (СРТ). Такое лечение применяется в случаях, когда метастатический очаг: имеет диаметр более 2 см; сопровождается выраженной неврологической симптоматикой или вызывает значительный перифокальный отёк; локализуется в зоне, доступной для безопасной и радикальной резекции.

При наличии указанных факторов сначала может выполняться предоперационная радиохирургия, направленная на точечное воздействие на опухоль до её удаления, без краевого захвата. Это позволяет ограничить дозу на здоровую ткань мозга и потенциально снизить риск распространения опухолевых клеток во время вмешательства, а следовательно, уровня лептоменингеального метастазирования. Резекция при этом должна быть проведена в течение 24–48 часов после облучения. При соблюдении этого условия, предоперационная радиохирургия может быть реализована с дозой 18–20 Гр в среднем (выше рекомендуемой для радиохирургии), объем нормальной ткани мозга, облученный дозой 12 Гр, не превышает 10 см³ (V12 Гр ≤ 10 см³), с вычетом очага.

Альтернативно, при первично выполненной операции, после заживления операционной полости (обычно через 3–4 недели) осуществляется послеоперационная СРТ, нацеленная на область ложа удалённого метастаза с целью профилактики местного рецидива. Ложе опухоли требует дополнительного краевого захвата на 2 мм тканей мозга и на 5 мм вдоль ТМО.

При объеме послеоперационной полости > 8 см³ оптимальным лечением является проведение СРТ в режиме гипофракционирования.

Выбор последовательности и метода комбинированного лечения зависит от клинической ситуации, состояния пациента, объёма метастатического очага и технических возможностей лечебного учреждения.

- СЛТ в режиме гипофракционирования при наличии крупных метастатических очагов в головном мозге и наличии противопоказаний к нейрохирургическому лечению: СЛТ в режиме гипофракционирования является оптимальной опцией у пациентов с наличием крупных очагов 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 см³ 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 ≥ 5 МГМ и благоприятным прогнозом общей выживаемости рекомендуется СЛТ или ОВГМ.

У пациентов с множественными МГМ (5–10 очагов) и благоприятным прогнозом общей выживаемости СЛТ в режиме радиохирургии или гипофракционирования в самостоятельном варианте лечения является предпочтительной лечебной опцией.

Проведение ОВГМ рекомендуется у пациентов, не соответствующих критериям для проведения нейрохирургического лечения и/или СЛТ в качестве основного метода локального лечения. Клиническим сценарием, при котором показано проведение ОВГМ, является наличие множественного (более 10 очагов), диссеминированного или лептоменингеального поражения головного мозга, прогрессирующего на фоне противоопухолевой лекарственной терапии с отсутствием резервов системной терапии с установленной активностью в ЦНС. Стандартные суммарные дозы ОВГМ: 30 Гр (за 10 ежедневных фракций), 37,5 Гр (за 15 ежедневных фракций). У пациентов с благоприятным прогнозом общей выживаемости рекомендуется проведение ОВГМ 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 общей выживаемости (< 6 мес.) и симптомными МГМ возможно проведение короткого курса ОВГМ: 20 Гр за 5 фракций или симптоматическое лечение. В отдельных клинических ситуациях возможно проведение локального лечения (нейрохирургическое и/или ЛТ) с целью коррекции неврологических расстройств. Решение о проведении локального лечения у пациентов с неблагоприятным прогнозом общей выживаемости должно приниматься на мультидисциплинарном консилиуме сучетом потенциальной клинической эффективности и возможных лечебных рисков для пациента.

4.3. Противоопухолевая лекарственная терапия

При МГМ противоопухолевая лекарственная терапия проводится в соответствии с Клиническими рекомендациями Минздрава РФ по лечению первичных нозологических форм (рак легкого, РМЖ, меланома, колоректальный рак, почечноклеточный рак и т. д.). Задачей системной противоопухолевой терапии является улучшение общей выживаемости посредством достижения контроля экстракраниальных метастатических очагов, снижения риска развития новых (дистантных) МГМ.

В случае выявления МГМ при отсутствии экстракраниального прогрессирования целесообразно проведение локального лечения МГМ в соответствии с текущими Клиническими рекомендациями Минздрава РФ и продолжение проводимой противоопухолевой лекарственной терапии.

Наличие гематоэнцефалического барьера ограничивает проникновение лекарственных препаратов в головной мозг, однако, в последние годы в клинической практике появляются препараты с установленной активностью в ЦНС, способные обеспечить регрессию МГМ, что позволяет отложить локальное лечение (ЛТ/нейрохирургическое) до дальнейшей интракраниальной прогрессии без значимого снижения общей выживаемости.

Любое решение об отсрочке локального лечения должно приниматься на консилиуме с участием нейрохирурга, радиотерапевта, специалиста в области лекарственной терапии. При отсрочке локальной терапии регулярное выполнение МРТ головного мозга имеет решающее значение для своевременного старта локальной терапии.

У пациентов с бессимптомными МГМ в случае решения вопроса об отсрочке локального лечения необходимо учитывать характер и локализацию очагов в головном мозге. Некоторым пациентам с бессимптомными метастазами, локализованными в функциональных зонах мозга, желательно проведение локального лечения с целью снижения возможного риска развития неврологического дефицита.

В соответствии с рекомендациями ASCO и ESMO-EANO локальную терапию можно отложить до последующей интракраниальной прогрессии у пациентов с первично выявленными бессимптомными МГМ:

1) НМРЛ с наличием мутации/транслокации EGFR/ALK/ROS1: следует проводить таргетную терапию I линии лечения (осимертиниб, алектиниб, лорлатиниб, бригатиниб);
2) НМРЛ без мутации/транслокации EGFR/ALK/ROS1: следует проводить монотерапию ингибиторами иммунных контрольных точек, если PD-L1 > 50% или системную ХТ в сочетании с ингибиторами иммунных контрольных точек, если PD-L1 < 50%;
3) меланома независимо от BRAF статуса опухоли: следует проводить терапию ипилимумабом и ниволумабом;
4) HER2-позитивный РМЖ: следует проводить терапию согласно Клиническим рекомендациям Минздрава РФ по лечению HER-2-позитивного РМЖ; для пациентов с тройным негативным РМЖ и прогрессирующими МГМ после локального лечения

может рассматриваться стандартная лекарственная терапия. При интракраниальной прогрессии и исчерпанных резервах локального лечения предпочтение отдается препаратам с установленной противоопухолевой эффективностью в головном мозге (трастузумаб дерукстекан).

При симптомных метастазах в головном мозге, в случае отсутствия показаний, или при исчерпанных резервах локального лечения, может быть рекомендовано проведение противоопухолевой лекарственной терапии. Предпочтение отдается препаратам с установленной противоопухолевой эффективностью в головном мозге.

4.4. Терапия глюкокортикостероидами, противосудорожная терапия и поддерживающее лечение

Целью терапии ГКС является временное облегчение клинических симптомов, связанных с масс-эффектом вследствие перифокального отека. Как правило, минимально необходимую дозу ГКС следует использовать в течение как можно более короткого времени с попыткой уменьшения дозы всякий раз, когда это возможно. Пациентам с обширным отеком в сочетании или без масс-эффекта следует назначать ГКС не менее чем за 24 часа до начала ЛТ. Пациенты, получающие ГКС должны получать Н2-блокаторы или ингибиторы протонной помпы, особенно пациентам с анамнезом язвы желудка/кровотечения, и/или принимающим НПВС или антикоагулянты. Пациентам, получающим ГКС, следует оценивать гликемический профиль, особенно пациентам с высоким риском (с сахарным диабетом в анамнезе, при необходимости с переводом на терапию препаратами инсулина). Начальная доза дексаметазона зависит от степени выраженности синдрома внутричерепной гипертензии. Дозы дексаметазона снижаются постепенно, в течение 2-х недель и более с учетом индивидуальной динамики клинических симптомов и возможных осложнений ГКС терапии. Снижение/отмена дексаметазона до хирургического удаления и/или проведения ЛТ нецелесообразна. Назначение и прием ГКС осуществляется в 1–3 приема, перорально (при суточных дозах менее 4 мг) или в/м в соответствии с циркадным ритмом с максимальными дозами в утренние часы и последним приемом не позднее 16–17 часов. Следует воздержаться от назначения ГКС у пациентов, получающих терапию ингибиторами контрольных точек.

Одним из высокоэффективных видов терапии синдрома внутричерепной гипертензии является назначение бевацизумаба. Следует назначать терапию бевацизумабом в следующих случаях:

1) противопоказания к назначению ГКС;
2) радионекроз и локальный рецидив (по данным ПЭТ-КТ с тирозином или метионином) в ранее облученном очаге с целью минимизации объема повторного облучения;
3) симптомные метастазы при планировании терапии ингибиторами контрольных точек.

При наличии симптомного радионекроза, резистентного к терапии ГКС, рекомендуется терапия препаратом бевацизумаб. Бевацизумаб проявляет более высокую активность по сравнению с ГКС и, вероятно, не влияет на эффективность иммунотерапии.

Доза бевацизумаба составляет 5 мг/кг массы каждые 2 недели или 7,5 мг/кг каждые 3 недели; лечение проводится до регресса симптомов или улучшения рентгенологической картины (обычно 4–6 введений) (МКЗ III-А)

Пациенты, у которых имелись судороги, должны получать вторичную противосудорожную профилактику. При планировании и проведении противоопухолевой лекарственной терапии желательно использование антиконвульсантов, не индуцирующих ферменты печени (ламотриджин, леветирацетам). Нежелательно использование карбамазепина, фенитоина, фенобарбитала, а также вальпроата натрия (из-за его возможной гематологической токсичности). Первичная профилактика эпиприступов не рекомендуется, так как не было доказано, что она эффективна в предотвращении первого приступа. Следует применять противосудорожные препараты, которые не взаимодействуют с противоопухолевыми лекарственными средствами.

Проведение паллиативной и симптоматической терапии рекомендуется у пациентов с МГМ и/или с распространенным ЛМП головного мозга при наличии неблагоприятного прогноза в отношении общей выживаемости.

Рекомендуемый алгоритм лечения пациентов с МГМ представлен на рис. 1.

5. ЛЕПТОМЕНИНГЕАЛЬНОЕ ПОРАЖЕНИЕ

Метастатическое 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, сенсомоторные симптомы и др. У пациентов с рентгенологической картиной ЛМП рекомендуется исследование спинномозговой жидкости для цитологического подтверждение диагноза ЛМП.

У пациентов с благоприятным прогнозом без признаков нарушения ликвородинамики проводится системная терапия. Выбор схемы лечения осуществляется с учетом проникновения препаратов в ЦНС.

Возможно проведение интратекальной терапии. Интратекальное введение противоопухолевых лекарств (при наличии возможности) желательно проводить через резервуар Оммайя или через люмбальные пункции. Для интратекальной ХТ при метастатическом поражении мягких мозговых оболочек у пациентов РМЖ используется метотрексат. Схема лечения: метотрексат по 15 мг интратекально 2 раза в неделю (в первый месяц лечения), по 15 мг интратекально 1 раз в неделю во второй месяц лечения, далее — поддерживающая терапия (по 15 мг интратекально 1 раз в 4 недели) (МКЗ I-В).

Лечение проводится в медицинских центрах, имеющих опыт проведения интратекальной ХТ,

При наличии симптомных оболочечных метастатических очагов рекомендуется ЛТ (СЛТ или ОВГМ). В отдельных ситуациях рассматривается КСО. При наличии признаков нарушения ликвородинамики на первом этапе проводится локальное лечение (нейрохирургическое, ЛТ) с целью восстановления ликвородинамики с последующим проведением системной и/или интратекальной терапии. У пациентов с неблагоприятным прогнозом рассматривается поддерживающее лечение и ЛТ (СЛТ или ОВГМ) симптомных очагов.

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 Минздрава РФ по лечению первичного заболевания, ставшего источником метастазирования в головной мозг.

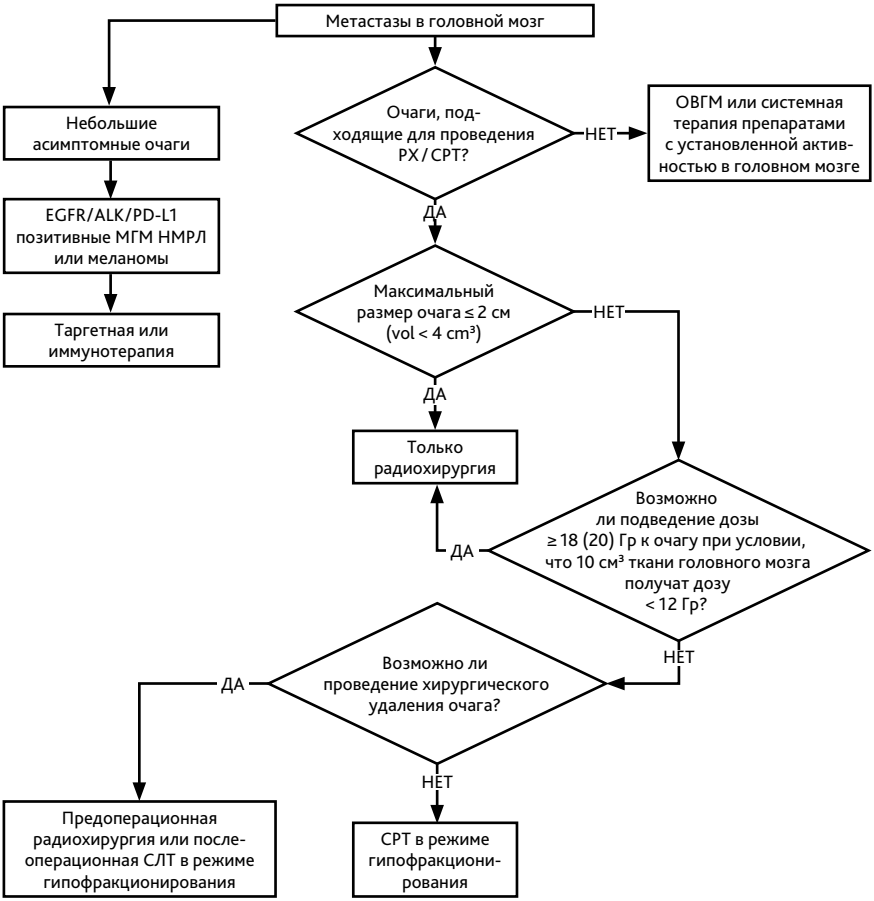


Рисунок 1. Рекомендуемый алгоритм лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга

DOI: https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.1-12

Цитирование: Трякин А.А., Бесова Н.С., Волков Н.М. и соавт. Рак пищевода и пищеводно-желудочного перехода. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 1.1. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):267–288.

РАК ПИЩЕВОДА И ПИЩЕВОДНО-ЖЕЛУДОЧНОГО ПЕРЕХОДА

В данном разделе указаны критерии оценки клинической значимости применения дорогостоящей противоопухолевой лекарственной терапии в соответствии со шкалой, разработанной экспертной группой (см. стр. 7). В тексте они обозначены, как магнитуда клинической значимости (МКЗ).

Коллектив авторов: Трякин А.А., Бесова Н.С., Волков Н.М., Гамаюнов С.В., Кононец П.В., Левченко Е.В., Тер-Ованесов М.Д., Федянин М.Ю., 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 T, N, M

Для определения стадии рака пищевода (РП) используется классификация TNM (UICC, 8-е издание). При определении стадии РП в классификациях UICC и AJCC используются идентичные критерии TNM (табл. 1). Патоморфологические категории pT, pN и pM соответствуют клиническим характеристикам cT, cN и cM.

Таблица 1. Система стадирования рака пищевода по TNM (UICC, 8-е издание)

Первичная опухоль	
Tx	Первичная опухоль не может быть оценена
T0	Нет признаков первичной опухоли
Tis	Карцинома *in situ*/дисплазия высокой степени
T1	Прорастание опухоли в собственную пластинку или подслизистый слой
T1a	Опухоль вовлекает собственную пластинку или мышечную пластинку слизистой оболочки
T1b	Опухоль прорастает подслизистый слой
T2	Прорастание мышечного слоя

T3	Прорастание адвентиции
T4	Прорастание прилегающих структур
T4a	Плевра, брюшина, перикард, диафрагма, вена azygos
T4b	Прилежащие анатомические структуры: аорта, позвонки или трахея
Регионарные лимфатические узлы	
Nx	Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены
N0	Нет метастазов в регионарных лимфатических узлах
N1	Поражение 1–2 регионарных лимфатических узлов
N2	Поражение 3–6 регионарных лимфатических узлов
N3	Поражение 7 и более регионарных лимфатических узлов
Отдаленные метастазы	
M0	Отдаленных метастазов нет
M1	Отдаленные метастазы есть

1.2. Регионарные лимфатические узлы

Регионарными являются следующие группы лимфатических узлов:

Группы шейных лимфатических узлов:

№100 — поверхностные шейные лимфатические узлы;
№101 — шейные параэзофагеальные лимфатические узлы;
№102 — глубокие шейные лимфатические узлы
№103 — парафарингеальные лимфатические узлы
№104 — надключичные лимфатические узлы

Внутригрудные группы регионарные лимфатические узлы:

№105 — верхние грудные параэзофагеальные лимфатические узлы
№106 — внутригрудные паратрахеальные лимфатические узлы
№106rec — по ходу возвратного гортанного нерва
- №106recL — лимфатические узлы по ходу левого возвратного гортанного нерва
- №106recR — лимфатические узлы по ходу правого возвратного гортанного нерва

№106pt — претрахеальные лимфатические узлы №106tb — трахеобронхеальные лимфатические узлы
№107 — субкаринальные (бифуркационные) лимфатические узлы
№108 — средние параэзофагеальные лимфатические узлы
№109 — лимфатические узлы по ходу главных бронхов
- №109L — лимфатические узлы по ходу левого главного бронха

– №109R — лимфатические узлы по ходу правого главного бронха
№110 — нижние параэзофагеальные лимфатические узлы
№111 — наддиафрагмальные лимфатические узлы
№112 — лимфатические узлы заднего средостения (по ходу грудной аорты) №112pul — лимфатические узлы легочных связок

Абдоминальные лимфатические узлы:

№ 1 — правые паракардиальные лимфатические узлы
№ 2 — левые паракардиальные лимфатические узлы
№3a — лимфатические узлы малой кривизны желудка по ходу ветвей левой желудочной артерии
№3b — лимфатические узлы малой кривизны желудка по ходу ветвей правой желудочной артерии
№ 4 — лимфатические узлы большой кривизны желудка
№4sa — лимфатические узлы большой кривизны по ходу коротких артерий
№4sb — лимфатические узлы большой кривизны по ходу левой желудочно -сальниковой артерии
№4d — лимфатические узлы по ходу правой желудочно-сальниковой артерии
№ 5 — супрапилорические лимфатические узлы
№ 6 — субпилорические лимфатические узлы
№ 7 — лимфатические узлы по ходу левой желудочной артерии
№8a — лимфатические узлы по ходу общей печеночной артерии (передние)
№8p — лимфатические узлы по ходу общей печеночной артерии (задние)
№ 9 — лимфатические узлы чревного ствола
№10 — лимфатические узлы ворот селезенки
№11 — лимфатические узлы по ходу селезеночной артерии
– №11p — лимфатические узлы проксимального отдела селезеночной артерии
– №11d — лимфатические узлы дистального отдела селезеночной артерии
№12 — лимфатические узлы печеночно-двенадцатиперстной связки.

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	Локализация в пищеводе	Анатомические границы		Типичное расстояние от резцов, см.
	Код ICD-O-3	Название	Границы	
Шейный отдел	C15.0	Верхняя треть	От глотки до яремной вырезки грудины	15–20
Грудной отдел	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	C15.5	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 стадируются 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 стадируются 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 (c)				Патогистологическая (p)			
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 T	N3	M0		T4b	Любая N	M0
					Любая T	N3	M0
Стадия IVb	Любая T	Любая N	M1	Стадия IVb	Любая T	Любая N	M1

Таблица 4. Классификация аденокарциномы пищевода по стадиям

Клиническая (c)				Патогистологическая (p)			
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 (c)				Патогистологическая (p)			
Стадия III	T2	N1	M0	Стадия IIIa	T1	N2	M0
	T3, T4a	N0, N1	M0		T2	N1	M0
				Стадия IIIb	T2	N2	M0
					T3	N1, N2	M0
					T4a	N0, N1	M0
Стадия IVa	T1–T4b	N2	M0	Стадия IVa	T4a	N2	M0
	T4b	N0, N1, N2	M0		T4b	Любая N	M0
	Любая T	N3	M0		Любая T	N3	M0
Стадия IVb	Любая T	Любая N	M1	Стадия IVb	Любая T	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 хромоэндоскопия, эндоскопия в узко-спектральном пучке света, аутофлюоресценция.
- Мультифокальная биопсия опухоли (не менее 5 фрагментов) с патоморфологическим исследованием опухолевой ткани.
- 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 T), а также позволяет с высокой точностью (чувствительность — 0,8 и специфичность — 0,7) оценить состояние регионарных лимфоколлекторов; для более точного предоперационного стадирования и определения тактики лечения возможно выполнение пункционной биопсии медиастинальных лимфатических узлов.
- ПЭТ-КТ (с ^{18}ФДГ) малоинформативна для определения состояния первичной опухоли (T) 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 ранее выполненных методов визуализации; при аденокарциноме желудка ПЭТ-КТ с ^{68}Ga-FAPI показало лучшую диагностическую точность по сравнению с ^{18}ФДГ ПЭТ-КТ, что может быть экстраполировано и на аденокарциномы пищевода и кардии.
- Молекулярно-генетическое тестирование при патологоанатомическом исследовании биопсийного (операционного) материала:
  - при локализованной аденокарциноме пищевода, когда планируется проведение предоперационной химиотерапии, рекомендуется определение в опухоли экспрессии HER2/neu, статуса MSI/dMMR (методом ПЦР, ИГХ или NGS);
  - рекомендуется определение в опухоли экспрессии PD-L1 (CPS) любым зарегистрированным клоном антитела для планирования послеоперационной иммунотерапии ниволумабом при II–III стадии (плоскоклеточный рак и аденокарцинома) после предоперационной химиолучевой терапии;
  - при планировании паллиативной ХТ при плоскоклеточном раке рекомендуется определение экспрессии PD-L1 (TPS и CPS любым зарегистрированным клоном антитела), при аденокарциноме рекомендуется определение статуса dMMR/MSI (ИГХ или ПЦР), экспрессии PD-L1 (CPS) и экспрессии HER2. При экспрессии HER2/neu 2+ с целью подтверждения амплификации гена рекомендуется выполнение FISH или CISH. В качестве дополнительного молекулярно-генетического тестирования может быть выполнено ИГХ определение NTRK с последующим подтверждением позитивных результатов FISH или CISH.

3. ЛЕЧЕНИЕ

Основным методом лечения РП является хирургический, однако неудовлетворительные отдаленные результаты заставляют комбинировать оперативное вмешательство с ХТ или предоперационной ХЛТ.

3.1. Стадия Tis, Ia (cTis–1aN0M0)

При росте опухоли в пределах слизистой оболочки (Tis, T1aN0M0) рекомендуется выполнение эндоскопической резекции слизистой оболочки пищевода или эндоскопической диссекции подслизистого слоя. Эндоскопическая резекция является методом выбора при РП *in situ* и при тяжелой дисплазии. Кроме того, метод успешно применяется при опухолях пищевода, не выходящих за пределы слизистой оболочки, у больных, имеющих значительный риск хирургических осложнений. При этом 5-летняя выживаемость достигает 85–100%.

При невозможности выполнения эндоскопического лечения возможными вариантами лечения при Tis и T1a являются эзофагэктомия, ХЛТ, брахитерапия, а при дисплазии и Tis — ФДТ.

3.2. Стадия cIb–IIa (cT1b–2N0M0)

Основным методом лечения является хирургический, проведение дополнительной ХТ или ХЛТ не рекомендуется. Лишь при невозможности хирургического лечения (отказ пациента или функциональные противопоказания к хирургическому лечению) проводится ХЛТ в самостоятельном варианте (см. раздел 3.2.3.3).

У отдельных сохранных больных раком шейного отдела пищевода при наличии остаточной опухоли после радикального курса ХЛТ возможно выполнение хирургического лечения, максимальный объем которого может соответствовать ларингофарингоэзофагэктомии с различными вариантами пластики пищевода и последующим голосовым протезированием.

Основным видом операции при РП является субтотальная резекция пищевода с одномоментной внутриплевральной пластикой стеблем желудка 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. Для пластики пищевода может быть использован сегмент толстой или тонкой кишки.

В центрах с наличием достаточного оснащения и обученных специалистов возможно выполнение хирургического лечения с применением малоинвазивных вмешательств (торакоскопия и/или лапароскопия) при условии сохранения объемов хирургического лечения. Малоинвазивные технологии способствуют снижению частоты и степени тяжести послеоперационных осложнений.

Выбор метода хирургического лечения при опухоли пищеводно-желудочного перехода определяется ее локализацией:

При раке I типа по Зиверту и при раке II типа по Зиверту с переходом опухоли на пищевод более 3,0 см 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.

3.3. Клиническая стадия II–III (cT2N0M0 высокого риска (наличие лимфоваскулярной инвазии, размер опухоли свыше 3 см, G3), cT3N0–3M0, cT1–2N1–3M0)

При IIB–III стадиях рака пищевода (cT2N0M0 высокого риска (наличие лимфоваскулярной инвазии, размер опухоли свыше 3–5 см, 3 степень злокачественности), cT1–2N1–3M0, cT3–4N0–3M0) рекомендуется сочетание хирургического лечения с лекарственной и/или химиолучевой терапией: предоперационная химиолучевая терапия или предоперационная химиотерапия (при плоскоклеточном раке), периоперационная химиотерапия (при аденокарциноме) либо самостоятельная химиолучевая терапия (при противопоказаниях к хирургическому лечению, при опухолях шейного отдела пищевода)

3.3.1. Химиотерапия

3.3.1.1. Предоперационная (неоадъювантная) 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, таб. 5) оказалось при незапланированном анализе эффективнее, 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) (таб. 5).

При аденокарциноме нижнегрудного отдела пищевода или пищеводно-желудочного перехода оптимальным является проведение 8 курсов (16 нед.) периоперационной ХТ, при которой 4 курса ХТ назначаются до операции, а 4 курса — после нее. В рандомизи-

рованном исследовании ESOPEC периоперационная терапия в режиме FLOT (5-фторурацил + кальция фолинат + оксалиплатин + доцетаксел, таб. 5) продемонстрировала значительно большую частоту полных патоморфологических регрессий опухоли и увеличение продолжительности жизни по сравнению с химиолучевой терапией по программе CROSS (еженедельный паклитаксел + карбоплатин). У отдельных пациентов (выраженная положительная динамика, хорошая переносимость) возможно проведение полного неоадъюванта (до 16 недель терапии).

У пациентов, неспособных перенести режим FLOT, возможно периоперационное (предпочтительно) применение режимов на основе оксалиплатина, фторурацила и капецитабина: режимы FOLFOX, XELOX либо выполнение на первом этапе хирургического вмешательства с последующей адъювантной химиотерапией вышеуказанными режимами (отсутствуют убедительные данные преимущества периоперационного подхода по сравнению с послеоперационным). В качестве альтернативы таким пациентам может предложена предоперационная ХЛТ режимом CROSS.

При выявлении в опухоли MSI возможно применение предоперационной комбинированной химиоиммунотерапии (до 16–18 недель режимами FLOT, FOLFOX или XELOX с добавлением ниволумаба или пембролизумаба к любому из данных режимов), **комбинации ипилимумаба с ниволумабом** (МКЗ С1), а при противопоказаниях к химиотерапии — монотерапии ниволумабом или пембролизумабом (МКЗ С1) либо хирургическое лечение на первом этапе.

При выявлении в аденокарциномах гиперэкспрессии HER2/neu к режимам химиотерапии FLOT (предпочтительно), FOLFOX или XELOX возможно добавление трастузумаба. Имеющиеся данные об интеграции трастузумаба и иммунотерапии в предоперационную химиотерапию при аденокарциномах свидетельствуют о значимом росте частоты полных патоморфологических ответов. В послеоперационном периоде в таких ситуациях продолжение иммунотерапии или трастузумаба не рекомендуется. Рекомендуемые режимы химиотерапии РП представлены в табл. 5.

3.3.1.2. Послеоперационная (адъювантная) химиотерапия

При плоскоклеточном РП адъювантная ХТ не показана. У пациентов с аденокарциномой или плоскоклеточным РП с экспрессией PD-L1 CPS ≥ 5 (предпочтительно тестирование послеоперационного материала), получивших предоперационную ХЛТ и не достигших после R0-резекции полного лечебного патоморфоза, проведение адъювантной терапии ниволумабом на протяжении 1 года после операции приводит к статистически значимому увеличению общей выживаемости (МКЗ А1).

При аденокарциноме нижнегрудного отдела пищевода послеоперационная ХТ рекомендуется только в составе периоперационной ХТ (см. раздел 3.2.1.1), так как в рандомизированных исследованиях адъювантная ХТ у этих пациентов не изучалась. У больных аденокарциномой пищеводно-желудочного перехода стадии рТлюбаяN1–3M0

или 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

Для улучшения общей выживаемости пациентам с диагнозом плоскоклеточный рак пищевода и пищеводно-желудочного перехода IIB–III стадией (cT2N0M0 высокого риска (наличие лимфоваскулярной инвазии, размер опухоли свыше 3–5 см, 3 степень злокачественности), cT3–4N0–3M0, cT1–2N1–3M0)) рекомендуется проведение предоперационной ХЛТ.

При плоскоклеточном раке пищевода предоперационная химиолучевая терапия наряду с предоперационной химиотерапией являются равнозначными вариантами лечения, первая может иметь некоторые преимущества при локализации опухоли в верхней трети пищевода. При аденокарциноме пищевода предоперационная химиолучевая терапия уступает по эффективности периоперационной химиотерапии FLOT и поэтому может применяться лишь при невозможности проведения периоперационной химиотерапии.

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 (менее предпочтительно) или паклитаксел 175 мг/м² + цисплатин 75 мг/м² при плоскоклеточном раке у ослабленных пациентов) или трех-четырех двухнедельных циклов FOLFOX или 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 лучевая терапия на линейных ускорителях с энергией 6–18 МЭВ с РОД 1,8–2 Гр и СОД — до 41,4–50 Гр Одновременно с ЛТ проводится ХТ на основе цисплатина или карбоплатина (предпочтительно введение паклитаксела 50 мг/м² и карбоплатина AUC21 раз в неделю в течение 5 недель как лучше переносимой опции по сравнению с режимами на основе фторпиримидинов) (табл. 5). В крупном рандомизированном исследовании CROSS, сравнившем 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%.

При выраженной дисфагии перед началом курса дистанционной ЛТ выполняют эндоскопическую электрореканализацию, аргонно-плазменную реканализацию пищевода или пункционную гастростомию. Для коррекции дисфагии перед началом химиолучевой терапии не рекомендуется постановка пищеводного стента-эндопротеза, так как это повышает риск развития перфорации опухоли во время облучения.

Хирургическое вмешательство обычно выполняют через 6–8 нед. после завершения ХЛТ. У пациентов с плоскоклеточным раком пищевода в случае регистрации полного клинического ответа (по данным ЭГДС и КТ) после химиолучевой терапии возможна тактика динамического наблюдения с выполнением хирургического лечения в случае регистрации местного рецидива заболевания. По результатам рандомизированного исследования SANO (хирургическое лечение или наблюдение после достижения полного клинического ответа на ХЛТ) у половины пациентов в дальнейшем развился местный рецидив, в 89% таких случаев удалось выполнить хирургическое вмешательство. Показатели общей выживаемости в обеих группах не различались.

3.3.3.2. Послеоперационная химиолучевая терапия

Проведение послеоперационной лучевой или химиолучевой терапии рутинно не рекомендуется. У пациентов с плоскоклеточным раком пищевода послеоперационная химиолучевая терапия может быть проведена после R1- или R2-резекций при условии восстановления состояния пациента после операции, хотя и отсутствуют убедительные данные о ее влиянии на общую выживаемость. У пациентов с аденокарциномой роль послеоперационной химиолучевой терапии после R1- или R2-резекций четко не определена и может рассматриваться в качестве добавления к послеоперационной химиотерапии. 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 50–56 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). Одновременно с 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.

После самостоятельной ХЛТ в случаях сохранения жизнеспособной опухоли, при местном рецидиве после ХЛТ или при задержке оперативного вмешательства после индукционной ХЛТ более чем на 3 мес. оперативное вмешательство классифицируется как «спасительная эзофагэктомия». К этой же категории оперативных вмешательств следует отнести фаринголаринго-эзофагэктомию по поводу резидуальной опухоли после ХЛТ рака шейного отдела пищевода.

3.4. Нерезектабельный местно-распространенный рак пищевода

3.4.1. Клиническая стадия IVa (T4 или множественные метастазы в регионарных лимфатических узлах средостения)

Основным методом лечения является самостоятельная ХЛТ. Вовлечение перикарда, плевры, легкого и диафрагмы не исключает возможности хирургического лечения в случае объективного ответа на предоперационную терапию.

3.4.2. Клиническая стадия IVb (M1 за счет поражения надключичных лимфоузлов)

Основным методом лечения является ХЛТ (режим аналогичен применяемому при операбельных опухолях) без хирургического вмешательства. При морфологически верифицированных метастазах в надключичных лимфатических узлах методом выбора также является самостоятельная ХЛТ (см. раздел 3.3.3.3). У отдельных пациентов данной группы

может быть рассмотрен вопрос о хирургическом лечении после предоперационной ХЛТ с включением в объем операции билатеральной шейной лимфодиссекции. Поражение чревных лимфатических узлов также не является противопоказанием к проведению ХЛТ с последующим решением вопроса об оперативном лечении. При злокачественной пищеводной фистуле (пищеводно-медиастинальные, пищеводно-легочные и пищеводно-бронхиальные свищи), делающей невозможным проведение ХЛТ, допустимо выполнение комбинированных операций или проведение паллиативной ХТ.

Таблица 5. Основные режимы химиотерапии, применяемые в самостоятельном виде или совместно с лучевой терапией в лечении рака пищевода

Схема	Разовая доза	Дни введения	Интервалы, рекомендованное число курсов
Адъювантная иммунотерапия			
Ниволумаб[1]	3 мг/кг или 240 мг или 480 мг	1 день 1 день	Каждые 2 недели Каждые 4 недели, длительность терапии — 12 месяцев
Одновременная химиолучевая терапия			
Цисплатин Фторурацил	75 мг/м² 1000 мг/м² в сут.	1 день 1–4 дни (96-часовая инфузия)	Каждые 3–4 нед. (2 курса)
Паклитаксел Карбоплатин	50 мг/м² AUC2	1 день 1 день	Еженедельно (5–6 введений)
Оксалиплатин Капецитабин	85 мг/м² 1300 мг/м² в сут.	1, 15, 29 день 1–5 дни каждой недели	
FOLFOX: Оксалиплатин Кальция фолинат Фторурацил Фторурацил	 85 мг/м² 200 мг/м² 400 мг/м² в/в струйно 1600 мг/м²	 1 день 1 день 1 день 1–2 дни (48-часовая инфузия)	Каждые 2 недели (3 курса)
Паклитаксел Фторурацил	50 мг/м² 300 мг/м² в сутки	1 день, 1–4 дни (96-часовая инфузия),	Еженедельно Еженедельно
Пред- или периоперационная химиотерапия			
FLOT: Доцетаксел Оксалиплатин Кальция фолинат Фторурацил[7]	 50 мг/м² 85 мг/м² 200 мг/м² 2600 мг/м²	 1-й день 1-й день 1-й день 1-й день, 24-часовая инфузия	Каждые 2 нед. (по 4 курса до и после операции, предпочтительный режим)

Схема	Разовая доза	Дни введения	Интервалы, рекомендованное число курсов
DCF: Доцетаксел Цисплатин Фторурацил[8]	 75 мг/м² 75 мг/м² 750 мг/м²/сут.	 1-й день 1-й день с 1-го по 5-й дни (120-часовая инфузия, в сутки 24-часовая инфузия)	Каждые 3 нед. (3 курса до операции)
mDCF: Доцетаксел Цисплатин Кальция фолинат Фторурацил Фторурацил	 40 мг/м² 40 мг/м² 400 мг/м² 2000 мг/м² (по 1000 мг/м² в сут.) 400 мг/м² 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. (4–6 курсов до операции)
Цисплатин Фторурацил	75 мг/м² 1000 мг/м² в сутки	1 день 1–4 дни (96-часовая инфузия)	Каждые 3 нед. (3 курса)
Цисплатин Капецитабин	80 мг/м² 2000 мг/м² в сут.	1 день 1–14 дни	Каждые 3 нед. (3 курса)
Доцетаксел Цисплатин Капецитабин	60–75 мг/м² 60–75 мг/м² 1650 мг/м² в сут.	1 день 1 день 1–14 дни	Каждые 3 нед. (3 курса)
Режимы паллиативной химиотерапии			
Ниволумаб Цисплатин Фторурацил[3]	3 мг/кг или 240 мг 75–80 мг/м² 750–800 мг/м² в сут.	1 день 1 день 1–5 дни (120-часовая инфузия)	Каждые 3 нед. (до 4–6 курсов)
Ниволумаб Паклитаксел цисплатин[3]	3 мг/кг или 240 мг 175 мг/м² 75 мг/м²	1 день 1 день 1 день	Каждые 3 нед. (до 4–6 курсов)
Ниволумаб Оксалиплатин Капецитабин[2,5]	360 мг 130 мг/м² 2000 мг/м² в сут.	1 день 1 день 1–14 дни	Каждые 3 нед. (до 6 курсов)
Ниволумаб Оксалиплатин Кальция фолинат Фторурацил Фторурацил[2,5]	3 мг/кг или 240 мг 85 мг/м² 400 мг/м² 2400 мг/м² 400 мг/м² в/в струйно	1 день 1 день 1 день 1 день, 46-часовая инфузия 1 день	Каждые 2 недели (до 9 курсов)
Пембролизумаб Цисплатин Фторурацил[3]	2 мг/кг или 200 мг 75–80 мг/м² 750–800 мг/м² в сут.	1 день 1 день 1–5 дни (120-часовая инфузия)	Каждые 3 нед. (до 4–6 курсов)

Схема	Разовая доза	Дни введения	Интервалы, рекомендованное число курсов
Пембролизумаб Паклитаксел цисплатин[3]	2 мг/кг или 200 мг 175 мг/м² 75 мг/м²	1 день 1 день 1 день	Каждые 3 нед. (до 4–6 курсов)
Пембролизумаб Оксалиплатин Капецитабин[5,6]	2 мг/кг или 200 мг 130 мг/м² 2000 мг/м² в сут.	1 день 1 день 1–14 дни	Каждые 3 нед. (до 6 курсов)
Пембролизумаб **Оксалиплатин** **Кальция фолинат** **Фторурацил** **Фторурацил**[5,6]	2 мг/кг или 200 мг 85 мг/м² 400 мг/м² 400 мг/м² в/в струйно 2400 мг/м²	1 день 1 день 1 день 1 день 1–2 дни (48-часовая инфузия)	Каждые 3 нед. Каждые 2 недели (химиотерапия, до 9 курсов)
Пембролизумаб Трастузумаб Оксалиплатин Капецитабин[5,9]	2 мг/кг или 200 мг 8 мг/кг в первую неделю, далее по 6 мг/кг 130 мг/м² 2000 мг/м² в сут.	1 день 1 день 1 день 1–14 дни	Каждые 3 нед. (до 6 курсов)
Камрелизумаб Паклитаксел Цисплатин[3]	200 мг 175 мг/м² 75 мг/м²	1 день 1 день 1 день	Каждые 3 нед. (до 4–6 курсов)
Камрелизумаб Цисплатин Фторурацил[3]	200 мг 75–80 мг/м² 750–800 мг/м² в сут.	1 день 1 день 1–5 дни (120-часовая инфузия)	Каждые 3 нед. (до 4–6 курсов)
Доцетаксел Цисплатин Фторурацил[8]	75 мг/м² 75 мг/м² 750 мг/м²/сут.	1-й день 1-й день с 1-го по 5-й дни (120-часовая инфузия)	Каждые 3 нед. (до 4–6 курсов)
Доцетаксел Оксалиплатин Кальция фолинат Фторурацил[7]	50 мг/м² 85 мг/м² 200 мг/м² 2600 мг/м²	1-й день 1-й день 1-й день 1-й день, 24-часовая инфузия	Каждые 2 нед. (при аденокарциномах, до 9 курсов)
mDCF: Доцетаксел Цисплатин Кальция фолинат Фторурацил Фторурацил	 40 мг/м² 40 мг/м² 400 мг/м² 2000 мг/м² (по 1000 мг/м² в сут.) 400 мг/м² 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. (до 6–9 курсов)

Схема	Разовая доза	Дни введения	Интервалы, рекомендованное число курсов
DCF:			Каждые 3 нед. (до 4–6 курсов)
Доцетаксел	75 мг/м²	1-й день	
Цисплатин	75 мг/м²	1-й день	
Фторурацил[8]	750 мг/м²/сут.	с 1-го по 5-й дни (120-часовая инфузия, в сутки 24-часовая инфузия)	
TC (плоскоклеточный рак):			Каждые 3 нед. (до 4–6 курсов)
Паклитаксел	175 мг/м²	1 день	
Карбоплатин	AUC5	1 день	
Цисплатин	75–80 мг/м²	1 день	Каждые 3 нед. (до 4–6 курсов)
Капецитабин	2000 мг/м² в сут.	1–14 дни	
Цисплатин	75–80 мг/м²	1 день	Каждые 3 нед. (до 4–6 курсов)
Фторурацил	750–800 мг/м² в сут.	1–5 дни (120-часовая инфузия)	
XELOX:			Каждые 3 нед. (до 6 курсов)
Оксалиплатин	130 мг/м²	1 день	
Капецитабин[7]	2000 мг/м² в сут.	1–14 дни	
FOLFOX:			Каждые 2 недели (до 9 курсов)
Оксалиплатин	85 мг/м²	1 день	
Кальция фолинат	400 мг/м²	1 день	
Фторурацил	400 мг/м² в/в струйно	1 день	
Фторурацил[7]	2400 мг/м²	1–2 дни (48-часовая инфузия)	
Доцетаксел	75 мг/м²	1 день	Каждые 3 нед. (до 6 курсов)
FOLFIRI:			Каждые 2 недели (до 9 курсов)
Иринотекан	180 мг/м²	1 день	
Кальция фолинат	125 мг/м²	1 день	
Фторурацил	400 мг/м²	1 день	
Фторурацил[10]	2400 мг/м²	1–2 дни (48-часовая инфузия)	
XELIRI:			Каждые 3 нед. (до 4–6 курсов)
Иринотекан	200 мг/м²	1 день	
Капецитабин[10]	1600 мг/м² в сут.	1–14 дни	
Доцетаксел	70 мг/м²	1 день	Каждые 3 нед. (до 4–6 курсов)
Цисплатин	70 мг/м²	1 день	
Паклитаксел	175 мг/м²	1 день	Каждые 3 нед. (до 4–6 курсов)
Цисплатин	75 мг/м²	1 день	
Фторурацил	750–1000 мг/м² в сут.	1–4 (96-часовая инфузия)	
Пембролизумаб[4]	2 мг/кг или 200 мг	1 день	Каждые 3 нед.
	400 мг	1 день	Каждые 6 нед. (до 2 лет)

Схема	Разовая доза	Дни введения	Интервалы, рекомендованное число курсов
Ниволумаб[4]	3 мг/кг или 240 мг 480 мг	1 день 1 день	Каждые 2 нед. Каждые 4 нед. (до 2 лет)
Камрелизумаб[4]	200 мг	1 день	Каждые 2 или 3 нед. (до 2 лет)

[1] У пациентов плоскоклеточным раком или аденокарциномой пищевода с экспрессией PD-L1 CPS ≥ 5, которым после проведенной химиолучевой терапии выполнено хирургическое вмешательство в объеме R0 и не достигнут полный лечебный патоморфоз.

[2] У пациентов аденокарциномой пищевода и пищеводно-желудочного перехода с экспрессией PD-L1 CPS ≥ 5 или MSI.

[3] Первая линия терапии, пациенты плоскоклеточным раком с экспрессией PD-L1 CPS ≥ 1 или TPS ≥ 1%.

[4] Вторая и последующие линии терапии, у пациентов плоскоклеточным раком с экспрессией PD-L1 CPS ≥ 10 или TPS ≥ 1%.

[5] Режим может быть использован в качестве неоадъювантной/периоперационной химиотерапии у пациентов с MSI аденокарциномами.

[6] В качестве первой линии терапии у пациентов с аденокарциномой с CPS ≥ 10 или MSI.

[7] При гиперэкспрессии HER2/neu к режимам возможно добавление трастузумаба в стандартных дозах.

[8] Режим требует применения поддержки филграстимом в течение 3–6 дней или эмпегфилграстима п/к однократно или липегфилграстим 6 мг однократно или пэгфилграстим 6 мг однократно. Начало применения колониестимулирующих факторов допускается сразу после завершения инфузии фторурацила.

[9] Первая линия, аденокарцинома, гиперэкспрессия HER2/neu в сочетании с экспрессией PD-L1 CPS ≥ 1.

[10] Вторая линия терапии плоскоклеточного рака пищевода, особенно у пациентов, не получавших ранее фторурацил или капецитабин.

3.5. Клиническая стадия IV (M1, за исключением надключичных лимфоузлов)

Основными задачами лечения пациентов метастатическим раком пищевода являются улучшение качества жизни путем устранения симптомов, обусловленных ростом опухоли, и увеличение продолжительности жизни. Оценка эффективности различных режимов химиотерапии этой категории пациентов затруднена в связи с отсутствием рандомизированных исследований, особенно при плоскоклеточном раке. Химиотерапия рекомендуется пациентам в удовлетворительном общем состоянии (по шкале ECOG 0–2 балла) при отсутствии выраженной (III–IV степени) дисфагии, затрудняющей адекватное питание пациента. В последнем случае на первом этапе показано восстановление проходимости пищевода (стентирование, реканализация, гастростомия). При дисфагии I–II степени химиотерапия позволяет добиться уменьшения степени ее выраженности у ряда пациентов уже к концу первого курса.

Наиболее эффективными препаратами при обоих гистологических вариантах являются цисплатин, фторпиримидины, таксаны, пембролизумаб и ниволумаб (при экспрессии PD-L1), иринотекан. При аденокарциномах также эффективны оксалиплатин (эффективнее и менее токсичнее цисплатина), трастузумаб (при гиперэкспрессии HER2). Дозы кальция фолината в режимах с инфузионным фторурацилом плохо научно обоснованы, имеющиеся ограниченные данные говорят о возможности применения меньших фиксированных доз (например, 100 мг) в случае дефектуры и дефицита препарата.

Лечение IV стадии аденокарцином пищевода и пищеводно-желудочного перехода проводится по принципам лечения рака желудка (см. стр. 289–309).

При плоскоклеточных раках пищевода стандартным режимом химиотерапии остается комбинация цисплатина с инфузией фторурацила или капецитабином, либо комбинация паклитаксела с препаратами платины (цисплатин — предпочтительно, карбоплатин — при противопоказаниях к цисплатину) (режимы указаны в табл. 5). Частота объективных эффектов при использовании подобных режимов составляет около 35%, а продолжительность жизни не превышает 6–8 мес.

Применение таксанов возможно в составе двухкомпонентных схем с цисплатином или трехкомпонентных комбинаций (с цисплатином и фторурацилом). В последнем случае ценой большей токсичности удается повысить объективный эффект до 48%, однако к удлинению продолжительности жизни это, по-видимому, не приводит.

Оптимальная продолжительность химиотерапии первой линии плоскоклеточного рака пищевода неизвестна. При стабилизации процесса на фоне химиотерапии обычно проводится 12 недель, в случае достижения объективного эффекта — до 18 недель.

Химиоиммунотерапия

В рандомизированных исследованиях было показано достоверное улучшение показателей выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости от добавления пембролизумаба, ниволумаба и **камрелизумаба** к комбинации цисплатина и фторурацила в первой линии у пациентов плоскоклеточным раком пищевода с экспрессией PD-L1 TPS ≥ 1 или CPS ≥ 1 (МКЗ I-A1). Равноэффективной альтернативой комбинации цисплатина с фторурацилом и анти-PD1 антителами может быть режим паклитаксел + цисплатин. У ослабленных пациентов — не кандидатов для цисплатина — допустимо в этой комбинации замена цисплатина на карбоплатин, хотя доказательная база для данного подхода при раке пищевода ограничена.

У пациентов с метастатической аденокарциномой пищевода и пищеводно-желудочного перехода с экспрессией PD-L1 CPS ≥ 5 добавление ниволумаба к комбинациям FOLFOX или XELOX в первой линии терапии приводит к достоверному улучшению выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости (МКЗ I-A1). У пациентов с метастатической аденокарциномой пищевода и пищеводно-желудочного перехода с экспрессией PD-L1 CPS ≥ 10 возможно добавление пембролизумаба к комбинации XELOX (в качестве альтернативы режиму XELOX можно использовать и комбинацию FOLFOX), что в первой линии терапии приводит к достоверному улучшению выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости (МКЗ I-A1).

HER2/neu-позитивная аденокарцинома пищевода и пищеводно-желудочного перехода

У пациентов с гиперэкспрессией HER2/neu (3 + по данным иммуногистохимического исследования или 2 + с подтверждением амплификации гена) к режимам химиотерапии рекомендуется добавление трастузумаба, что повышает продолжительность жизни (МКЗ

I-A1). При сочетании гиперэкспрессии HER2/neu и PD-L1 (CPS ≥ 1) возможно применение комбинации XELOX + пембролизумаб + трастузумаб (МКЗ I–D1), что увеличивает продолжительность жизни пациентов по сравнению с комбинацией XELOX + трастузумаб (в качестве альтернативы режиму XELOX можно использовать комбинацию FOLFOX).

Вторая и последующие линии терапии

Стандартной химиотерапии второй линии плоскоклеточного рака пищевода не существует. Ее проведение возможно лишь у отдельных пациентов в общем удовлетворительном состоянии, отвечавших на ранее проводимую химиотерапию. У пациентов с плоскоклеточным раком пищевода с экспрессией PD-L1 (CPS ≥ 10 или TPS ≥ 1%) и не получавших в первой линии иммунотерапию, применение пембролизумаба (МКЗ I-A1), ниволумаба (МКЗ I-C1) и камрелизумаба (МКЗ I-B1) достоверно улучшило продолжительность жизни по сравнению с терапией по выбору исследователя. Другими вариантами второй линии является монотерапия таксанами, режимами на основе иринотекана (FOLFIRI, XELIRI). Лечение аденокарциномы пищевода и пищеводно-желудочного перехода во второй и последующих линиях проводится в соответствии с действующими Клиническими рекомендациями Минздрава РФ по лечению рака желудка.

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.

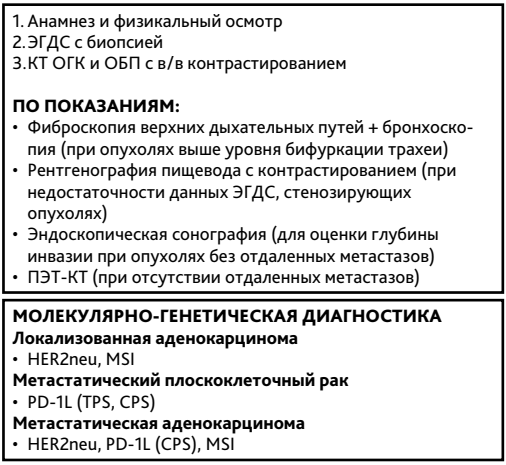
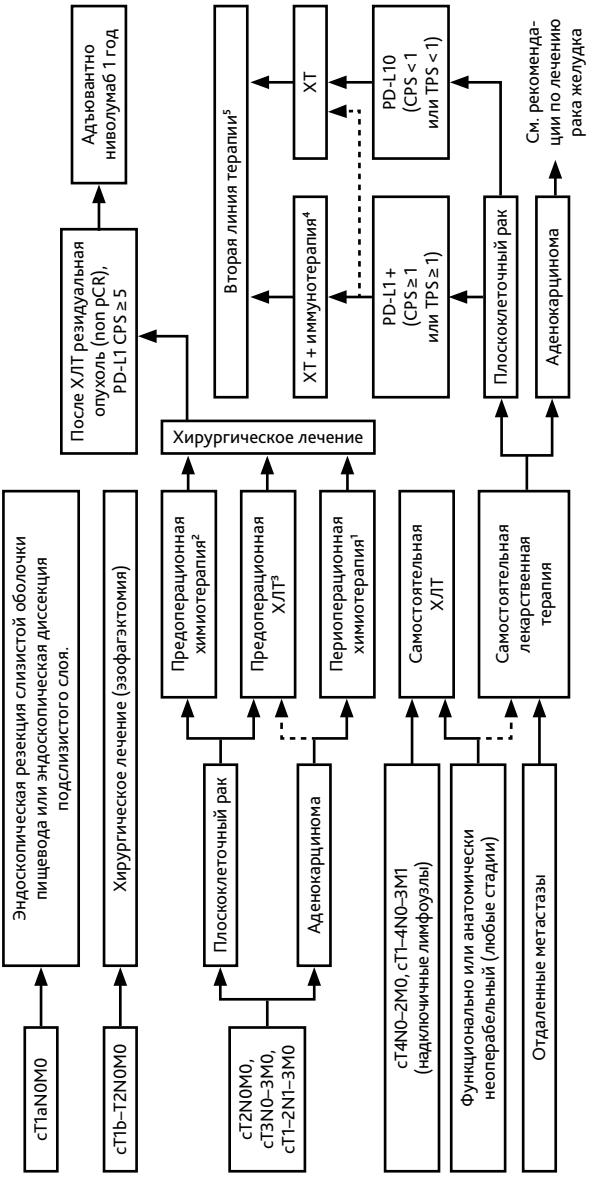


Рисунок 1. Диагностика рака пищевода



[1] *3 курса DCF или 4 курса mDCF.*
[2] *Режим CROSS: одновременно паклитаксел 50 мг/м² + карбоплатин AUC2 еженедельно + лучевая терапия до СОД 41, 4Гр*
[3] *По 4 курса FLOT до и после операции; при MSI или HER2neu + возможно добавление к XT иммунотерапии или трастузумаба;*
[4] *XT на основе цисплатина + фторпиримидин или + паклитаксел с добавление ниволумаба или пембролизумаба (п. 3.5, режимы в табл. 5);*
[5] *Если в I линии не было иммунотерапии — ниволумаб или пембролизумаб при PD-L1 + (PD-L1 CPS ≥ 10 или TPS ≥ 1%); если была иммунотерапия или PD-L10-монотерапия таксанами (режимы в табл. 5)*

Рисунок 2. Лечение рака пищевода

DOI: https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.1-13

Цитирование: Бесова Н.С., Болотина Л.В., Гамаюнов С.В. и соавт. Рак желудка. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 1.1. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):289–309.

РАК ЖЕЛУДКА

В данном разделе указаны критерии оценки клинической значимости применения дорогостоящей противоопухолевой лекарственной терапии в соответствии со шкалой, разработанной экспертной группой (см. стр. 7). В тексте они обозначены, как магнитуда клинической значимости (МКЗ).

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., Стилиди И.С., Телетаева Г.М., 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 (cTNM); при отсутствии отдаленных метастазов окончательная стадия устанавливается после операции по результатам гистологического исследования операционного материала (pTNM), при котором должны быть оценены следующие параметры:

1) глубина инвазии опухоли в стенку желудка и выход за ее границы (категория "T");
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 злокачественности 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 "y", т. е. ypTNM.

При вовлечении в опухолевый процесс зоны пищеводно-желудочного перехода (ПЖП) 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 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 ПЖП 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 *in situ* (опухоль в пределах слизистой оболочки без инвазии в собственную пластинку)/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 в желудочно-ободочную и желудочно-печеночную связки, большой и малый сальники без поражения висцеральной брюшины
T4	Опухоль захватывает серозную оболочку (висцеральная брюшина) или соседние структуры
T4a	Опухоль захватывает серозную оболочку (висцеральная брюшина)
T4b	Опухоль захватывает соседние структуры, такие как селезенка, поперечная ободочная кишка, печень, диафрагма, поджелудочная железа, передняя брюшная стенка, надпочечник, почка, тонкая кишка, забрюшинное пространство
Nx	Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены
N0	Нет метастазов в регионарных лимфатических узлах
N1	Поражение 1–2 регионарных лимфатических узлов
N2	Поражение 3–6 регионарных лимфатических узлов

N3	Поражение ≥ 7 регионарных лимфатических узлов:
N3a	Поражение 7–15 регионарных лимфатических узлов
N3b	Поражение 16 и более регионарных лимфатических узлов
M0	Отдаленные метастазы отсутствуют
M1	Наличие отдаленных метастазов или наличие опухолевых клеток в смывах/биоптатах с брюшины

Таблица 2. Стадирование рака желудка (TNM, 8 редакция, 2017 г.)

Клиническое				**Патоморфологическое**				**После неоадъювантной терапии**			
Стадия	**cT**	**cN**	**cM**	**Стадия**	**pT**	**pN**	**M**	**Стадия**	**урT**	**урN**	**M**
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0	–	–	–	–
I	T1	N0	M0	IA	T1	N0	M0	I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0	IB	T1	N1	M0		T2	N0	M0
					T2	N0	M0		T1	N1	M0
IIA	T1	N1, N2, N3	M0	IIA	T1	N2	M0	II	T3	N0	M0
	T2	N1, N2, N3	M0		T2	N1	M0		T2	N1	M0
					T3	N0	M0		T1	N2	M0
IIB	T3	N0	M0	IIB	T1	N3a	M0		T4a	N0	M0
	T4a	N0	M0		T2	N2	M0		T3	N1	M0
					T3	N1	M0		T2	N2	M0
					T4a	N0	M0		T1	N3	M0
III	T3	N1, N2 или N3	M0	IIIA	T2	N3a	M0	III	T4a	N1	M0
	T4a	N1, N2 или N3	M0		T3	N2	M0		T3	N2	M0
					T4a T4b	N1 или N2 N0	M0		T2	N3	M0
				IIIB	T1 T2	N3b N3b	M0		T4b T4b	N0 N1	M0
					T3 T4a	N3a N3a	M0		T4a	N2	M0
					T4b	N1 или N2	M0		T3	N3	M0

Клиническое				Патоморфологическое				После неоадъювантной терапии			
Стадия	**cT**	**cN**	**cM**	**Стадия**	**pT**	**pN**	**M**	**Стадия**	**урT**	**урN**	**M**
				IIIC	T3 T4a	N3b N3b	M0		T4b T4b	N2 N3	M0
					T4b	N3a или N3b	M0		T4a	N3	M0
IVA	T4b	$N_{любая}$	M0	IV	$T_{любая}$	$N_{любая}$	M1	IV	$T_{любая}$	$N_{любая}$	M1
IVB	$T_{любая}$	$N_{любая}$	M1								

Гистологически аденокарциномы желудка по степени злокачественности делятся на аденокарциномы низкой степени злокачественности (*low grade*), включающие высоко- и умеренно-дифференцированные формы и аденокарциномы высокой степени злокачественности (*high grade*).

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:

1) Определение функционального состояния пациента:
   - 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);
   - оценка количества и тяжести сопутствующих заболеваний, адекватности их терапии;
   - 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;
   - электрокардиография;
   - сбор семейного онкологического анамнеза;

- оценка функционального статуса пациента по шкале ECOG или по шкале Карновского.

2) Определение распространенности заболевания с помощью методов объективного обследования:
   - эзофагогастродуоденоскопия (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 обязательно выполнять эндосонографию желудка в случаях, когда планируется выполнение эндоскопической резекции слизистой оболочки желудка или эндоскопической резекции слизистой оболочки желудка с диссекцией подслизистого слоя;
   - тестирование на *Helicobacter pylori* и его эрадикация в случае обнаружения;
   - рентгеноскопия пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки при распространении опухоли на пищевод для планирования доступа и объема операции или при наличии симптомов опухолевого стеноза;
   - 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 с забором смывов с брюшины для цитологического исследования на предмет наличия свободных опухолевых клеток и забором материала для морфологического исследования обнаруженных изменений показана:
     – при резектабельном раке желудке cT > T2 или cT любая N + (при cT2N0M0 стадии, установленной с помощью эндосонографии, в случае дискогезивной аденокарциномы или подозрении на внутрибрюшинное распространение) перед планированием комбинированного лечения; при

обнаружении перитонеальной диссеминации желательна оценка ее распространенности с помощью PCI (перитонеального ракового индекса);
- при подозрении на перитонеальный канцероматоз и невозможности его верификации путем забора асцитической жидкости или чрескожной биопсии брюшины;
- перед хирургическим вмешательством при планировании конверсионного лечения;
- при подозрении на канцероматоз после ранее проведенного хирургического или комбинированного лечения;

лапароскопия не показана при раннем РЖ, а также при наличии ургентных осложнений, требующих неотложной операции;

- колоноскопия — для исключения опухоли кишки у больных старше 50 лет при планировании радикального лечения;
- ПЭТ-КТ с 18-ФДГ— в качестве дополнительного метода при недостаточной информативности других методов обследования при подозрении на наличие отдаленных метастазов в случаях, когда их подтверждение значимо изменяет тактику лечения (малоинформативен при перстневидноклеточном раке);
- ПЭТ-КТ с FAPI — при локализованных стадиях РЖ диффузного или смешанного подтипов по Lauren в качестве дополнительного метода при недостаточной информативности других методов обследования для уточнения местного распространения процесса, при подозрении на наличие отдаленных метастазов, когда их выявление меняет тактику лечения, а также для дифференциальной диагностики рецидива заболевания от послеоперационных воспалительных изменений;
- биопсия метастазов или подозрительных в отношении метастазов очагов под контролем УЗИ/КТ, когда их подтверждение меняет лечебную тактику;
- определение уровня CA-72-4, РЭА, CA19-9 для динамического контроля в процессе лечения диссеминированных форм;
- остеосцинтиграфия — при подозрении на метастатическое поражение костей;
- консультация невролога — при подозрении на метастатическое поражение ЦНС или наличии симптомов полинейропатии;
- стернальная пункция или трепанобиопсия подвздошной кости (при подозрении на метастатическое поражение костного мозга);
- гистологическое, цитологическое исследование биопсированного материала.

3) Молекулярно-генетическое тестирование
   - определение в опухоли гиперэкспрессии/амплификации HER2 при резектабельных, местнораспространенных нерезектабельных и диссеминированных процессах;
   - тестирование опухоли на наличие MSI для определения показаний к периоперационной/адъювантной химиотерапии при местнораспространенных резектабельных формах для планирования иммунотерапии при местнорас-

пространенных резектабельных, нерезектабельных и диссеминированных процессах;
- исследование опухоли на статус PD-L1 CPS при местнораспространенном нерезектабельном или диссеминированном процессе для планирования иммунотерапии;
- NGS — секвенирование следующего поколения — по показаниям (может быть рекомендовано при диссеминированном раке желудка, рефрактерном к проводимой лекарственной терапии, для выявления редких мутаций при доступности соответствующих лекарственных препаратов, например, слияния NTRK с последующим назначением NTRK-ингибиторов).

При подготовке к хирургическому лечению с целью оценки функционального статуса по показаниям проводят дополнительные функциональные тесты: ЭхоКГ, холтеровское мониторирование, исследование ФВД, УЗДГ 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, радиотерапевта, рентгенолога, терапевта, анестезиолога на основании результатов дооперационного обследования с определением клинической стадии заболевания и функционального состояния больного, при необходимости могут быть привлечены другие специалисты. Лечебная тактика определяется степенью распространённости (стадией) опухолевого процесса и функциональным состоянием пациента. Основным методом радикального лечения РЖ является хирургическое вмешательство, дополняемое в большинстве случаев системной противоопухолевой терапией.

3.1. Лечение раннего и местнораспространенного резектабельного 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 (EMR) или эндоскопическая резекция слизистой оболочки с диссекцией подслизистого слоя (ESD) без потери эффективности лечения. Применение данного вмешательства возможно только после обязательного выполнения эндосонографии и при наличии необходимых технических возможностей.

Абсолютные показания:

- аденокарцинома низкой степени злокачественности без изъязвления (UL0), 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 низкой степени злокачественности без изъязвления (UL0), без признаков инвазии в подслизистый слой (T1a), размером более 2 см (абсолютное показание к удалению методикой диссекции подслизистого слоя);
- аденокарцинома низкой степени злокачественности с наличием изъязвления (UL1), без признаков инвазии в подслизистый слой (T1a), размером ≤ 3 см (абсолютное показание к удалению методикой диссекции подслизистого слоя).

Расширенные показания (только при возможности измерения глубины инвазии в мкм):

- аденокарцинома высокой степени злокачественности без изъязвления (UL0), без признаков инвазии в подслизистый слой (T1a), размером ≤ 2 см (расширенное показание к удалению методикой диссекции подслизистого слоя);
- аденокарцинома низкой степени злокачественности размером ≤ 3 см, без изъязвления (UL0), при которой глубина инвазии диагностирована как T1b (SM1, т. е. ≤ 500 мкм), отсутствует лимфоваскулярная инвазия.

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: проведение планового хирургического вмешательства или незамедлительное выполнение повторного эндоскопического вмешательства, аргон-плазменной коагуляции, ФДТ.

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, ФДТ). 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.

Хирургическое лечение «раннего» РЖ (cTis–T1N0M0) рекомендуется выполнять пациентам, не соответствующим критериям отбора для эндоскопического лечения или при отсутствии технических возможностей для выполнения эндоскопической резекции слизистой оболочки или при нерадикальной эндоскопической резекции.

Вариантом хирургического лечения являются лапароскопические операции: лапароскопическая дистальная субтотальная резекция, лапароскопическая гастрэктомия. Адъювантная лекарственная терапия не показана.

3.1.1.2. Стадии IB–III (Tis–4N1–3M0)

Оптимальным методом лечения является комбинированный: адекватное хирургическое лечение (гастрэктомия или субтотальная резекция желудка в пределах здоровых тканей R0 в сочетании с D2-лимфодиссекцией), дополненное периоперационной или адъювантной ХТ. Предпочтительной тактикой является периоперационная ХТ в комбинации с хирургическим лечением.

При cT2N0M0 возможно 2 тактических подхода: выполнение оперативного лечения на первом этапе с последующим решением вопроса о необходимости назначения адъювантной химиотерапии или периоперационная химиотерапия в комбинации с операцией с учетом наличия факторов высокого риска рецидива заболевания.

Операция может быть выполнена как открытым, так и лапароскопическим способом, в том числе и при местнораспространенном РЖ. При РЖ с распространением на пищевод выше диафрагмы (I тип по Зиверту) возможно применение трансторакальных доступов.

При невозможности хирургического вмешательства (общие противопоказания для хирургического вмешательства, местная распространенность, отказ пациента) рекомендуется проведение лекарственной терапии, в индивидуальных случаях возможно рассмотреть вопрос о проведении ХЛТ.

При выполнении оперативного вмешательства в неадекватном объеме:

- в объеме R1 — с целью удаления оставшихся опухолевых проявлений при pN0–1 может быть рекомендована реоперация, в случае невозможности выполнения реоперации или pN2–3 рекомендуется ХТ или ХЛТ;
- в объеме R2 — рекомендуется ХТ, в случае резекции желудка в пределах опухоли без отдаленных метастазов возможно проведение ХЛТ;
- при неадекватном объеме лимфодиссекции (< D2) может быть рекомендована адъювантная ХТ.

3.1.2. Химиолучевая терапия (ХЛТ)

Показанием для назначения ХЛТ может являться неадекватный объем 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) рецидив опухоли в зоне анастомоза.

В зону облучения включают ложе удаленной опухоли желудка, зону анастомоза и область лимфоузлов с наибольшим риском поражения метастазами в соответствии с локализацией первичной опухоли.

ЛТ фракциями по 1,8 Гр 5 дней в неделю на протяжении 5 недель, СОД 45–50,4 Гр в комбинации с ХТ. Рекомендуемые режимы ХЛТ РЖ представлены в табл. 3.

ХЛТ может применяться для лечения изолированных местных рецидивов или олигометастатической болезни.

Таблица 3. Рекомендуемые режимы химиолучевой терапии рака желудка

Режим химиотерапии (без лучевой терапии)	Количество курсов ХТ до начала ЛТ	ХТ в комбинации с ЛТ (дозы препаратов указаны только для комбинации ХТ с лучевой терапией)	Количество курсов после ХЛТ
Капецитабин 1500–2000 мг/м²/сут. внутрь в два приема (т. е. по 750–1000 мг/м² 2 раза в день) в 1–14-й дни Цикл 21 день	1 (начало за 3–4 недели до начала ХЛТ)	Капецитабин по 1250–1650 мг/м²/сут. внутрь в два приема (т. е. по 625–825 мг/м² 2 раза в день) в дни 1–5 каждой недели в течение 5 недель ЛТ	2 (с началом через 1 мес после окончания ХЛТ)
Оксалиплатин 85 мг/м² в/в в день 1 + кальция фолинат 400 мг/м² в/в в день 1 + фторурацил 400 мг/м² в/в струйно в день 1 + фторурацил 2400 мг/м² в/в в виде непрерывной инфузии 46–48 часов. Каждые 2 недели	1 (за 2 недели до начала ЛТ)	Оксалиплатин 65 мг/м² в/в + кальция фолинат 400 мг/м² в/в в день 1 + фторурацил 400 мг/м² в/в струйно в день 1 + фторурацил 2400 мг/м² в/в 46-часовая инфузия в дни 1 и 22 лучевой терапии	5 (с началом через 3–4 недели после окончания ХЛТ)

3.1.3. Лекарственная терапия

Хирургия остается ключевым методом в лечении больных РЖ при условии отсутствия отдаленных метастазов. Комбинация хирургического лечения с противоопухолевой лекарственной терапией при резектабельном РЖ способствует увеличению безрецидивной и общей выживаемости пациентов благодаря уменьшению объема, а в ряде случаев и исчезновению опухоли, эрадикации микрометастазов и направлена на излечение пациента. Определение конкретного варианта лечения при локализованным РЖ осуществляется на мультидисциплинарном консилиуме.

При диссеминированном РЖ целью лекарственной терапии является увеличение продолжительности жизни пациента и улучшение ее качества вследствие снижения опухолевой нагрузки, достижения контроля роста опухоли и уменьшения или исчезновения симптомов/осложнений, вызванных ростом опухоли.

3.1.3.1. Адъювантная химиотерапия при резектабельном раке желудка

Рекомендована при опухолях pT > 2pN0 и pTлюбая pN + в режиме XELOX который назначается через 3–6 нед. после операции и проводится на протяжении 6 мес., всего 8 курсов (табл. 4). Возможно назначение адъювантной ХТ при pT2N0 с признаками высокого риска рецидива болезни (низкодифференцированный рак, наличие лимфоваскулярной или периневральной инвазии, возраст менее 50 лет или отсутствие D2-лимфодиссекции, патоморфологическое исследование менее 16 лимфоузлов). Согласно исследованию

CLASSIC, проведенному в Южной Корее, Китае и Тайвани, дополнение радикальной операции адъювантной ХТ улучшает 3-годичную безрецидивную выживаемость на 15%: общую на 5%, 5-летнюю безрецидивную выживаемость на 15%, общую — на 9%.

Адъювантная ХТ после радикальной операции без предшествующей неоадъювантной ХТ не рекомендована пациентам с MSI, поскольку не улучшает выживаемость, о чем свидетельствуют результаты мета-анализа 4 крупных исследований (MAGIC, CLASSIC, ARTIST и ITACA-S). Согласно последним рекомендациям ESMO пациентам с наличием MSI в опухоли, подвергшимся радикальному хирургическому лечению без неоадъювантной ХТ, адъювантная ХТ не рекомендуется.

3.1.3.2. Периоперационная химиотерапия при резектабельном раке желудка

Рекомендована при опухоли cT > 1Nлюбая и cTлюбая N+. Предпочтительной программой периоперационной ХТ является режим FLOT: 4 курса предоперационно, с последующей операцией через 4–6 нед. после окончания четвертого курса предоперационной химиотерапии, начало послеоперационного этапа химиотерапии — 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 mFOLFOX6 (3 курса до операции с продолжением того же режима после операции до 6 месяцев, включая предоперационный этап, суммарно до 12 курсов), XELOX (4 курса — до и 4 курса — после операции, суммарно — 8 курсов) или цисплатин + фторурацил (3 курса — до и 3 курса — после операции, суммарно — 6 курсов) с началом послеоперационного этапа через 4–6 нед. после даты операции, максимально допустимый интервал до начала ХТ — 12 нед. (табл. 4).

При непереносимости режима FLOT в ходе периоперационной ХТ возможна редукция доз препаратов или его замена на режим mFOLFOX6. В отдельных ситуациях (значительная распространенность, хорошая переносимость терапии, выраженная положительная динамика, организационные особенности) весь объем периоперацонной химиотерапии может быть проведен на предоперационном этапе.

Согласно последним результатам исследования ESOPEC при резектабельной аденокарциноме ПЖП Зиверт I и II периоперационная ХТ в режиме FLOT по сравнению с предоперационной химиолучевой терапией в режиме CROSS (см. раздел по лечению рака пищевода и ПЖП, стр. 267–288) значимо улучшает общую выживаемость и может быть рекомендована к применению при аденокарциноме ПЖП Зиверт I, II в качестве альтернативного подхода.

В состав предоперационной лекарственной терапии может быть включен трастузумаб при выявлении гиперэкспрессии HER2/neu в опухоли или иммунотерапия (анти-PD1 антитела в комбинации с режимами FLOT, FOLFOX, XELOX) при наличии MSI, что увеличивает частоту достижения полных патоморфологических ответов с возможным положительным влиянием на выживаемость.

При аденокарциноме cT2N0M0 низкой степени злокачественности, а также пациентам пожилого возраста или пациентам с отягощенным соматическим статусом на первом этапе может быть рекомендовано хирургическое лечение с последующим решением вопроса о проведении адъювантной химиотерапии или наблюдении в зависимости от результатов патоморфологического исследования, сроков послеоперационной реабилитации, соматического статуса пациента.

3.2. Лекарственная терапия первично не резектабельного местнораспространенного/диссеминированного (стадия IV, M1) или метастатического/рецидивировавшего рака желудка или пищеводно-желудочного перехода

Больным данной группы показано лекарственное лечение (табл. 4) с целью увеличения продолжительности жизни больных и/или улучшения ее качества или симптоматическая терапия.

3.2.1. Принципы системной лекарственной терапии I линии

- При выборе режима лекарственной терапии необходимо учитывать общее состояние пациента, количество и тяжесть сопутствующих заболеваний, токсический профиль режимов, а также молекулярный фенотип (MSI-, PD-L1- и HER2-статус) опухоли;
- Двухкомпонентные режимы ХТ (дуплеты), рекомендуемые для лечения аденокарциномы желудка и ПЖП, являются равно эффективными и взаимозаменяемыми. Стандартом является комбинация производных платины с фторпиримидином.
- Трехкомпонентные режимы ХТ (mDCF, FLOT) 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.
- При гиперэкспрессии/амплификации HER2 в состав I линии лечения должен быть включен трастузумаб (МКЗ I-A1).
- При MSI или экспрессии PD-L1 CPS ≥ 10 к стандартным дуплетам XELOX или mFOLFOX6 в I линии целесообразно добавление ниволумаба (МКЗ I-A1) или пембролизумаба (МКЗ I-A1).
- При сочетании гиперэкспрессии HER2/neu и PD-L1 CPS ≥ 1 возможно применение комбинации XELOX + пембролизумаб + трастузумаб, что согласно результатам рандомизированного клинического исследования KEYNOTE-811 (МКЗ I–D1) значимо

увеличивает выживаемость по сравнению с комбинацией XELOX + трастузумаб (в качестве альтернативы режиму XELOX можно использовать комбинацию mFOLFOX6).
- 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.
- Пациентам пожилого и старческого возраста, в общем состоянии по шкале ECOG 2 балла, а также пациентам с отягощенным соматическим статусом оптимальным является применение дуплета оксалиплатина с фторпиримидинами (XELOX или mFOLFOX6) с редукцией доз препаратов на 20–40% с возможной эскалацией доз после улучшения состояния. Менее предпочтительной альтернативой является монотерапия фторпиримидинами, доцетакселом, иринотеканом.
- При общем состоянии по шкале ECOG 3 балла или при наличии тяжелых сопутствующих заболеваний показана симптоматическая терапия.
- При назначении тройных комбинаций химиотерапии (DCF, mDCF, 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 количества нейтрофилов после максимального их падения.

3.2.2. Продолжительность лекарственной терапии I линии

Продолжительность I линии ХТ, как правило, ограничена временем регистрации прогрессирования заболевания или появлением признаков неприемлемой токсичности. Оптимальная продолжительность проведения цикловой ХТ 1 линии пациентам с диссеминированным HER2-негативным раком желудка в существующих международных клинических рекомендациях не определена.

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.

Альтернативным вариантом является проведение ХТ I линии до прогрессирования болезни или неприемлемой токсичности.

При назначении в I линии лечения трастузумаба или пембролизумаба/ниволумаба рекомендуется после окончания ХТ их продолжение до прогрессирования болезни или развития неприемлемой токсичности, прекращение иммунотерапии возможно в случае отсутствия

прогрессирования после 2 лет ее применения. У пациентов с MSI распространенным раком желудка отмена иммунотерапии может быть рассмотрена после 1 года ее применения.

3.2.3. Тактика лекарственной терапии при прогрессировании болезни в процессе или после окончания I линии лечения/адъювантной химиотерапии

При общем состоянии пациента по шкале ECOG 3 балла, наличии тяжелых сопутствующих заболеваний или осложнений опухолевого процесса показана оптимальная симптоматическая терапия. При функциональном состоянии пациента по шкале ECOG 0–2 балла и отсутствии тяжелых сопутствующих заболеваний или осложнений опухолевого процесса рекомендуется назначение 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 4 мес. и более после окончания ХТ I линии (для адъювантной ХТ — через 6 и более мес.) возможна реинтродукция режима I линии лечения (адъювантной ХТ). При регистрации прогрессирования процесса на фоне ХТ I линии или адъювантной ХТ или в течение первых 4 месяцев с момента окончания I линии лечения (для адъювантной ХТ — в течение первых 6 месяцев) 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 химиотерапии по сравнению с монохимиотерапией остается открытым. Результаты сравнительных клинических исследований противоречивы.

Согласно результатам рандомизированных исследований применение рамуцирумаба в монорежиме (МКЗ I–D1) или в комбинации с паклитакселом (МКЗ I–D1) статистически значимо увеличивает общую выживаемость больных по сравнению с оптимальной симптоматической терапией или паклитакселом, в связи с чем комбинация рамуцирумаба с паклитакселом является предпочтительной комбинацией II линии. При наличии полинейропатии или при прогрессировании болезни на фоне таксанов возможно назначение комбинации рамуцирумаба с иринотеканом или режимом FOLFIRI. Перспективным походом представляется назначение рамуцирумаба с паклитакселом после 3-месячной терапии I линии дуплетами оксалиплатина с фторпиримидинами при отсутствии при-

знаков прогрессирования заболевания. По сравнению с проведением I линии лечения в течение 6 месяцев и последующей поддерживающей терапией фторпиримидинами до прогрессирования заболевания ранний переход на II линию терапии рамуцирумабом с паклитакселом, по данным исследования ARMANI, сопровождался значимым увеличением выживаемости без прогрессирования и общей. Данный вариант может быть обсужден с пациентами в индивидуальном порядке.

- 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 деруктекана (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. В международном рандомизированном исследовании III фазы DESTINY — Gastric04 назначение трастузумаба деруктекана во 2-й линии лечения после трастузумаб-содержащей 1 линии пациентам с HER2-позитивным статусом опухоли, подтвержденным путем ре-биопсии опухоли после прогрессирования заболевания, сопровождалось значимым увеличением общей выживаемости по сравнению с комбинацией рамуцирумаба с паклитакселом [медианы 14,7 мес и 11,4 мес; ОР 0,70 (0,55–0,90; P = 0,004)]. Препарат при его доступности может быть назначен на индивидуальной основе по решению врачебного консилиума или врачебной комиссии лечебного учреждения с соответствующей записью в медицинской документации (МКЗ I-A1).

Для лечения пациентов с наличием MSI в опухоли или PD-L1 CPS ≥ 10 во II линии терапии рекомендуется назначение ингибиторов контрольных точек (пембролизумаб), если они не были назначены в составе первой линии лечения.

Длительность терапии II и последующих линий определяется эффективностью и переносимостью лечения, которое проводится до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности.

Рекомендуемые режимы II линии лекарственного лечения РЖ представлены в табл. 5.

Вопрос о проведении III и последующих линий лекарственной терапии решается индивидуально по усмотрению врача с учетом функционального статуса больного, эффективности и токсичности предшествующих линий лекарственной терапии, доступности лекарственных препаратов, желания больного. Возможно повторное назначение ранее эффективных или неиспользованных цитостатиков; при PD-L1-позитивных опухолях с CPS ≥ 10-ингибиторов контрольных точек в случае их отсутствия в предыдущих линиях, при опухолях, рефрактерных к проводимой лекарственной терапии и позитивных по слиянию NTRK генов, возможно назначение ларотректиниба или энтректиниба (индивидуальные показания).

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/м²), способ введения	Дни введения	Цикличность
Комбинированные режимы химиотерапии				
CF	Цисплатин	80 мг/м² в/в	1	Каждые 4 нед.
	5-ФУ	1000 мг/м² в/в 24 часа	1, 2, 3, 4, 5	
FOLFIRI	Иринотекан	180 мг/м² в/в	1	Каждые 2 нед.
	Кальция фолинат	400 мг/м² в/в	1	
	5-ФУ	400 мг/м² в/в струйно + 2400 мг/м² в/в 46–48 часов	1	
XP	Цисплатин	80 мг/м² в/в	1	Каждые 3 нед.
	Капецитабин	2000 мг/м² в сутки внутрь в 2 приема	1–14	
XELOX	Оксалиплатин[1]	100–130 мг/м² в/в	1	Каждые 3 нед.
	Капецитабин	2000 мг/м² в сутки внутрь в 2 приема	1–14	
mFOLFOX6	Оксалиплатин	85 мг/м² в/в	1	Каждые 2 нед.
	Кальция фолинат	400 мг/м² в/в	1	
	5-фторурацил	400 мг/м² в/в струйно + 2400 мг/м² в/в 46–48 часов	1	
T-XP[2]	Трастузумаб	6 мг/кг (при первом введении доза 8 мг/кг) в/в	1	Каждые 3 нед.
	Цисплатин	80 мг/м² в/в	1	
	Капецитабин	2000 мг/м² в сутки внутрь в 2 приема	1–14	
T-XELOX[2]	Трастузумаб	6 мг/кг (при первом введении доза 8 мг/кг) в/в	1	Каждые 3 нед.
	Оксалиплатин[1]	100–130 мг/м² в/в	1	
	Капецитабин	2000 мг/м² в сутки внутрь в 2 приема	1–14	
T-mFOLFOX6[2]	Трастузумаб	4 мг/кг (при первом введении доза 6 мг/кг) в/в	1	Каждые 2 нед.
	Оксалиплатин	85 мг/м² в/в	1	
	Кальция фолинат	400 мг/м² в/в	1	
	5-фторурацил	400 мг/м² в/в струйно + 2400 мг/м² в/в 46–48 часов	1	
mDCF	Доцетаксел	40 мг/м² в/в	1	Каждые 2 нед.
	Кальция фолинат	400 мг/м² в/в	1	
	5-фторурацил	400 мг/м² в/в струйно + 2400 мг/м² в/в 46–48 часов	1	
	Цисплатин	40 мг/м² в/в	1	

Название режима	Препараты	Доза (мг/м²), способ введения	Дни введения	Цикличность
FLOT	Доцетаксел	50 мг/м² в/в	1	Каждые 2 нед.
	Оксалиплатин	85 мг/м² в/в	1	
	Кальция фолинат	200 мг/м² в/в	1	
	5-фторурацил[3]	2600 мг/м² в/в 24 часа	1	
FOLFIRINOX	Иринотекан	180 мг/м² в/в	1	Каждые 2 нед.
	Оксалиплатин	85 мг/м² в/в	1	
	Кальция фолинат	400 мг/м² в/в	1	
	5-фторурацил	250–400 мг/м² в/в струйно + 2200–2400 мг/м² в/в 46–48 часов	1	
T-mDCF[2]	Трастузумаб	4 мг/кг (доза при первом введении 6 мг/кг) в/в	1	Каждые 2 нед.
	Доцетаксел	40 мг/м² в/в	1	
	Кальция фолинат	400 мг/м² в/в	1	
	5-фторурацил	400 мг/м² в/в струйно + 2400 мг/м² в/в 46–48 часов	1	
	Цисплатин	40 мг/м² в/в	1	
T-FLOT[2]	Трастузумаб	4 мг/кг (доза при первом введении 6 мг/кг) в/в	1	Каждые 2 нед.
	Доцетаксел	50 мг/м² в/в	1	
	Оксалиплатин	85 мг/м² в/в	1	
	Кальция фолинат	200 мг/м² в/в	1	
	5-фторурацил	2600 мг/м² в/в × 24 часа	1	
T-FOLFIRI[2]	Трастузумаб	4 мг/кг (при первом введении доза 6 мг/кг) в/в	1	Каждые 2 нед.
	Иринотекан	180 мг/м² в/в	1	
	Кальция фолинат	400 мг/м² в/в	1	
	5-фторурацил	400 мг/м² в/в струйно + 2400 мг/м² в/в 46–48 часов	1	
T-FOLFIRINOX[2]	Трастузумаб	4 мг/кг (при первом введении доза 6 мг/кг) в/в	1	Каждые 2 нед.
	Иринотекан	180 мг/м² в/в	1	
	Оксалиплатин	85 мг/м² в/в	1	
	Кальция фолинат	400 мг/м² в/в	1	
	5-фторурацил	250–400 мг/м² в/в струйно + 2200–2400 мг/м² в/в 46–48 часов	1	

Название режима	Препараты	Доза (мг/м²), способ введения	Дни введения	Цикличность
Пембролизумаб + T-XELOX[2] (при HER2+ и PD-L1 CPS ≥ 1	Пембролизумаб	2 мг/кг или 200 мг в/в	1	Каждые 3 нед.
	Трастузумаб	6 мг/кг (при первом введении доза 8 мг/кг) в/в	1	
	Оксалиплатин	130 мг/м² в/в	1	
	Капецитабин	2000 мг/м² в сутки внутрь в два приема	1–14	
N + XELOX (только при экспрессии PD-L1 CPS ≥ 10 или MSI)	Ниволумаб	360 мг	1	Каждые 3 нед.
	Оксалиплатин[1]	100–130 мг/м² в/в	1	
	Капецитабин	2000 мг/м² внутрь в два приема	1–14	
N + mFOLFOX6 (только при экспрессии PD-L1 CPS ≥ 10 или MSI)	Ниволумаб	240 мг	1	Каждые 2 нед.
	Оксалиплатин	85 мг/м² в/в	1	
	Кальция фолинат	400 мг/м² в/в	1	
	5-фторурацил	400 мг/м² в/в струйно + 2400 мг/м² в/в 46–48 часов	1	
P + XELOX (только при PD-L1 CPS ≥ 10 или MSI)	Пембролизумаб	200 мг	1	Каждые 3 нед.
	Оксалиплатин	130 мг/м² в/в	1	
	Капецитабин	2000 мг/м² в сутки внутрь в два приема	1–14	
Монотерапия (только для пожилых и ослабленных больных)				
–	5-фторурацил	800 мг/м²/сут. в/в 24 часа	1, 2, 3, 4, 5	Каждые 3–4 нед.
–	Кальция фолинат	200 мг/м² в/в	1	Каждые 2 нед.
	5-фторурацил	400 мг/м² в/в струйно + 2400 мг/м² в/в 46–48 часов	1	
–	Капецитабин	2000–2500 мг/м² в сутки внутрь в два приема	1–14	Каждые 3 нед.
–	Иринотекан	250 мг/м² в/в	1	Каждые 3 нед.
–	Иринотекан	150–180 мг/м² в/в	1	Каждые 2 нед.
–	Доцетаксел	60–75 мг/м² в/в	1	Каждые 3 нед.
–	Паклитаксел	80 мг/м² в/в	1, 8, 15	Каждые 4 нед.

[1] *При диссеминированном РЖ возможно применение разовой дозы 100 мг/м².*
[2] *Только для HER2-позитивных 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/м², способ введения	Дни введения	Цикличность
Монотерапия			
Иринотекан	250–300 мг/м² в/в	1	Каждые 21 день
Иринотекан	150–180 мг/м² в/в	1	Каждые 14 дней
Доцетаксел	60–75 мг/м² в/в	1	Каждые 21 день
Паклитаксел	80 мг/м² 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
Трастузумаб-дерукстекан	6,4–5,4 мг/кг в/в	1	Каждые 21 день
Комбинированные режимы			
Рамуцирумаб Паклитаксел	8 мг/кг в/в 80 мг/м² в/в	1, 15 1, 8, 15	Каждые 28 дней
Рамуцирумаб Иринотекан	8 мг/кг в/в 150–180 мг/м² в/в	1 1	Каждые 14 дней
Рамуцирумаб Иринотекан Кальция фолинат 5-фторурацил	8 мг/кг в/в 150–180 мг/м² в/в 400 мг/м² в/в 400 мг/м² в/в струйно + 2400 мг/м² в/в 46–48 часов	1 1 1 1	Каждые 14 дней
Рамуцирумаб Иринотекан Капецитабин	8 мг/кг в/в 200 мг/м² в/в 1600 мг/м² в сутки внутрь в 2 приема	1, 8 1 1–14	Каждый 21 день
Иринотекан Цисплатин	60 мг/м² в/в 30 мг/м² в/в	1, 8 1, 8	Каждый 21 день
Иринотекан Капецитабин	200 мг/м² в/в 1600 мг/м² в сутки внутрь в 2 приема	1 1–14	Каждый 21 день
Доцетаксел Капецитабин	60–70 мг/м² в/в 1600 мг/м² в сутки внутрь в 2 приема	1 1–14	Каждый 21 день

3.2.4. Особые клинические ситуации

3.2.4.1. Хирургическое лечение

Хирургическое удаление первичной опухоли и/или метастазэктомия при первично не резектабельном 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 резектабельное состояние в результате эффекта лекарственной терапии при возможности удаления всех существующих опухолевых очагов;
3) переход исходно диссеминированного процесса в операбельный в результате эффекта лекарственной терапии (конверсионное лечение) при возможности удаления всех существующих опухолевых очагов (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.

3.2.4.2. Внутрибрюшинная гипертермическая химиотерапия (HIPEC) и внутрибрюшинная аэрозольная химиотерапия под давлением (PIPEC)

Рутинно не рекомендуются. Допускаются только в рамках клинических исследований.

3.2.4.3. Перстневидноклеточный РЖ

Отличается крайне неблагоприятным прогнозом, характеризуется меньшей чувствительностью к ХТ и ХЛТ. Лечение назначают в соответствии со стандартными рекомендациями, отдельных рекомендаций не разработано.

3.2.4.4. 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.

4. ПРОФИЛАКТИКА

В профилактике рака желудка можно потенциально выделить пять основных направлений:

- модификация образа жизни (отказ от курения, отказ или сокращение приема алкоголя, диета с высоким содержанием свежих фруктов и овощей, с пониженным содержанием соли, употребление зеленого чая;
- эрадикация *H. pylori*;
- скрининг с целью выявления рака желудка на ранних стадиях заболевания, особенно у пациентов пожилого возраста;
- наблюдение за пациентами с ранее выявленными предраковыми состояниями слизистой оболочки желудка и их лечение в необходимых случаях (удаление фундальных полипов желудка, аденом, лечение и постоянное наблюдение за пациентами, страдающими такими заболеванитями как пернициозная анемия, аутоиммунный атрофический гастрит, болезнь Метрие);
- профилактика и ранняя диагностика метахронного рака желудка после проведения радикального оперативного (резекция) или эндоскопического лечения;
- длительное назначение ингибиторов протонной помпы, только по показаниям (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, пищевод Барретта).

5. НАБЛЮДЕНИЕ

Динамическое наблюдение показано пациентам с резектабельным раком желудка/ПЖП после первичного лечения с целью раннего выявления рецидива заболевания или метастазов.

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 и 3-го года после операции, затем — ежегодно.

Инструментальное обследование показано при подозрении на рецидив или метастазирование.

DOI: https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.1-14

Цитирование: Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С. и соавт. Рак ободочной кишки, ректосигмоидного соединения и прямой кишки. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 1.1. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):310–372.

РАК ОБОДОЧНОЙ КИШКИ, РЕКТОСИГМОИДНОГО СОЕДИНЕНИЯ И ПРЯМОЙ КИШКИ

В данном разделе указаны критерии оценки клинической значимости применения дорогостоящей противоопухолевой лекарственной терапии в соответствии со шкалой, разработанной экспертной группой (см. стр. 7). В тексте они обозначены, как магнитуда клинической значимости (МКЗ).

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

- 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
- 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

- Рак
  a. 8140/3 Аденокарцинома БДУ[1]
  b. 8213/3 Зубчатая аденокарцинома[2]
  c. 8262/3 Аденомоподобная аденокарцинома[3]
  d. 8265/3 Микропапиллярная аденокарцинома
  e. 8480/3 Муцинозная (слизистая) аденокарцинома[4]
  f. 8490/3 Рак с диффузным типом роста[5]
  g. 8490/3 Перстневидно-клеточный рак[6]
  h. 8560/3 Железисто-плоскоклеточный рак
  i. 8510/3 Медуллярный рак[7]
  j. 8220/3 Недифференцированный рак БДУ[8]
  k. 8033/3 Рак с саркоматоидным компонентом[9]
  l. 8240/3 Нейроэндокринная опухоль БДУ
  m. 8240/3 Нейроэндокринная опухоль G1
  n. 8249/3 Нейроэндокринная опухоль G2
  o. 8249/3 Нейроэндокринная опухоль G3

---

[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).*

[9] *Нозологическая единица впервые введена комитетом IARC/WHO в МКБ-О в 2019 г. Является диагнозом исключения, соответствует G3–G4.*

p. 8246/3 Нейроэндокринный рак БДУ[1]
q. 8041/3 Мелкоклеточный рак
r. 8013/3 Крупноклеточный нейроэндокринный рак
s. 8154/3 Смешанное нейроэндокринно-ненейроэндокринное новообразование[2].

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 неперитонизированную 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).

---

[1] *Диагноз устанавливается только по результатам по результатам дополнительных исследований (иммуногистохимического, электронной микроскопии).*

[2] *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%).*

T4 — опухоль прорастает в окружающие органы и ткани или 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.

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 M 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

Стадия	T	N	M
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 *a. ileocolica*
Слепая кишка	Вдоль *a. ileocolica*, *a. colica dextra*
Восходящая ободочная кишка	Вдоль *a. ileocolica*, *a. colica dextra*, *a. colica media*
Печеночный изгиб ободочной кишки	Вдоль *a. colica dextra*, *a. colica media*
Поперечная ободочная кишка	Вдоль *a. colica dextra*, *a. colica media*, *a. colica sinistra*, *a. mesenterica inferior*
Селезеночный изгиб ободочной кишки	Вдоль *a. colica media*, *a. colica sinistra*, *a. mesenterica inferior*
Нисходящая ободочная кишка	Вдоль *a. colica sinistra*, *a. mesenterica inferior*
Сигмовидная кишка	Вдоль *aa. sigmoideae*, *a. colica sinistra*, *a. rectalis superior*, *a. mesenterica inferior*
Прямая кишка	Вдоль *a. rectalis superior*, *a. mesenterica inferior*, *a. iliaca interna*, *a. obturatoria*, мезоректальные лимфоузлы

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 нижеследующим 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. Стадирование по Kikuchi или Haggitt возможно только при наличии в удаленном макропрепарате мышечного слоя кишечной стенки

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 Т3 рака прямой кишки

Для персонализации показаний к предоперационному лечению Т3 рака прямой кишки используется основанная на данных МРТ дополнительная классификация:

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 толстой кишки развитие заболевания связано с наличием известных наследственных синдромов. Наиболее распространённые — синдром Линча, семейный аденоматоз толстой кишки и *MUTYH*-ассоциированный полипоз, редкие гамартомные полипозные синдромы. 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). При соответствии анамнеза пациента

критериям Amsterdam II, НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих или рекомендациям Bethesda целесообразно провести исследование его опухолевого образца на наличие дефицита белков системы репарации неспаренных оснований иммуногистохимическим (ИГХ) методом, а при обнаружении данного дефекта в дальнейшем провести секвенирование соответствующего (только одного) гена системы MMR для поиска наследственного патогенного варианта. Если же у пациента проводится поиск микросателлитной настабильности в образце опухоли, и она обнаруживается, а возможности провести исследование дефицита белков системы репарации неспаренных оснований ИГХ методом — нет, то необходимо провести секвенирование всех 4 генов системы MMR. Если при секвенировании генов MMR патогенный вариант не обнаружен, то желателен поиск крупных вставок/делеций методом MLPA. В случае, когда пациент не соответствует указанным критериям, но в его образце обнаружена микросателлитная нестабильность/дефицит белков системы репарации неспаренных оснований, возможно рассмотреть дальнейшее исследование генов системы MMR

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, онкомаркер 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-брюшной полости с детальной оценкой состояния толстой кишки — 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 органов брюшной полости с внутривенным контрастированием. При раке ободочной кишки обязательно наличие описания локализации и степени распространения первичной опухоли. Для небольших образований, которые не видны на КТ-изображениях, факт невозможности их визуализации должен быть письменно констатирован.
- КТ органов грудной клетки.
- 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 для первичного стадирования и после предоперационного лечения. 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 и до пуборектальной петли (зубчатой 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 нижнеампулярного 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 или ПЭТ-КТ с ^{18}ФДГ — 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 с ^{18}ФДГ — 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 с цитологическим исследованием смывов с брюшины при резектабельных стадиях болезни — при подозрении на диссеминацию опухоли по брюшине.
- МРТ 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 монито-

рирование сердечной деятельности, исследование ФВД, УЗДГ 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 Минздрава РФ по лечению рака прямой кишки.•

2.5. Иная диагностика

- Рекомендуется выполнить анализ опухолевого материала на наличие микросателлитной нестабильности/дефицита белков системы репарации неспаренных оснований при II и III стадии болезни, а также при местнораспространенном раке толстой кишки до начала лечения, что может повлиять на выбор (нео) адъювантного лечения.
- Если диагностированы отдаленные метастазы, необходимо выполнять анализ опухолевого материала на наличие соматической мутации генов семейства *RAS* (экзонов 2–4 гена *KRAS* и экзонов 2–3 гена *NRAS*), с указанием мутации (приложение Б), гена *BRAF*, с указанием мутации (приложение В), на микросателлитную нестабильность/дефицит белков системы репарации неспаренных оснований, экспрессии или амплификации HER2/neu, что может повлиять на выбор таргетного агента в лечении метастатического процесса.
- Если мутации в генах *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* определялись методом ПЦР и их не было обнаружено, то возможно рассмотреть проведение дальнейшего генетического поиска методом секвенирования, что может дополнительно выявить альтерации у 14–17% пациентов за счет выявления редких мутаций в этих генах, не входящих в спектр анализируемых ПЦР, а также мутаций с низкой частотой альтернативного аллеля (частота альтернативного аллеля 1%) и анализа дополнительных генов, ассоциированных с резистентностью к цетуксимабу или панитумумабу (тесты по гиперселекции). Молекулярно-генетический анализ возможно выполнять как на биопсийном материале опухоли, так и в циркулирующей опухолевой ДНК как методом ПЦР, так и секвенированием следующего поколения. При невозможности выполнения анализа на оптимальный спектр мутаций в генах *RAS*, необходимо рассмотреть возможность обращения в референсный центр.
- При метастатическом раке толстой кишки с микросателлитно нестабильным фенотипом и отсутствием мутации в гене *BRAF* возможно определение транслокаций генов *NTRK*, *ROS1*, *ALK*, *RET* в связи с относительно высоким шансом их наличия

В отсутствии микросателлитной нестабильности при метастатическом раке возможно рассмотреть определение соматических мутаций в генах *POLD1* и *POLE*, при этом в заключении необходимо указывать только клинически значимые.

- При выявлении мутации в гене *KRAS* G12C, возможно, определение биаллельных мутаций в гене *MUTYH* с целью рассмотрения назначения иммунотерапии при метастатическом заболевании.
- У пациентов после радикального хирургического лечения при раке прямой кишки pTNM I–III стадии или ободочной кишки pTNM II–III стадии у пациентов от 18 до 80 лет возможно рассмотреть определение мутационного статуса гена *PIK3CA*/*PIK3R1*/*PTEN* методом секвенирования, что может повлиять на назначение ацетилсалициловой кислоты с целью вторичной профилактики.
- Пациентам, которым планируется проведение химиотерапии с включением фторпиримидинов, возможно рассмотреть определение 4 основных вариантов гена *DPYD*: c. 1905 + 1G > A (rs3918290), c. 2846A > T (rs67376798), c. 1679T > G (rs55886062) и c. 1236G > A (rs56038477), ассоциированных с токсичностью данного класса препаратов (приложение Г). Однако редкость гомозиготных вариантов данных полиморфизмов не позволяет назначать данный анализ в рутинной практике всем пациентам. При этом наличие гетерозиготных мутаций не всегда является отражением клинически значимого дефицита фермента дигидропиримидиндегидрогеназы. Пациентам, которым планируется проведение химиотерапии с включением иринотекана, возможно рассмотреть определение вариантов гена *UGT1A1*, ассоциированных с токсичностью данного класса препаратов (приложение Д).
- Генетическое тестирование для исключения наследственных ассоциированных с развитием опухолей синдромов рекомендуется в следующих случаях:
  - подозрение на синдром Линча — секвенирование генов *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* и *PMS2* и поиск крупных делеций/вставок методом MLPA;
  - при соответствии пациента критериям Amsterdam II (приложение А), НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих или рекомендациям Bethesda (приложение А) и (или) наличии в его опухолевом образце MSI/dMMR;
  - подозрение на семейный аденоматоз — секвенирование гена *APC* и поиск крупных делеций/вставок методом MLPA;
  - при наличии у пациента более 100 полипов кишечника или
  - при наличии у пациента родственника 1 линии с установленным диагнозом семейного аденоматоза толстой кишки (при наличии родственника с выявленным патогенным вариантом гена *APC*);
  - подозрение на наличие аттенуированной формы семейного аденоматоза (от 20 до 100 полипов) — секвенирование гена *APC*. *MUTYH*-ассоциированный полипоз — секвенирование гена *MUTYH* — пациенты, у которых выявлено более 20 полипов толстой кишки, но с отрицательным анализом на патогенный вариант *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, синдрома Блума и *NTHL1*-ассоциированного полипоза, остальные наследственные синдромы, связанные с развитием колоректального рака, носят аутосомно-доминантный характер. При наличии яркого семейного анамнеза злокачественных заболеваний пациентам с исключенными семейным аденоматозным полипозом и синдромом Линча показана консультация генетика для потенциального выявления более редких заболеваний: синдромов Пейтца–Егерса, Ли–Фраумени, Блума, Коудена, ювенильного полипоза, олигодонтии и колоректального рака, *NTHL1*-ассоциированного полипоза, *POLD1* и *POLE*-ассоциированных полипозов, *PTEN*-гамартомных опухолевых синдромов (https://www.insight-group.org/syndromes/). Учитывая разнообразие наследственных синдромов и сложность их диагностики наиболее оптимальным является применение мультигенных панелей NGS или полноэкзомного секвенирования. При наличии сегментарного поражения толстой кишки множественными полипами необходимо проводить дифференциальную диагностику с воспалительными полипами на фоне язвенного колита.

- Рекомендуется проводить гистологическое исследование хирургически удаленного опухолевого препарата, при этом в морфологическом заключении рекомендуется отразить следующие параметры:
  - 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 периколярной 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 экспрамуральной 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 InternationalTumor Budding Consensus Conference (2016);
- гистологические признаки, значимо ассоциированные с MSI (зубчатая, перстневидноклеточная, муцинозная и медуллярная аденокарцинома, интра- и пери- туморальная лимфоидная инфильтрация, правосторонняя локализация опухоли);
- при наличии предшествующей неоадъювантной терапии указать степень регрессии опухоли и название использованной шкалы по оценки регрессии опухоли (предпочтительно использование шкал Mandard или Ryan);
- для малигнизированных полипов на широком основании при инвазии в пределах подслизистого слоя (pT1) дополнительно указывать глубину инвазии по Kikuchi;
- для малигнизированных полипов на ножке при инвазии в пределах подслизистого слоя (pT1) дополнительно указывать глубину инвазии по Haggitt;
- в малигнизированных полипах при невозможности оценки инвазии по Haggitt и Kikuchi может быть указано только наличие или отсутствие поражения границ резекции.

3. ЛЕЧЕНИЕ

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 Минздрава РФ 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.

3.1. Особенности лечения рака прямой кишки I–III стадий

3.1.1. 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) или эндоскопической резекции с диссекцией в подслизистом слое.

3.1.2. Основными показаниями к проведению предоперационного лечения являются локализация опухоли < 5 см от наружного края анального канала, поражение циркулярной границы резекции (по данным МРТ малого таза), поражение регионарных лимфатических узлов (по данным МРТ малого таза). Алгоритм выбора предоперационного лечения представлен на рис. 1. Выбор предпочтительного режима лечения в различных клинических ситуациях разобран в отдельных тезисах ниже.

- 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 cT1–3bN0–1M0 без поражения циркулярной границы резекции.
- При условии функциональной переносимости как курс ЛТ 5 × 5 Гр, так и ХЛТ возможно сочетать с проведением тотальной неоадъювантной терапии (TNT). Под TNT подразумевается проведение не менее 3–4 месяцев ХТ, что равно-

сильно 6–8 курсам по схеме FOLFOX или 4–6 курсам XELOX до или после ЛТ. Предпочтительно проведение консолидирующей ХТ. При этом проведение консолидирующей ХТ не должно служить причиной отсрочки хирургического этапа лечения более 20 недель после завершения ЛТ или ХЛТ. Проведение ЛТ 5 × 5 Гр рекомендуется сочетать только с проведением консолидирующей ХТ, т. к. другие варианты TNT в сочетании с данным режимом ЛТ в проспективных исследованиях мало изучены. Хирургическое вмешательство после любого варианта проведение ЛТ и ХЛТ, вне тотальной неоадъювантной терапии, должно быть выполнено не ранее 7 недель и не позднее 18 недель после завершения облучения.

- Проведение ЛТ или ХЛТ при верхнеампулярном РПК исходно не рекомендуется. В случае показаний к проведению предоперационного лечения, предпочтение отдается проведению предоперационной химиотерапии — 6 курсов по схеме FOLFOX или 4 курса по схеме XELOX. ХЛТ следует проводить только пациентам, у которых отмечен рост первичной опухоли на фоне НАХТ (любое увеличение опухоли по данным МРТ малого таза или отсутствие уменьшения более, чем на 20% опухоли после 12 недель химиотерапии). Предоперационная ЛТ или ХЛТ может быть рассмотрена у пациентов с верхнеампулярным РПК при CRM + за счёт первичной опухоли.
- При среднеампулярном или нижнеампулярном РПК без поражения циркулярной границы резекции (CRM-) cT3c–T4a и/или cN + возможно рассмотреть, как проведение предоперационной химиотерапии — 6 курсов по схеме FOLFOX или 4 курса по схеме XELOX с последующей оценкой эффекта лечения — определение необходимости проведения ХЛТ или проведение курса ЛТ 5 × 5 Гр с консолидирующей ХТ и операцией не позже 20 недель с момента завершения ЛТ. Первый подход может быть предпочтителен для молодых пациентов, для которых актуально сохранение репродуктивной функции.
- При нижнеампулярном РПК cT2–4b и/или cN + и среднеампулярном РПК CRM + предпочтение следует отдавать проведению ХЛТ с TNT. Срок выполнения хирургического вмешательства также не должен превышать 20 недель с момента завершения ХЛТ.
- При верхнеампулярном РПК с резектабельными/условно-резектабельными метастазами не рекомендуется рассматривать проведение ЛТ или ХЛТ на дооперационном этапе. Решение о предоперационном лечении в первую очередь зависит от размера, локализации и количества метастатических очагов.
- При среднеампулярном cN + и/или cT3c–T4a и нижнеампулярном cT2–4b и/или cN + РПК с резектабельными/условно-резектабельными мтс предпочтение следует отдавать проведению ЛТ 5 × 5 Гр с консолидирующей ХТ. Проведение ХЛТ может быть рассмотрено только у пациентов, у которых метастазы локализованы только в тазовых лимфатических узлах и могут войти в зону облучения, у пациентов с cT4b и резектабельными очагами в печени, у пациентов с нижнеампулярным РПК и резектабельными метастазами в печени, когда проведение ХЛТ может

значительно повлиять на вероятность сфинктеро- или органосохраняющего лечения и значимо снизить риск локальных рецидивов (клинически T4a/b, клинически N2, экстрамуральной венозной инвазией, вовлечением мезоректальной фасции), после проведения системного противоопухолевого лечения.

Тем не менее во всех клинических ситуациях решение о проведении лучевой терапии больным метастатическим раком прямой кишки принимается индивидуально, с учётом прогноза заболевания, наличия симптомов со стороны первичной опухоли. 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 пресакральные, параректальные, обтураторные, 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 в/в непрерывно	225 мг/м²		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/м² 2 раза в сутки	Внутрь			

Схема химиотерапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни приема	Длительность цикла, дни	Количество циклов
3	Болюсная инфузия 5-фторурацила	400 мг/м²	Внутривенно	Дни 1–4, недели 1 и 5	1–4 день	2 цикла
	Болюсная инфузия Кальция фолината	20 мг/м²	Внутривенно	Дни 1–4, недели 1 и 5	1–4 день	
4	Кальция фолината	400 мг/м²	Внутривенно	1 раз в 2 недели	1 день	3 цикла
	Болюсная инфузия 5-фторурацила	400 мг/м²	Внутривенно	1 раз в 2 недели	1 день	
	Пролонгированная инфузия 5-фторурацила	2400 мг/м²	Внутривенно	1 раз в 2 недели	48 часовая инфузия с 1 дня	

Проведение послеоперационной ХЛТ не рекомендовано. У пациентов с высоким риском локального рецидива, включая R1, предпочтение следует отдавать раннему началу адъювантной химиотерапии и активному мониторингу с регулярным проведением МРТ малого таза, решение же вопроса о проведении лучевой терапии может проводиться в индивидуальном порядке и после завершения химиотерапевтического этапа.

3.1.3. 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) при достижении полного клинического ответа при проведении предоперационной терапии с включением лучевого компонента, возможно использование активной выжидательной тактики. Больным локализованным раком прямой кишки, которым показано выполнение операций в объёме низкой передней резекции прямой кишки или брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки, потенциально связанных со значительным снижением качества жизни, в условиях специализированных клиник с высоким потоком пациентов (не менее 20 резекций прямой кишки на хирурга в год) возможно проведение радикального курса химиолучевой терапии (СОД не менее 50 Гр) с последующей возможной химиотерапией по схеме XELOX или FOLFOX в течение 16–18 недель и и возможностью наблюдения в случае полного клинического ответа. 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-х 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. Во время каждого контрольного обследования пациенту должны быть выполнены: пальцевое исследование прямой кишки, МРТ малого таза, видеоректоскопия.

При исходной возможности выполнения операции в объёме передней резекции прямой кишки с парциальной мезоректумэктомией, связанной с меньшим риском снижения качества жизни, использование тактики наблюдения не оправдано и может рассматриваться только у пациентов с объективными противопоказаниями или крайне высоким риском проведения радикального хирургического лечения.

3.1.4. При местнораспространенном раке прямой кишки (cT3–4N0–2M0, при раке нижнеампулярного отдела — cT2–4N0–2M0) с MSI/dMMR с целью достижения полного клинического эффекта рекомендуется рассматривать проведение 27 недель терапии анти-PD-антителами в монотерапии или комбинации ипилимумаба с ниволумабом в качестве альтернативы другим видам предоперационного лечения. При достижении полного клинического ответа возможно рассмотрение вопроса об отказе от хирургического лечения.

3.1.5. При исходно нерезектабельном раке прямой кишки (T4bN0–2M0) рекомендуется проведение мелкофракционной дистанционной конформной лучевой терапии в комбинации с химиотерапией фторпиримидинами и последующей повторной оценкой резектабельности в условиях специализированных учреждений. Рекомендуется эскалация доз лучевой терапии до 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 во время интервала до хирургического лечения. Через 10–12 недель после окончания курса ХЛТ повторно выполняется МРТ малого таза, оценивается операбельность опухоли. Если резектабельность опухоли не достигнута, допустимо продолжение химиотерапии с последующей МРТ малого таза для оценки эффекта. Дальнейшие варианты лечения включают попытку радикального хирургического лечения, паллиативное хирургическое лечение, паллиативную лекарственную терапию. В случае осложненного течения со стороны первичной опухоли (кровотечение, непроходимость, наличие связанных с опухолью свищей), перед ХЛТ необходимо рассмотреть

вопрос о колостомии/стентировании прямой кишки. 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.

3.1.6. 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 на фоне фторпиримидинов (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 ЛТ. 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 оборудования, особенности выбранного во время первичного 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. Особенности лечения больных раком ободочной кишки и ректосигмоидного перехода

3.2.1. 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

- ≥ 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 (≥ 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. Адъювантная терапия не проводится.

3.2.2. При резектабельном местно-распространенном раке ободочной кишки II стадии (T4N0M0) или III стадии (T3–4N1–2M0) левосторонней локализации и отсутствии MSI/dMMR возможно рассмотреть проведение в течение 6–12 недель химиотерапии по схеме FOLFOX или XELOX при отсутствии абсолютных противопоказаний и невозможности проведения на 1-м этапе хирургического лечения. Проведение неоадъювантной химиотерапии снижает риск резекции других органов при стадии T4b, в отдельных исследованиях увеличивает выживаемость без признаков болезни, при этом не рекомендуется добавление таргетных препаратов или интенсификация режима лечения до FOLFOXIRI. При резектабельном местно-распространенном раке ободочной кишки II стадии (T4N0M0) или III стадии (T3–4N1–2M0) независимо от локализации, при наличии MSI/dMMR возможно рассмотреть проведение в течение 12–27 недель терапии пембролизумабом или ниволумабом или пролголимабом или комбинацией ипилимумаба и ниволумаба при отсутствии абсолютных противопоказаний и/или невозможности проведения на 1-м этапе хирургического лечения.

3.2.3. При нерезектабельном раке ободочной кишки (T4bN0–2M0) при невозможности хирургического лечения в объёме R0–1 операции возможны только при высоком риске развития кишечной непроходимости и ограничиваются формированием обходных анастомозов/колостомы/илеостомы. Перед решением вопроса о нерезектабельности необходимо обсуждение с использованием телемедицины со специализированным федеральным центром или НМИЦ. В дальнейшем пациентам показана противоопухолевая лекарственная терапия по принципам лечения метастатического колоректального рака.

3.2.4. При функционально неоперабельном раке толстой кишки (на фоне тяжелой сопутствующей патологии) рекомендуется проведение паллиативного противоопухолевого лекарственного лечения либо симптоматической терапии (см. раздел 3.5). Возможно стентирование опухоли или формирование разгрузочной кишечной стомы, если риск, связанный с проведением операции, превышает риск, связанный с прогрессированием

онкологического заболевания. Решение о наличии противопоказаний к хирургическому лечению может приниматься только на консилиуме с участием хирурга, терапевта, анестезиолога, реаниматолога.

3.2.5. При местном рецидиве рака ободочной кишки рекомендовано рассмотреть возможность повторного хирургического лечения, при невозможности проведения повторного хирургического лечения рекомендована системная ХТ (см. раздел 3.5). 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.

3.3. 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 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. Возможно использование роботической хирургической технологии.

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 (необходим удаление мезоректума не менее 5 см дистальнее опухоли) с сохранением тазовых вегетативных нервов. Формирование колоректального анастомоза предпочти-

тельно 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 подтверждённым 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 двуствольной 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 объём операции — брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки.

3.3.6. У пациентов с некупируемым 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 непроходимости 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 (TEO, TEM, 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 ≥ pT1sm3,
- поражение краёв резекции,
- сосудистая или периневральная инвазия;
- низкодифференцированная или слизистая аденокарцинома.

3.3.8. Эндоскопическое лечение раннего рака ободочной кишки рекомендуется выполнять:

- при тубулярно-ворсинчатых аденомах с тяжёлой степенью дисплазии эпителия;
- при аденокарциномах с инвазией в пределах слизистого слоя по данным УЗИ/МРТ;
- при умеренной или высокой степени дифференцировки аденокарцином.

Противопоказания:

- низкодифференцированная или слизистая аденокарцинома;
- лимфоваскулярная инвазия;
- стадия > pT1sm1;
- поражение краёв резекции.

Возможные варианты:

- эндоскопическая полипэктомия;
- эндоскопическая подслизистая резекция.

Наиболее частые осложнения — болевой синдром, кровотечение, перфорация. Следует учитывать, что при гистологическом исследовании препаратов эндоскопически резецированного раннего рака ободочной кишки будет выявляться часть пациентов, которым потребуется проведение резекции соответствующего участка толстой кишки. Не рекомендуется рутинная механическая подготовка кишечника, которая, согласно данным соответствующих исследований, не влияет на частоту осложнений, однако она может выполняться, но на усмотрение оперирующего хирурга.

3.4. 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.

3.5. Химиотерапия

3.5.1. 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, высокая степень злокачественности, наличие лимфоваскулярной/периневральной инвазии, R+, операция в условиях кишечной непроходимости/перитонита/перфорации, операция с неадекватным объёмом лимфодиссекции — изучено менее 12–20 лимфоузлов, tumor-budding (BD3), уровне РЭА > 5 нг/мл до операции или > 2,35 нг/мл после операции, наличие позитивных смывов с брюшины или наличии циркулирующей опухолевой ДНК после операции).

При II стадии болезни в случае наличии информации о выявлении в послеоперационном периоде циркулирующей опухолевой ДНК (определенной, методом, доказавшем в проспективном исследовании свое прогностического значение) рекомендуется рассмотреть назначение адъювантной химиотерапии — 4–8 курсов по схеме XELOX или 12 курсов по схеме FOLFOX. При отсутствии в послеоперационном периоде циркулирующей опухолевой ДНК в плазме крови при II стадии (T3N0M0 с клиническими факторами риска) или при III стадии (pT1–3N1M0) болезни возможно рассмотреть наблюдение.

При pT3N0M0 рака ободочной кишки с единственным фактором негативного прогноза при неизвестном уровне MSI/dMMR или микросателлитной стабильности (MSS) рекомендуется проведение адъювантной химиотерапии фторпиримидинами в монорежиме в течение 6 мес (которые можно применять в различных вариантах: инфузионный (режим de Gramont) или перорально (капецитабин) (табл. 4) или по схеме XELOX в течение 3 мес.

При MSI/dMMR в случае pT3N0M0 (при лимфоваскулярной инвазии и/или G3) рекомендуется наблюдение.

При MSI/dMMR в случае pT3N0M0 (при изучении менее 12 лимфоузлов (данных по риску прогрессирования при изучении менее 20 лимфоузлов не представлено в литературе), наличии периневральной инвазии, R1-резекции) рекомендуется адъювантная химиотерапия по схеме XELOX в течение 3 мес.

При MSS/pMMR в случае pT3N0M0 и при сочетании с 2 и более неблагоприятными факторами прогноза рекомендуется адъювантная химиотерапия по схеме XELOX в течение 3 мес. или по схеме FOLFOX в течение 6 мес.

При pT4N0M0 и pT1–3N1M0 рака ободочной кишки вне зависимости от уровня MSI рекомендуется проведение адъювантной химиотерапии по схеме XELOX в течение 3 мес. или по схеме FOLFOX в течение 6 мес.

При T4N1M0 или pT1–4N2M0 при MSS/pMMR рекомендуется проведение 6 мес. адъювантной ХТ по схеме XELOX/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 терапии XELOX или продолжить терапию в виде монотерапии фторпиримидинами суммарно до 6 месяцев, после обсуждения с пациентом.

При раке прямой кишки в случаях предоперационного химиолучевого лечения назначение адъювантной химиотерапии основано на результатах патоморфологического исследования. При урT3–4N0 или урT1–4N + проводится адъювантная химиотерапия по схеме XELOX или FOLFOX, суммарно до 6 месяцев терапии (включая и длительность предоперационного лечения). При урT1–2N0 проводится адъювантная химиотерапия фторпиримидинами в монорежиме до 6 месяцев (в случае отсутствия MSI/dMRR в опухоли) или 3 месяца комбинацией XELOX. При урT0N0 адъювантная химиотерапия не проводится или может быть проведена фторпиримидинами в монорежиме.

При проведении неоадъювантной химиотерапии в течение менее 18 недель лечения, проведение дополнительной адъювантной химиотерапии суммарно до 6 месяцев лечения определяется в индивидуальном порядке, так как четких данных об эффективности такого подхода нет.

Оптимальными схемами адъювантного лечения являются режимы FOLFOX или XELOX. Комбинация оксалиплатина со струйным фторурацилом (режим FLOX) обладает схожей эффективностью, но сопряжена с высокой гастроинтестинальной 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.

В случае T4N0–2M0 или pT1–3N1–2M0, а также после метастазэктомий по поводу рака толстой кишки, ассоциированного с MSI/dMMR, в отсутствии предоперационного назначения иммунотерапии, возможно рассмотреть проведение адъювантного лечения по схеме FOLFOX с атезолизумабом или FOLFOX с ниволумабом или XELOX с пембролизумабом в течение 3–6 месяцев, с последующей монотерапией анти-PD(L)-1-антителами до года; при невозможности назначения химиотерапии, возможно рассмотреть монотерапию анти-PD(L)-1-антителами до года.

Оптимальный срок начала адъювантной химиотерапии терапии — в течение 28 дней с момента оперативного лечения в случае отсутствия послеоперационных осложнений. 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.

При выявлении в опухоли мутации в гене *PIK3CA*/*PIK3R1*/*PTEN* при раке прямой кишки pTNM I–III стадии или ободочной кишки pTNM II–III стадии у пациентов от 18 до 80 лет, в адъювантном назначении возможно рассмотреть назначение ацетилсалициловой кислоты в дозе 160 мг в сутки в течение 3 лет (при недоступности данной дозировки, возможно

рассмотреть дозу 150 мг в сутки), что по результатам рандомизированного исследования ALASCCA снижает абсолютный риск прогрессирования в течение 3 лет на 6,4–9,1%.

Таблица 4. Режимы на основе фторпиримидинов, рекомендуемые в адъювантном лечении колоректального рака

Режим	Схема
Модифицированный режим de Gramont	• Кальция фолинат 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 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 5-фторурацила 400 мг/м² в/в струйно и 46-часовой инфузией 5-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 5-фторурацила 500 мг/м² еженедельно 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 5-фторурацила в дозе 500 мг/м² в 1 и 2 дни. Начало очередного курса — на 15 день
FOLFOX + атезолизумаб	• 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 5-фторурацила 400 мг/м² в/в струйно и 46-часовой инфузией 5-фторурацила 2400 мг/м² (по 1200 мг/ м² в сутки), атезолизумаб 840 мг в/в капельно 1-й день. Начало очередного курса на 15-й день

3.6. 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 объёме резекции органов с метастазами в объеме R0. Это определяет необходимость обсуждения плана лечения всех больных с изолированным метастатическим поражением печени/лёгких на долечебном этапе совместно с торакальными хирургами/хирургами, специализирующимися на хирургии печени. Тактика лечения зависит от исходной резектабельности метастатических очагов. Наилучших результатов возможно добиться при достижении R0 края резекции (≥ 1 мм). Операцию в объеме R0 необходимо выполнять, как только метастазы станут резектабельными. Пролонгация химиотерапии может приводить 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. В качестве альтернативы или дополнения хирургическому лечению, может рассматриваться термическая абляция и/или стереотаксическое лучевое воздействие. Выбор метода локального лечения должен определяться на мультидисциплинарном консилиуме. Внутриартериальная 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 синхронных 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). Хотя эффективность ее в отношении общей выживаемости ограничена. Альтернативой немедленному хирургическому лечению является проведение периоперационной 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 печени не показано, так как это может ухудшить отдаленные результаты.

В случае метахронных резектабельных метастазах 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 случае, если с даты завершения адъювантной химиотерапии по поводу резектабельной стадии прошло менее 12 месяцев, после резекции метастазов можно оставить пациента под динамическим наблюдением. В остальном лечение проводят в соответствии с принципами, описанными выше.

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 мутации *RAS* и *BRAF*, отсутствии гиперэкспрессии или амплификации HER2, при MSS рекомендуется добавление к режимам химиотерапии FOLFIRI, FOLFOX или FOLFOXIRI анти-*EGFR*-МКА (цетуксимаба или панитумумаба) независимо от локализации первичной опухоли (однако наилучший ответ наблюдается в группе с левосторонней локализацией) и при наличии в клинике этих лекарственных препаратов. Комбинация FOLFOXIRI с анти-*EGFR*-антителами характеризуется большей токсичностью и, хотя не во всех исследованиях приводит к повышению частоты объективных ответов, может быть рассмотрена у отдельных пациентов в общем хорошем состоянии, левосторонней локализации первичной опухоли и и неоперабельными метастазами в отсутствии изолированного поражения печени. Наилучший ответ может наблюдаться у пациентов без нарушений в генах гиперселекции.

При потенциально резектабельных метастатических очагах при наличии мутации *RAS* или гиперэкспрессии HER2/neu рекомендовано добавление бевацизумаба к любому из указанных выше режимов химиотерапии независимо от локализации первичной опухоли, предпочтение отдается режиму FOLFOXIRI.

При потенциально резектабельных метастатических очагах при наличии мутации *BRAF* рекомендовано добавление бевацизумаба к любому из указанных выше режимов химиотерапии независимо от локализации первичной опухоли, предпочтение отдается режиму FOLFOXIRI или комбинациии FOLFOX или FOLFIRI с энкорафенибом и анти-*EGFR* антителами (цетуксимабом или панитумумабом). При этом последний вариант демонстрирует наилучшие результаты лечения. При отсутствии доступа к энкорафенибу, возможно рассмотреть его замену на дабрафениб в комбинации с режимом FOLFOX и анти-*EGFR* антителами или рассмотреть терапию по схеме FOLFIRI с вемурафенибом и анти-*EGFR* антителами.

При потенциально резектабельных метастазах с MSI/dMMR 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. Также допустима комбинация режимов FOLFOX или

XELOX с ниволумабом или пембролизумабом, особенно у пациентов с неблагоприятными характеристиками (мутация *KRAS*, значительная распространенность метастатического процесса, метастазы в печени). 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.

Химиоэмболизация, радиоэмболизация не может быть рекомендована к применению в рутинной клинической практике. Данные подходы могут быть рассмотрены только в рамках клинических исследований.

При изолированном поражении метастазами брюшины после достижения ремиссии на фоне системной терапии в течение 4–6 месяцев, рекомендовано рассмотреть возможность удаления метастазов с брюшины.

При нерезктабельном поражении печени (доказанном на консилиуме с участием хирургов, специализирующихся на хирургии печени) с благоприятным прогнозом (возраст ≤ 65 лет, достигнут контроль болезни в течение не менее 3 месяцев на фоне системной противоопухолевой терапии, проведено не более 3 линий лечения, функциональный статус по шкале ECOG 0–1, дикий тип гена *BRAF*, уровень РЭА менее 80 нг/мл или его снижение более, чем на 50% в сравнении с уровнем до начала последней линии лечения, первичная опухоль удалена, отсутствие экстрапеченочных проявлений болезни, уровень тромбоцитов более 80000 в мкл и лейкоцитов более 2500 в мкл), возможно рассмотреть трансплантацию печени.

3.7. Паллиативная химиотерапия

3.7.1. Выбор системного противоопухолевого лечения при метастатическом раке толстой кишки

У пациентов со злокачественными опухолями толстой кишки рекомендуется проведение противоопухолевой лекарственной терапии в соответствии с общими принципами, изложенными в «Общих принципах проведения противоопухолевой лекарственной терапии» (стр. 38–53).

У пациентов с нерезектабельными метастазами и бессимптомной первичной опухолью не рекомендуется удалять первичную опухоль. По результатам трех проспективных рандомизированных исследований удаление бессимптомной первичной опухоли при нерезектабельных метастазах не улучшает ни выживаемость без прогрессирования, ни общую выживаемость, однако может ухудшать 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, при необходимости с МКА, по принципам, описанным ниже (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 ипилимумаба с ниволумабом (МКЗ I-A1).

При выраженной сердечнососудистой патологии или при развитии кардиотоксичности на инфузионных режимах и пероральном приеме фторпиримидинов, в отсутствие необходимости коронарных вмешательств возможно рассматривать комбинации со струйным фторурацилом (например, режим FLOX).

Большему числу пациентов рекомендуются и другие возможные варианты 1-й линии химиотерапии — применение двойных комбинаций препаратов (FOLFOX, XELOX или XELIRI, FOLFIRI, FOLFOXIRI) (МКЗ II-A) 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. Замена оксалиплатина на цисплатин или карбоплатин не эффективна. В случае дефектуры кальция фолината, возможно уменьшить дозу кальция фолината в режимах с инфузионным или струйным введением фторурацила (например, FOLFOX, FOLFIRI и FOLFOXIRI) до фиксированной дозы 50 мг в 1 день, или же вообще исключить из схем, без значимого влияния на их эффективность и переносимость.

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 (PS 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-й 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 монохимиотерапия фторпиримидинами при возможности в комбинации с МКА 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 (МКЗ I-D). При этом в случае наличия мутации генов *RAS* выигрыш в общей выживаемости от продолжения бевацизумаба во II линии лечения снижается (МКЗ II-D). На сегодняшний день неизвестны клинические или молекулярные факторы, предсказывающие эффективность бевацизумаба. Наибольшую активность бевацизумаб демонстрирует в 1-й (МКЗ I-B–II-D) и 2-й линиях терапии; добавление бевацизумаба к режимам на основе оксалиплатина или иринотекана во 2-й линии лечения достоверно увеличивает продолжительность жизни, если ранее не проводилась терапия бевацизумабом (МКЗ I-C).

Во 2-й линии терапии возможно назначение других антиангиогенных моноклональных антител — афлиберцепта (МКЗ I-D) или рамуцирумаба (МКЗ I-D1), которые применяются только в сочетании с режимом FOLFIRI или иринотеканом. Также как и для бевацизумаба, назначение продолжения антиангиогенной терапии во II линии препаратами афлиберцепт или рамуцирумаб при прогрессировании на бевацизумабе в первой линии не улучшает общую выживаемости при мутации в генах RAS (МКЗ II-D).

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*, отсутствием гиперэкспрессии HER2/neu и MSS/pMRR и при локализации первичной опухоли в левых отделах толстой кишки. Наилучший ответ может наблюдаться у пациентов без нарушений в генах гиперэкспрессии.

При левосторонней локализации первичной опухоли предпочтение в комбинации с анти-*EGFR*-антителами в первой линии в случае wt*RAS*/wt*BRAF*, отсутствии гиперэкспрессии her-2/neu отдается режимам FOLFOX или FOLFIRI (МКЗ I-A при сравнении с химиотерапией и МКЗ I-B–C) при сравнении с комбинациями с бевацизумабом). При гиперэкспрессии HER2/neu — предпочтение отдается кобминациям химиомиотерапии с бевацизумабом.

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 (МКЗ I-B1). Совместное применение бевацизумаба и анти-*EGFR*-антител ухудшает результаты лечения и не рекомендуется.

При правосторонней локализации первичной опухоли предпочтение в комбинации с бевацизумабом в первой линии отдается режиму FOLFOXIRI (МКЗ I-A).

При MSI/dMMR в первой линии возможно назначить пембролизумаб, ниволумаб, пролголимаб в монорежиме или комбинацию ипилимумамба с ниволумабом. У пациентов

с мутацией в генах *RAS* пембролизумаб в монорежиме в рамках рандомизированного исследования показал меньшую эффективность в первой линии в сравнении с пациентами без мутаций; при применении схемы ипилимумамаба 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 или комбинацию ипилимумаба с ниволумабом.

При отсутствии прогрессирования возможно прекратить лечение после 1 года терапии анти-PD1-антителами. Аналогичные подходы, как при MSI, могут быть рассмотрены при выявлении патогенных мутаций в генах *POLD1* и *POLE* при метастатическом раке толстой кишки.

До сих пор не ясна оптимальная продолжительность 1-й и последующих линии химиотерапии. Возможные варианты длительности терапии:

1. Непрерывная терапия до прогрессирования заболевания или развития неприемлемых токсических явлений.
2. Проведение лечения на протяжении не менее 4–6 мес. с последующим наблюдением и возобновлением терапии по прежней схеме при прогрессировании.
3. Применение двойной комбинации в течение не менее 3–4 мес. с последующей поддержкой фторпиримидинами (стратегия «поддерживающей» терапии имеет преимущества перед полным прекращением лечения) — увеличивает выживаемость до прогрессирования без значимого увеличения продолжительности жизни. В случае применения комбинации химиотерапии с применением бевацизумаба поддерживающая терапия бевацизумабом и фторпиримидинами должна проводиться до появления признаков прогрессирования болезни или неприемлемой токсичности. Поддерживающая монотерапия бевацизумабом малоэффективна; 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.
4. В случае достижения контроля болезни после 8 курсов химиотерапии по схеме FOLFOX или FOLFIRI с анти-*EGFR*-антителами возможна остановка лечения с дальнейшим наблюдением и возобновлением данного режима при прогрессировании.

Аналогичные принципы назначения поддерживающей терапии и перехода под наблюдение могут быть применены при проведении 2 и последующих линий лечения.

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*. Исключением являются случаи, если лечение анти-*EGFR* антителами в первой линии было прекращено на фоне контроля болезни.

У пациентов с функциональным статусом по шкале ECOG 0–1 с прогрессированием заболевания при применении оксалиплатина, иринотекана и фторпиримидинов, бевацизумаба и анти-*EGFR*-антител (по показаниям) возможно назначение регорафениба (МКЗ на европейской популяции I-D). Шанс достижения длительной ремиссии при применении регорафениба низкий у пациентов с длительностью метастатической болезни менее 18 месяцев, при поражении более 2 органов метастазами, при метастатическом поражении печени, повышенном уровне ЛДГ, при функциональном статусе по шкале ECOG 2–4. При наличии перечисленных факторов регорафениб не рекомендуется назначать. 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-й и последующих линиях терапии может быть рекомендовано повторное назначение режимов химиотерапии с или без таргетной терапии, которые были эффективны в ранее проведенных линиях лечения.

В 3-й и последующих линиях терапии может быть рекомендовано назначение препарата трифлуридина типирацила в монорежиме (МКЗ I-C1) или в комбинации с бевацизумабом (МКЗ I-A1). Последний режим значимо улучшает общую выживаемость в сравнении с монотерапией. В случае назначения монотерапии трифлуридина типирацила оптимальный портрет пациента соответствует критериям назначения регорафениба.

Во 2-й и последующих линиях терапии при гиперэкспрессии или амплификации гена HER2/neu в отсутствии мутаций в генах *RAS* возможно назначение комбинаций трастузумаба и лапатиниба или трастузумаба и пертузумаба.

Во 2-й и последующих линиях терапии при гиперэкспрессии HER2/neu 3 + и при наличии мутации в генах *RAS* или при отсутствии мутации в генах *RAS*, но при прогрессировании на комбинациях трастузумаба и лапатиниба или трастузумаба и пертузумаба может быть назначен трастузумаб дерукстекан.

Во 2-й и последующих линиях терапии при наличии в опухоли MSI/dMMR или патогенных соматических мутациях в генах *POLD1* и *POLE* возможно назначение монотерапии анти-PD1-антителами — ниволумабом, пембролизумабом, пролголимабом в монорежиме или комбинации химиотерапии и анти-PD1-антител 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* 1 и 2 класса (приложение Б, мутации в гене *BRAF* классифицируются на 3 класса, при 3 классе — тирозинкиназная активность белка практически не меняется и при данной альтерации никак не влияют на тактику лечения; при 2, и особенно 1 классе мутации значимо повышается тирозинкиназна активность, что определяет чувствительность опухоли к специфической таргетной терапии) в качестве 1-й линии при удовлетворительном состоянии пациента и при отсутствии противопоказаний рекомендуется назначать режим FOLFOXIRI или FOLFOX или XELOX в комбинации с применением МКА бевацизумаба или режим FOLFOX или FOLFIRI с энкорафенибом и анти-*EGFR* антителами (цетуксимабом или панитумумабом). При этом последний вариант демонстрирует наилучшие результаты лечения. При отсутствии доступа к энкорафенибу, возможно рассмотреть его замену на дабрафениб в комбинации с режимом FOLFOX и анти-*EGFR* антителами или рассмотреть терапию по схеме FOLFIRI с вемурафенибом и анти-*EGFR* антителами. Если невозможно назначить *BRAF* ингибиторы в первой линии, то в некоторых ретроспективных работах отмечена большая эффективность режима FOLFOXIRI с бевацизумабом при правосторонней локализации и мутации в гене *BRAF*.

При прогрессировании заболевания в ходе 1-й линии терапии при мутации в гене *BRAF* возможно назначение режима FOLFIRI с использованием афлиберцепта/бевацизумаба/рамуцирумаба или комбинации анти-*EGFR*-антител с *BRAF*- +/– MEK-ингибиторами, если они не применялись в первой линии (табл. 7). Трехкомпонентной комбинации таргетной терапии отдается предпочтение при низком функциональном статусе пациентов, поражением 2 и более органов метастазами, высоком СРБ — то есть большой опухолевой нагрузке. При невозможности назначения анти-*EGFR* антител, целесообразно рассмотреть вопрос о применении комбинации вемурафениба и кобиметиниба, что менее предпочтительно.

При сочетании мутации в гене *BRAF* 1 и 2 класса и MSI/dMMR предпочтение отдается иммунотерапии: комбинации ипилимумаба с ниволумабом или пембролизумабу, ниволумабу или пролголимабу в монорежиме.

В случае невозможности назначения химиотерапии в первой линии терапии при мутации в гене *BRAF*, 1 и 2 класса, возможно рассмотреть назначение комбинации анти-*EGFR*-антител с *BRAF*- +/– MEK-ингибиторами.

При мутации в гене *BRAF* 3 класса лечение проводится как при диком типе гена.

Во 2-й и последующих линиях терапии при мутации в гене *KRAS* G12C возможно рассмотреть назначение комбинации соторасиба с анти-*EGFR* антителами.

Во 2-й и последующих линиях терапии в случае выявления транслокаций гена *RET* или *ALK* или *ROS1* возможно рассмотреть применение соответствующих ингибиторов — см. рекомендации по лечению немелкоклеточного рака легкого (стр. 90–132), опухолей головы и шеи (стр. 193–219).

Противоопухолевые вакцины являются экспериментальным методом лечения с недоказанной эффективностью при раке толстой кишки.

Таблица 6. Рекомендуемые режимы лекарственной терапии метастатического колоректального рака

Режим	Схема
Модифицированный режим de Gramont	• Кальция фолинат 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 1600–2000 мг/м²/сут. внутрь в 1–14-й дни. Начало очередного курса — на 22-й день. Доза может быть снижена до 1250 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 5-фторурацила 400 мг/м² в/в струйно и 46-часовой инфузией 5-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-*EGFR* 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 5-фторурацила 2400–3200 мг/м² инфузии (при комбинации с анти-*EGFR* 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 FOLFOX 6	• Оксалиплатин 85 мг/м² 2-часовая инфузия в 1-й день, кальция фолинат 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 + кальция фолинат 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 5-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.

Режим	Схема
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)
Афлиберцепт	• 4 мг/кг в виде 1-часовой инфузии каждые 2 недели (вместе с режимом FOLFIRI во 2-й линии терапии или иринотеканом или режимом De Gramont)
Цетуксимаб	• 400 мг/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)
Трифлуридин/типирацил	• 35 мг/м² 2 раза в день р. о. в 1–5-й и в 8–12-й дни каждые 4 недели
Трифлурилин/типирацил + бевацизумаб.	• Трифлиридин/типирацил 35 мг/м² 2 раза в день р. о. в 1–5-й и в 8–12-й дни каждые 4 недели + бевацизумаб 5 мг/кг в/в каждые 2 недели
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
Пембролизумаб	• 200 мг в/в капельно 30 минут каждые 3 недели или 400 мг в/в каждые 6 недель (только при MSI/dMMR)
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/dMMR)
Пролголимаб	• 1 мг/кг в/в капельно 1 раз в 2 недели (только при MSI/dMMR)
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 *NTRK*)

Энтректиниб	• 600 мг один раз в день, внутрь ежедневно (только при транслокации гена *NTRK*)
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 гиперэкспресии или амплификации HER2/neu и отсутствии мутации в генах *RAS*)
Режим	**Схема**
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 гиперэкспресии или амплификации HER2/neu и отсутствии мутации в генах *RAS*)
Трастузумаб дерукстекан	• Трастузумаб дерукстекан 5,4 мг/кг в/в — каждые 21 день (только при гиперэкспресии HER2/neu 3+)
KRAS (G12C) ингибитор + анти-*EGFR*-антитела	• Соторасиб 960 мг внутрь в сутки ежедневно • Панитумумаб 6 мг/кг в/в капельно 1 день 1 раз в 2 недели (только при мутации в гене *KRAS* G12C)
Селперкатиниб	• Селперкатиниб: при весе ≥ 50 кг — 160 мг 2 раза в день внутрь ежедневно; при весе < 50 кг — 120 мг 2 раза в день внутрь ежедневно (только при транслокации гена *RET*)
Модифицированный FOLFOX с ниволумабом	• Оксалиплатин 85 мг/м² 2-часовая инфузия в 1-й день, кальция фолинат 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.), ниволумаб 240 мг или 3 мг/кг в/в капельно 30 минут 1 день (или 480 мг в/в каждые 4 недели). Начало очередного курса — на 15-й день (только при MSI/dMMR)
Модифицированный FOLFOX с пембролизумабом	• Оксалиплатин 85 мг/м² 2-часовая инфузия в 1-й день, кальция фолинат 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; пембролизумаб 400 мг в/в капельно 30 минут 1 день 1 раз в 6 недель (только при MSI/dMMR)
XELOX с пембролизумабом	• Оксалиплатин 130 мг/м² в 1-й день, капецитабин 2000 мг/м² в сутки 1–14 дни, пембролизумаб 200 мг в 1 день. Начало очередного курса — на 22-й день (только при MSI/dMMR)
XELOX с ниволумабом	• Оксалиплатин 130 мг/м² в 1-й день, капецитабин 2000 мг/м² в сутки 1–14 дни. Начало очередного курса — на 22-й день, Ниволумаб 3 мг/кг или 240 мг 1 раз в 2 недели или 360 мг 1 раз в 3 недели (только при MSI/dMMR)

[1] *Режим характеризуется более высокой, чем FOLFIRI, частотой развития диареи.*

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 5-фторурацила 400 мг/м² в/в струйно и 46-часовой инфузией 5-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 + *BRAF* 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 или 500 мг/м² в/в капельно 1 день 1 раз в 2 недели • Вемурафениб 960 мг внутрь 2 раза в день ежедневно
Иринотекан + *BRAF* ингибитор + МЕК ингибитор + анти-*EGFR* антитела	• Иринотекан 80 мг/м² 90-минутная инфузия в 1-й день еженедельно • 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 или 500 мг/м² в/в капельно 1 день 1 раз в 2 недели
BRAF ингибитор + МЕК ингибитор + анти-*EGFR* антитела	• 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 или 500 мг/м² в/в капельно 1 день 1 раз в 2 недели Или • Энкорафениб 300 мг 1 раз в день внутрь ежедневно • Биниметиниб 45 мг 2 раза в день внутрь ежеденевно • 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 500 мг/м² в/в капельно 1 день 1 раз в 2 недели
BRAF ингибитор + МЕК-ингибитор	• Вемурафениб 960 мг внутрь 2 раза в день ежедневно кобиметиниб 60 мг в день 3 недели приема 1 неделя перерыв
BRAF инигибитор + анти-*EGFR*-антитела	• Дабрафениб 150 мг 2 раза в сутки внутрь ежедневно • Панитумумаб 6 мг/кг в/в капельно 1 день 1 раз в 2 недели или цетуксимаб 400 мг/м² в/в капельно 1 день, затем по 250 мг/м² в/в капельно еженедельно или 500 мг/м² в/в капельно 1 день 1 раз в 2 недели 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 500 мг/м² в/в капельно 1 день 1 раз в 2 недели 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 или 500 мг/м² в/в капельно 1 день 1 раз в 2 недели

Режим	Схема
BRAF ингибитор + анти-*EGFR*-антитела + mFOLFOX6	• Оксалиплатин 85 мг/м² 2-часовая инфузия в 1-й день, кальция фолинат 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.). • 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 или 500 мг/м² в/в капельно 1 день 1 раз в 2 недели • Начало очередного курса на 15-й день. Или
	• Оксалиплатин 85 мг/м² 2-часовая инфузия в 1-й день, кальция фолинат 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.). • Дабрафениб 150 мг 2 раза 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 или 500 мг/м² в/в капельно 1 день 1 раз в 2 недели Начало очередного курса на 15-й день.
BRAF ингибитор + анти-*EGFR*-антитела + 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 5-фторурацила 400 мг/м² в/в струйно и 46-часовой инфузией 5-фторурацила 2400 мг/м² (по 1200 мг/м² в сутки). • 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 или 500 мг/м² в/в капельно 1 день 1 раз в 2 недели Начало очередного курса на 15-й день. Или • 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 5-фторурацила 400 мг/м² в/в струйно и 46-часовой инфузией 5-фторурацила 2400 мг/м² (по 1200 мг/м² в сутки). • Вемурафениб 960 мг внутрь 2 раза в день ежедневно цетуксимаб 500 мг/м² в/в каждые 2 недели или панитумумаб 6 мг/кг в/в капельно 1 день 1 раз в 2 недели Начало очередного курса на 15-й день

3.8. 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 (если опухоль непроходима для эндоскопа) рекомендуется колостомия или установка самораспрaвляющегося стента в зону опухолевого стеноза или оперативное лечение с удалением опухоли.

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 метахронной 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; в случае выявления полипов размерами более 1 см или зубчатых аденом — показано ежегодное выполнение колоноскопии с обязательным удалением всех выявленных полипов;
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. схему 6).

При наличии показаний не отказывать пациентам, завершившим лечение по поводу рака ободочной кишки в проведении заместительной гормональной терапии, использовании оральных контрацептивов, любых видов санаторно-курортного лечения, физиотерапии. Отсутствуют доказательные данные или известные механизмы, которые могут привести к повышению риска прогрессирования рака ободочной кишки при проведении заместительной гормональной терапии, любых видов санаторно-курортного лечения, физиотерапии. Данный тезис не отменяет возможных противопоказаний, связанных с наличием длительно незаживающих ран, очагов хронического воспаления, повышенного риска развития грыж и других факторов, которые могут быть связаны с перенесённым ранее лечением. Данные противопоказания являются общими для ран, очагов воспаления любой этиологии. Само наличие в анамнезе рака ободочной кишки не является противопоказанием к проведению каких бы то ни было методов лекарственного лечения, физиотерапии, санаторно-курортного лечения. При оценке показаний к проведению любых видов неонкологического лечения и реабилитации следует ориентироваться только на имеющиеся у пациента проблемы со здоровьем, вне зависимости от их этиологии, но не на факт наличия онкологического анамнеза. Назначение санаторно-курортного лечения, физиотерапии, лекарственного лечения по поводу сопутствующих заболеваний, включая заместительную гормональную терапию и оральные контрацептивы, не требует консультации онколога.

Всем пациентам после завершения лечения колоректального рака с целью профилактики прогрессирования следует давать рекомендации по отказу от курения, поддержанию умеренного или высокого уровня физической активности (не менее 150–300 минут (в зависимости от возраста и исходного физического состояния) низкоинтенсивных тренировок (например, ходьба с палками) или 75–100 минут высокоинтенсивныз тренировок (например, занятие на тренажёре) в неделю), отказу от употребления сладких напитков и мясных полуфабрикатов.

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

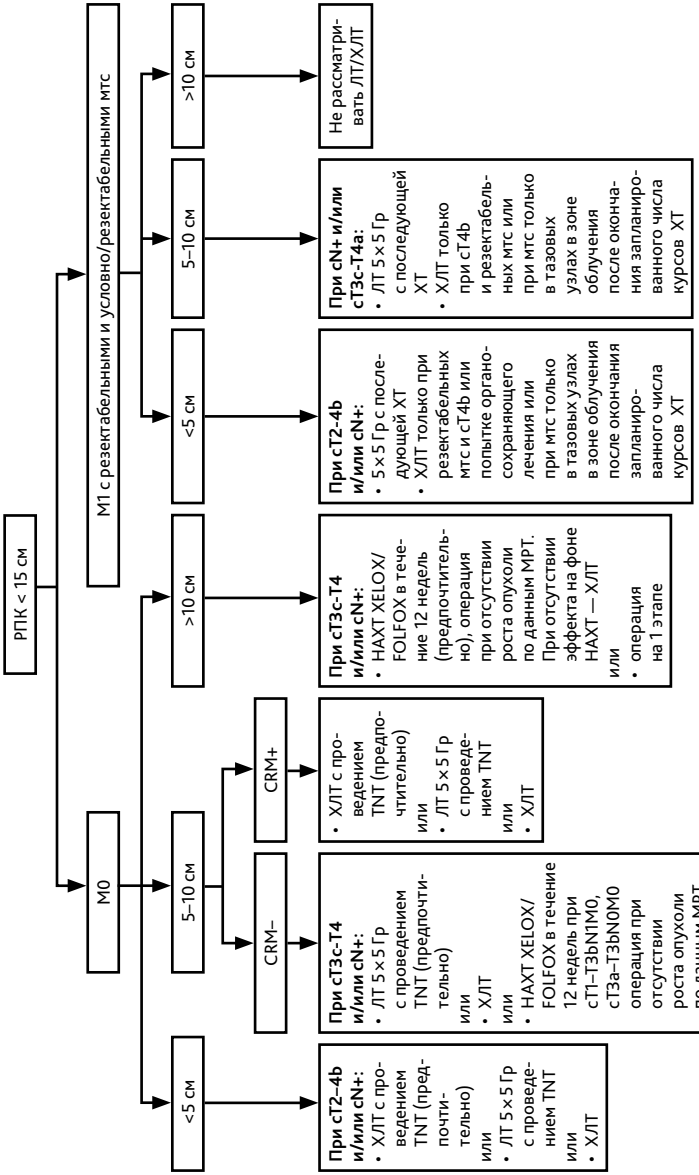
1. По крайней мере у 3 родственников присутствует гистологически верифицированный колоректальный рак, один из них — родственник 1-й линии.
2. Заболевание прослеживается по крайней мере в 2 поколениях.
3. По крайней мере у 1 из родственников колоректальный рак диагностирован в возрасте до 50 лет.
4. Семейный 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, метахронного 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.



ХЛТ – ЛТ РД 2 Гр до СОД 50-54 Гр на фоне химиотерапии фторпиримидинами
TNT – тотальная неоадъювантная терапия (см. текст)

Рисунок 1. Алгоритм выбора предоперационного лечения при местнораспространенном раке прямой кишки.

Приложение Б. Рекомендуемый минимальный список мутаций генов *RAS* для тестирования при раке толстой кишки

Ген	Мутация
KRAS (2 экзон)	c. 35G > A (p. Gly12Asp)
	c. 35G > T (p. Gly12Val)
	c. 35G > C (p. Gly12Ala)
	c. 34G > T (p. Gly12Cys)
	c. 34G > A (p. Gly12Ser)
	c. 34G > C (p. Gly12Arg)
	c. 37_38delinsTT (p. Gly13Phe)
	c. 38G > A (p. Gly13Asp)
	c. 38G > C (p. Gly13Ala)
	c. 37G > T (p. Gly13Cys)
	c. 37G > A (p. Gly13Ser)
	c. 37G > C (p. Gly13Arg)
	c. 38G > T (p. Gly13Val)
KRAS (3 экзон)	c. 176C > A (p. Ala59Glu)
	c. 176C > Gp. Ala59Gly)
	c. 175G > T (p. Ala59Ser)
	c. 175G > A (p. Ala59Thr)
	c. 183A > C (p. Gln61His)
	c. 181C > G (p. Gln61Glu)
	c. 183A > T (p. Gln61His)
	c. 181C > A (p. Gln61Lys)
	c. 182A > T (p. Gln61Leu)
	c. 182A > C (p. Gln61Pro)
	c. 182A > G (p. Gln61Arg)

Ген	Мутация
KRAS (4 экзон)	c. 351A > C (p. Lys117Asn)
	c. 351A > T (p. Lys117Asn)
	c. 349A > G (p. Lys117Glu)
	c. 350A > G (p. Lys117Arg)
	c. 436G > C (p. Ala146Pro)
	c. 436G > A (p. Ala146Thr)
	c. 437C > T (p. Ala146Val)
NRAS (2 экзон)	c. 34G > A (p. Gly12Ser)
	c. 34G > C (p. Gly12Arg)
	c. 34G > T (p. Gly12Cys)
	c. 35G > A (p. Gly12Asp)
	c. 35G > C (p. Gly12Ala)
	c. 35G > T (p. Gly12Val)
	c. 37G > A (p. Gly13Ser)
	c. 37G > C (p. Gly13Arg)
	c. 37G > T (p. Gly13Cys)
	c. 38G > A (p. Gly13Asp)
	c. 38G > C (p. Gly13Ala)
	c. 38G > T (p. Gly13Val)
NRAS (3 экзон)	c. 175G > A (p. Ala59Thr)
	c. 176C > A (p. Ala59Asp)
	c. 176C > G (p. Ala59Gly)
	c. 175G > T (p. Ala59Ser)
	c. 181C > A (p. Gln61Lys)
	c. 181C > G (p. Gln61Glu)
	c. 182A > G (p. Gln61Arg)
	c. 182A > C (p. Gln61Pro)
	c. 183A > C (p. Gln61His)
	c. 183A > T (p. Gln61His)
	c. 182A > T (p. Gln61Leu)

Приложение В. Классификация мутаций в гене *BRAF*

Мутация	Класс мутации
V600 E/K/D/R/L	1
T599_V600TinsT	2
T599I/dup/V600insT	2
T599R	2
G464 A/E/V/R	2
G469 A/V/S/R/L/ T170delinsAK	2
K499E	2
F595 L	2
L596 Q/R/S/V	2
L597 V/S/R/Q/P/K	2
I483S	2
L485 F/W	2
L485_P490delinsY	2
L505H/F	2
L525 R	2
E586K	2
Q257R	2
K601 E/N/Q/T	2
BRAF транслокации	2
A598 V/T599insV	2
N486_P490del	2
V600_K601del	2
V600_K601 D/E/N	2
V600_K602delinsE	2
V600_K602delinsDT	2
V600_ S605delinsEISRWR	2
V600_ W604delinsDQTDG	2
G466 E/V/R/A	3
G469 E	3
K483 M/E	3
N581 I/S/T/Y/K	3
D594 A/H/V/G/N/ E/Y/F	3
G596 V/R/C	3
F247 L	3
Q524 L	3
R558 Q	3
S467 L	3
T470 R	3
D287H	3
T599A	3

Приложение Г. Рекомендации по коррекции доз фторпиримидинов в зависимости от активности DPD или генотипа *DPYD*

Фенотип и генотип	Активность DPD	Рекомендации по дозам	Сила рекомендации
Неизмененная метаболическая активность *DPYD*	Нормальная активность DPD (2 балла)	Нет показаний к изменению дозы и режима введения фторпиримидинов — можно применять стандартные дозы	Сильная
Промежуточная метаболическая активность *DPYD*. Генотип: гетерозиготные варианты c.[1905+1G>A], c.[1679T>G], [2846A>T], 1236G>A, [c.1236G>A(HapB3)]	Снижение активности DPD (1–1,5 балла: снижение активности *DPYD* в лейкоцитах от 30 до 70% от нормальных значений) — повышен риск токсичности фторпиримидинов	Стартовая доза фторпиримидинов должна быть снижена, с дальнейшей титрацией дозы в зависимости от переносимости лечения. Активность 1 балл: снижение дозы на 50%. Активность 1,5 балла: снижение дозы на 25–50%	Активность 1 балл: сильная. Активность 1,5 балла: умеренная

Фенотип и генотип	Активность DPD	Рекомендации по дозам	Сила рекомендации
Низкая метаболическая активность *DPYD*. Генотип: гомозиготные варианты с.[1905+1G>A], с.[1679T>G], [2846A>T], [c.1236G>A(HapB3)]	Полный дефицит DPD (0–0,5 балла) — высокая вероятность развития тяжелой токсичности и летальных исходов при применении фторпиримидинов	Активность 0,5: не применять фторпиримидины или применять редуцированые дозы пролекарства. Активность 0: не применять фторпиримидины	Сильная

Патогенные варианты *DPYD* (синонимы в различных номенклатурах)

c.1905+1G>A (rs3918290; DPYD*2A IVS14, G-A, +1;
c.2846 A>T (rs67376798; p.Asp949Val;
c.1679 T>G (rs55886062; p.Ile560Ser; DPYD*13);
c.1236 G>A (rs56038477; p.Glu412=; 1129–5923C >G; c.1236 G>A(HapB3)).

Приложение Д. Клиническое значение генотипа *UGT1A1*

Генотип *UGT1A1*	Активность или экспрессия *UGT1A1*	Клиническое значение	Клиническая интервенция
1/1	Нормальная	Обычнй риск развития токсичности иринотекана	Можно применять стандартные дозы иринотекана на 1 курсе
1/28	Снижение экспрессии	Повышенный риск развития токсичности иринотекана	Можно применять стандартные дозы иринотекана на 1 курсе
1/6	Снижение активности		
28/28	Дальнейшее снижение экспрессии	Крайне высокий риск развития токсичности иринотекана	Снижение стартовой дозы на 1 уровень (к примеру, в режиме FOLFIRI или FOLFRIRINOX снижение дозы иринотекана до 150 мг/м²; в режиме FOLFOXIRI до 125 мг/м²). При удовлетворительной переносимости возможно рассмотреть титрацию дозы в индивидуальном порядке
6/6			
6/28			

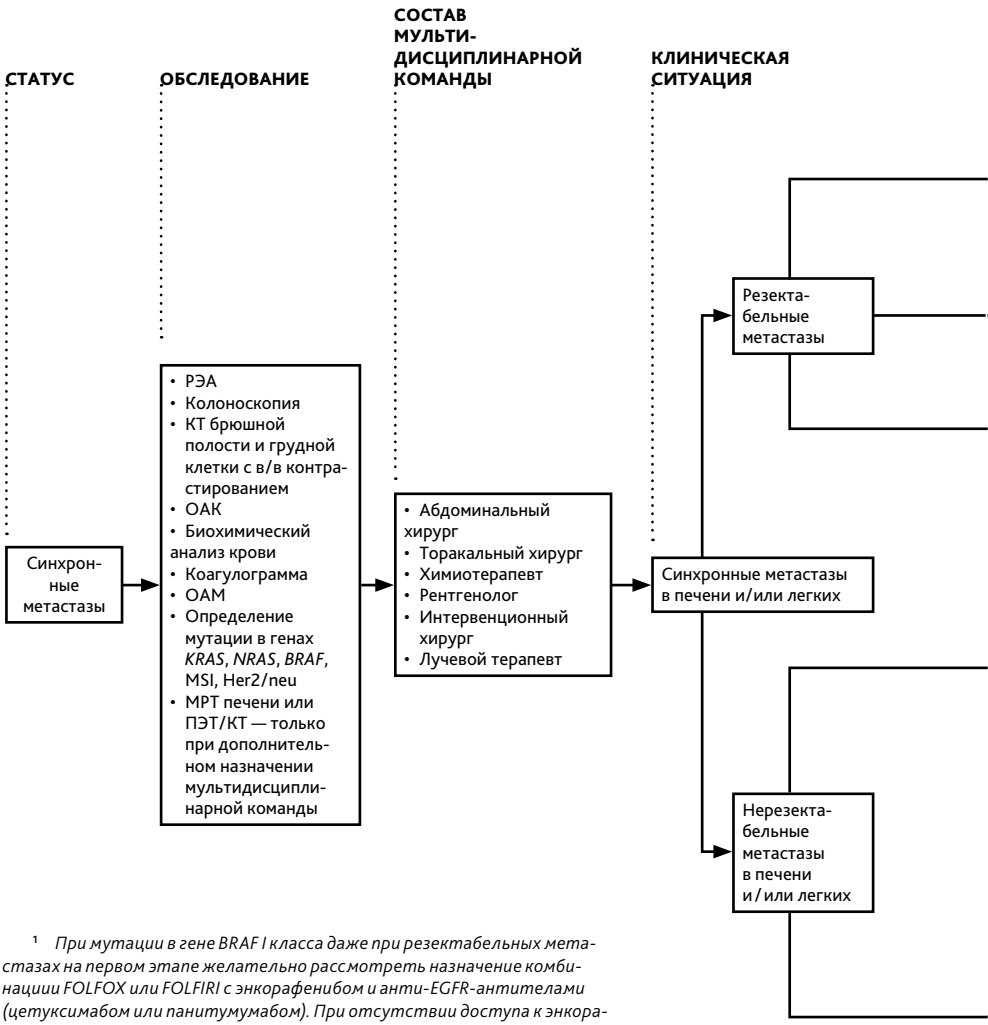
Приложение Е. Алгоритмы ведения пациентов

[1] *G3 и/или лимфоваскулярная инвазия.*

[2] *Другие факторы риска, кроме G3 и лимфоваскулярной инвазии.*

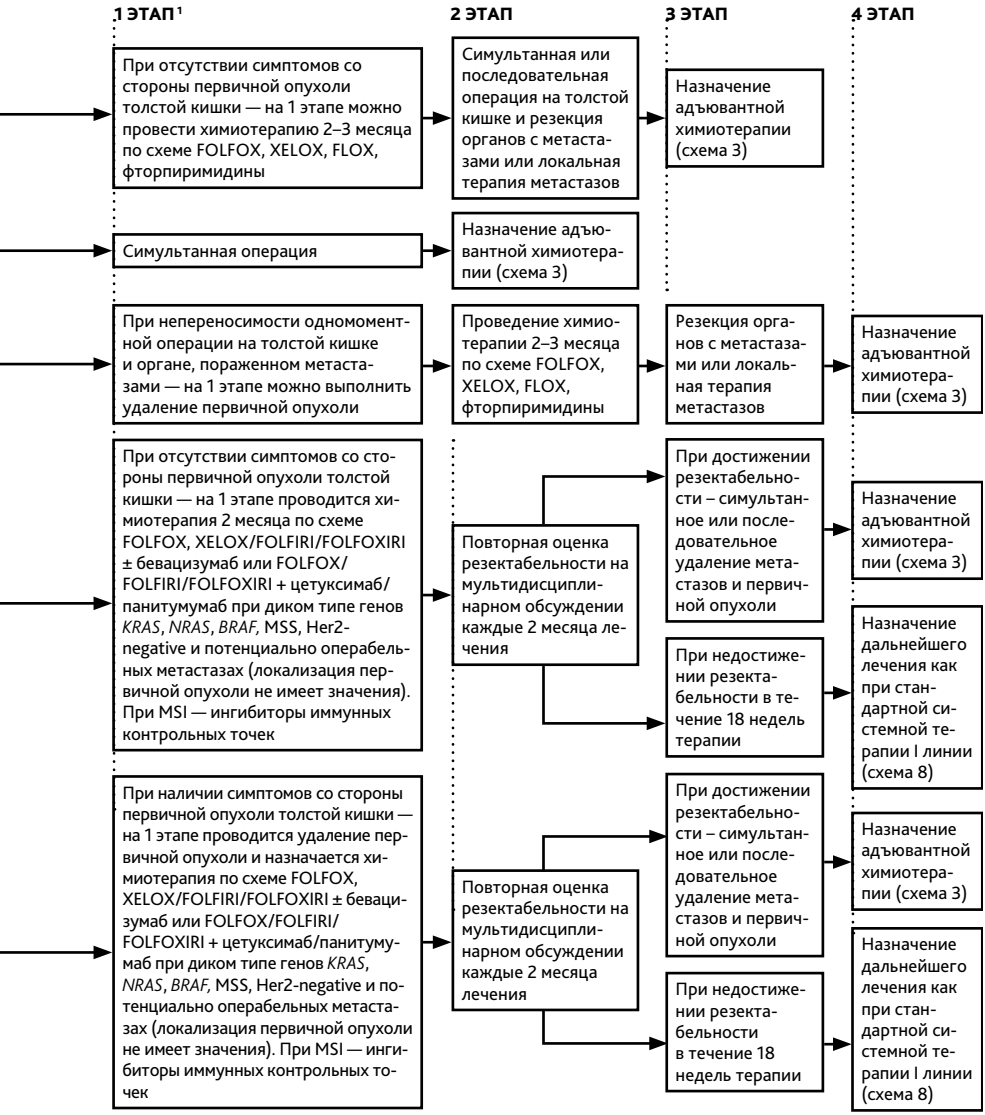
[3] *При MSI/dMMR — добавление к химиотерапии анти-PD(L)-1-антител.*

Выбор адъювантной химиотерапии при раке толстой кишки I–III стадии без предоперационного лечения (схема 1).



[1] *При мутации в гене BRAF I класса даже при резектабельных метастазах на первом этапе желательно рассмотреть назначение комбинациии FOLFOX или FOLFIRI с энкорафенибом и анти-EGFR-антителами (цетуксимабом или панитумумабом). При отсутствии доступа к энкорафенибу возможно рассмотреть его замену на дабрафениб в комбинации с режимом FOLFOX и анти-EGFR антителами или рассмотреть терапию по схеме FOLFIRI с вемурафенибом и анти-EGFR-антителами.*

Тактика лечения при синхронных метастазах рака ободочной кишки (схема 2).


1 ЭТАП[1]
2 ЭТАП
3 ЭТАП
4 ЭТАП
При отсутствии симптомов со стороны первичной опухоли толстой кишки — на 1 этапе можно провести химиотерапию 2–3 месяца по схеме FOLFOX, XELOX, FLOX, фторпиримидины
Симультанная или последовательная операция на толстой кишке и резекция органов с метастазами или локальная терапия метастазов
Назначение адъювантной химиотерапии (схема 3)
Симультанная операция
Назначение адъювантной химиотерапии (схема 3)
При непереносимости одномоментной операции на толстой кишке и органе, пораженном метастазами — на 1 этапе можно выполнить удаление первичной опухоли
Проведение химиотерапии 2–3 месяца по схеме FOLFOX, XELOX, FLOX, фторпиримидины
Резекция органов с метастазами или локальная терапия метастазов
Назначение адъювантной химиотерапии (схема 3)
При отсутствии симптомов со стороны первичной опухоли толстой кишки — на 1 этапе проводится химиотерапия 2 месяца по схеме FOLFOX, XELOX/FOLFIRI/FOLFOXIRI ± бевацизумаб или FOLFOX/FOLFIRI/FOLFOXIRI + цетуксимаб/панитумумаб при диком типе генов *KRAS*, *NRAS*, *BRAF,* MSS, Her2-negative и потенциально операбельных метастазах (локализация первичной опухоли не имеет значения). При MSI — ингибиторы иммунных контрольных точек
Повторная оценка резектабельности на мультидисциплинарном обсуждении каждые 2 месяца лечения
При достижении резектабельности – симультанное или последовательное удаление метастазов и первичной опухоли
Назначение адъювантной химиотерапии (схема 3)
При недостижении резектабельности в течение 18 недель терапии
Назначение дальнейшего лечения как при стандартной системной терапии I линии (схема 8)
При наличии симптомов со стороны первичной опухоли толстой кишки — на 1 этапе проводится удаление первичной опухоли и назначается химиотерапия по схеме FOLFOX, XELOX/FOLFIRI/FOLFOXIRI ± бевацизумаб или FOLFOX/FOLFIRI/FOLFOXIRI + цетуксимаб/панитумумаб при диком типе генов *KRAS*, *NRAS*, *BRAF,* MSS, Her2-negative и потенциально операбельных метастазах (локализация первичной опухоли не имеет значения). При MSI — ингибиторы иммунных контрольных точек
Повторная оценка резектабельности на мультидисциплинарном обсуждении каждые 2 месяца лечения
При достижении резектабельности – симультанное или последовательное удаление метастазов и первичной опухоли
Назначение адъювантной химиотерапии (схема 3)
При недостижении резектабельности в течение 18 недель терапии
Назначение дальнейшего лечения как при стандартной системной терапии I линии (схема 8)

Выбор адъювантной терапии при резектабельных синхронных метастазах (схема 3).

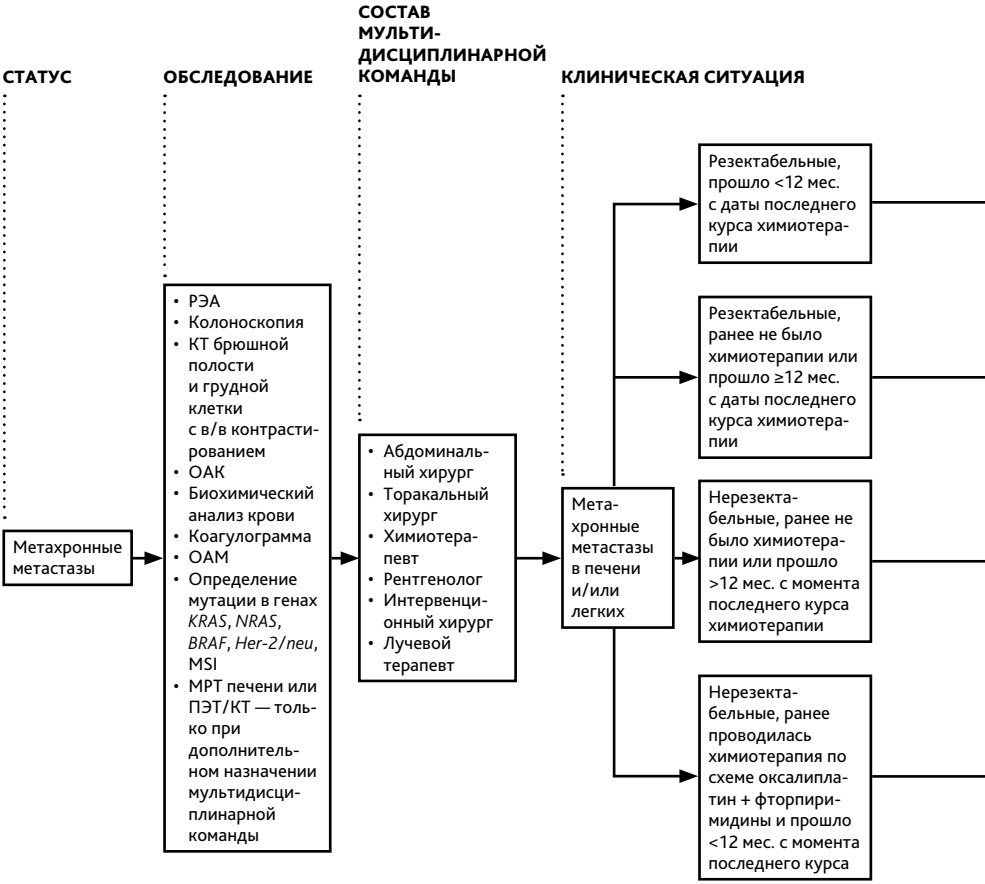
Выбор адъювантной терапии при резектабельных метахронных метастазах (схема 4).

Тактика при подозрительных находках при наблюдении (схема 5).

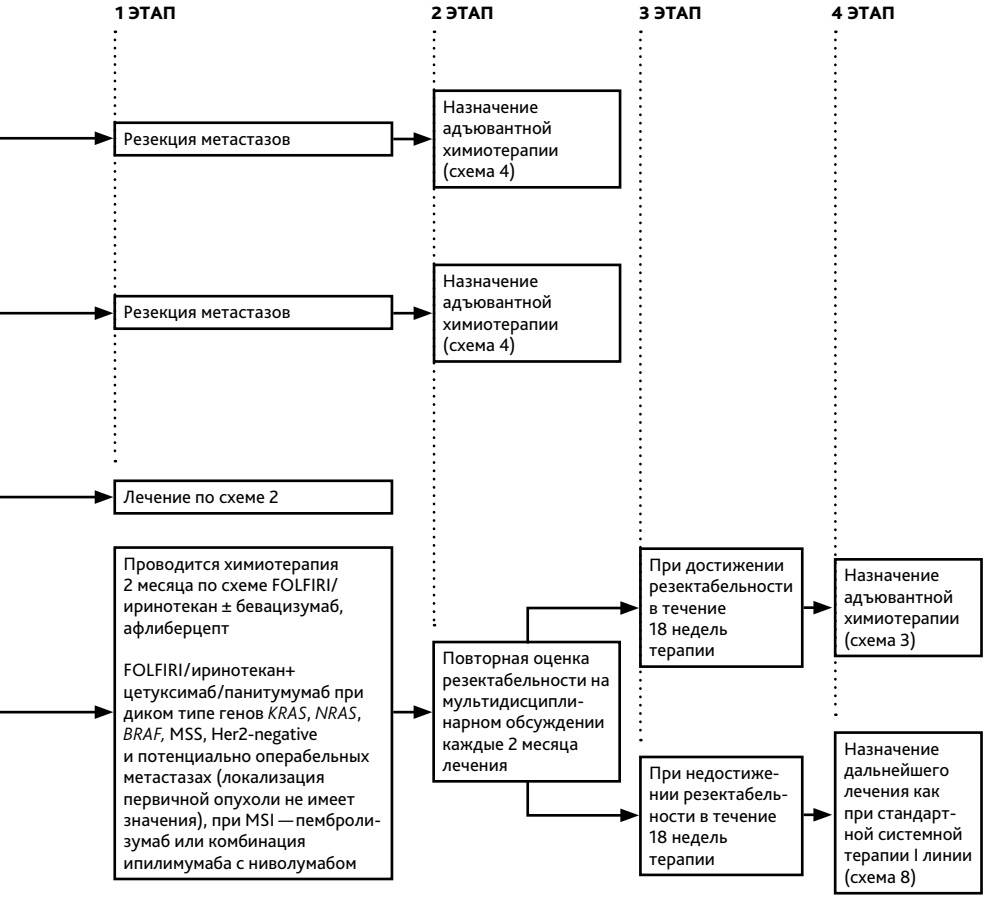
Лечение	План обследования
Стадия I	Колоноскопия
Стадия II–III или после радикальной резекции органов с метастазами	Колоноскопия
	РЭА
	Сбор жалоб, анамнеза, физикальный осмотр
	КТ брюшной полости, грудной клетки, малого таза с в/в и пероральным контрастированием
	ПЭТ-КТ не рекомендуется
Стадия IV	Колоноскопия
	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

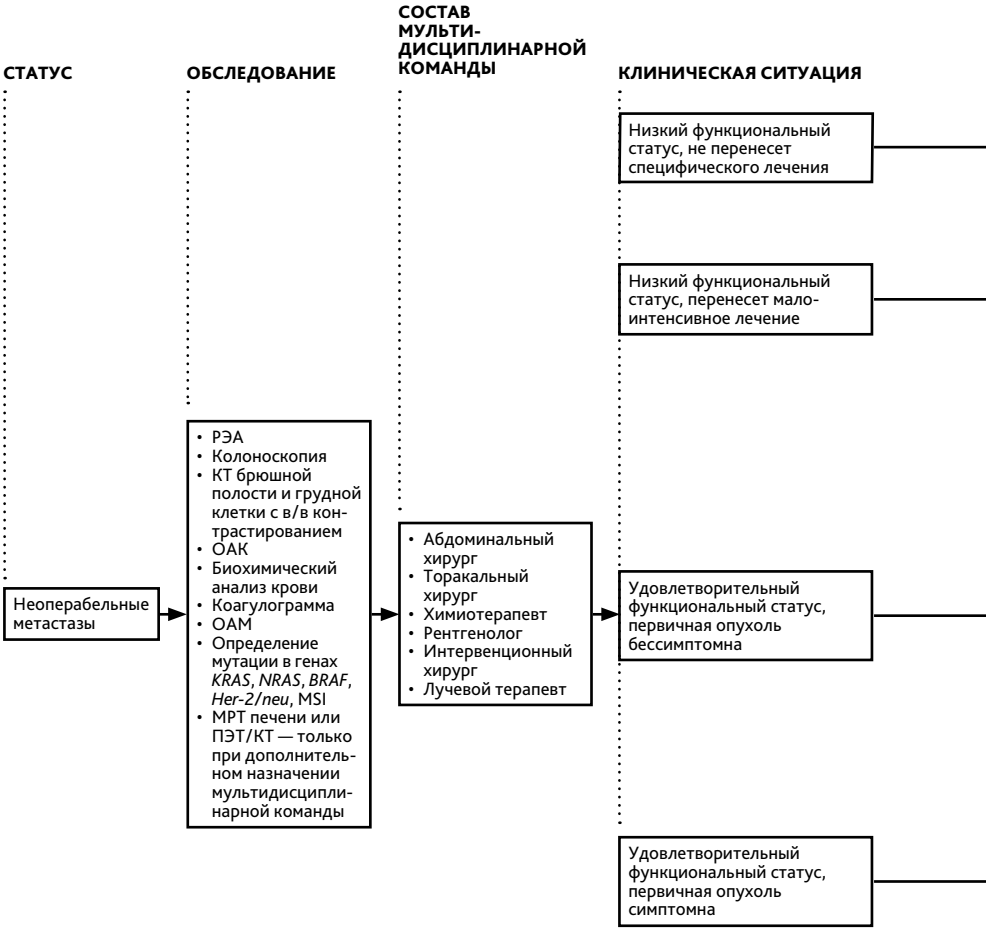
Схема наблюдения за пациентами (схема 6)

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

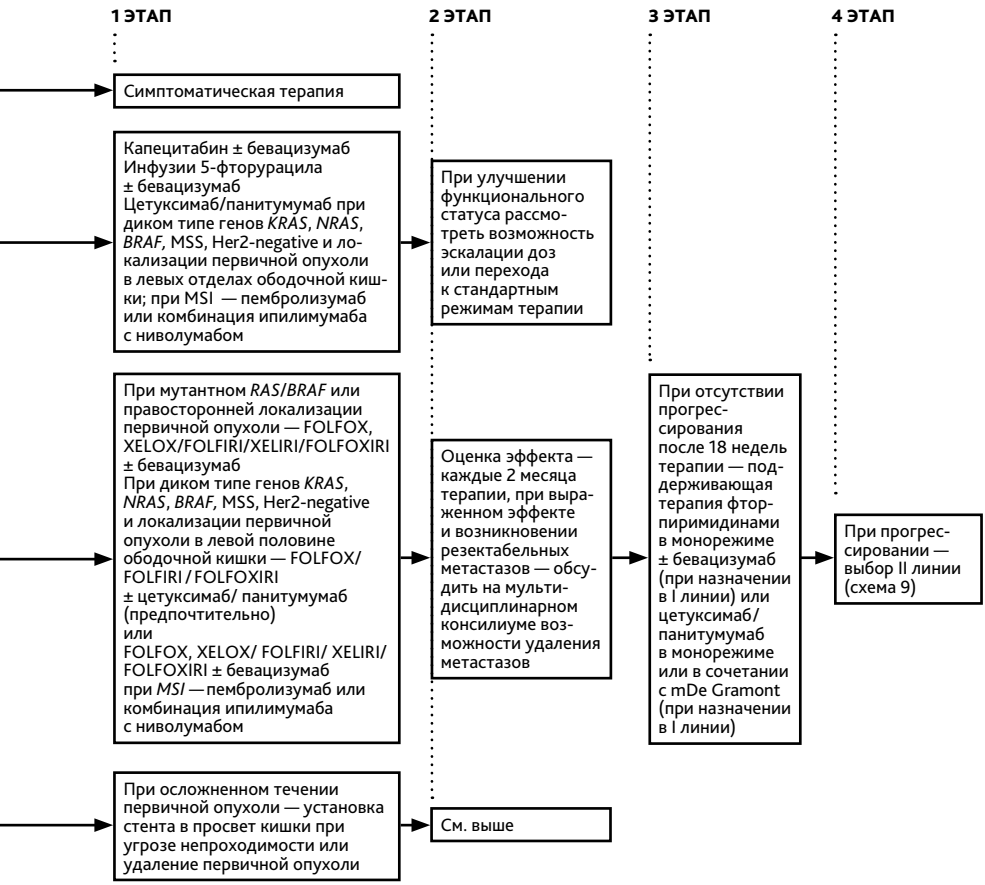


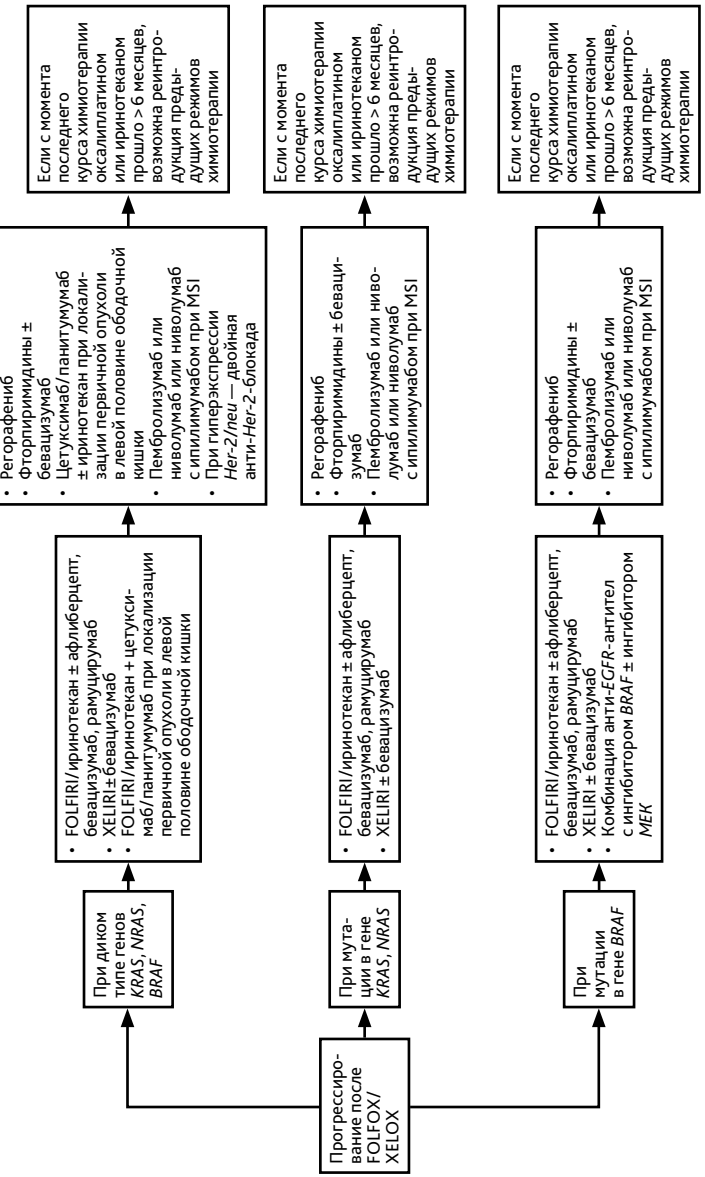
Тактика лечения при метахронных метастазах рака толстой кишки (схема 7).


1 ЭТАП
2 ЭТАП
3 ЭТАП
4 ЭТАП
Резекция метастазов
Назначение адъювантной химиотерапии (схема 4)
Резекция метастазов
Назначение адъювантной химиотерапии (схема 4)
Лечение по схеме 2
Проводится химиотерапия 2 месяца по схеме FOLFIRI/ иринотекан ± бевацизумаб, афлиберцепт
FOLFIRI/иринотекан+ цетуксимаб/панитумумаб при диком типе генов *KRAS*, *NRAS*, *BRAF,* MSS, Her2-negative и потенциально операбельных метастазах (локализация первичной опухоли не имеет значения), при MSI — пембролизумаб или комбинация ипилимумаба с ниволумабом
Повторная оценка резектабельности на мультидисциплинарном обсуждении каждые 2 месяца лечения
При достижении резектабельности в течение 18 недель терапии
Назначение адъювантной химиотерапии (схема 3)
При недостижении резектабельности в течение 18 недель терапии
Назначение дальнейшего лечения как при стандартной системной терапии I линии (схема 8)

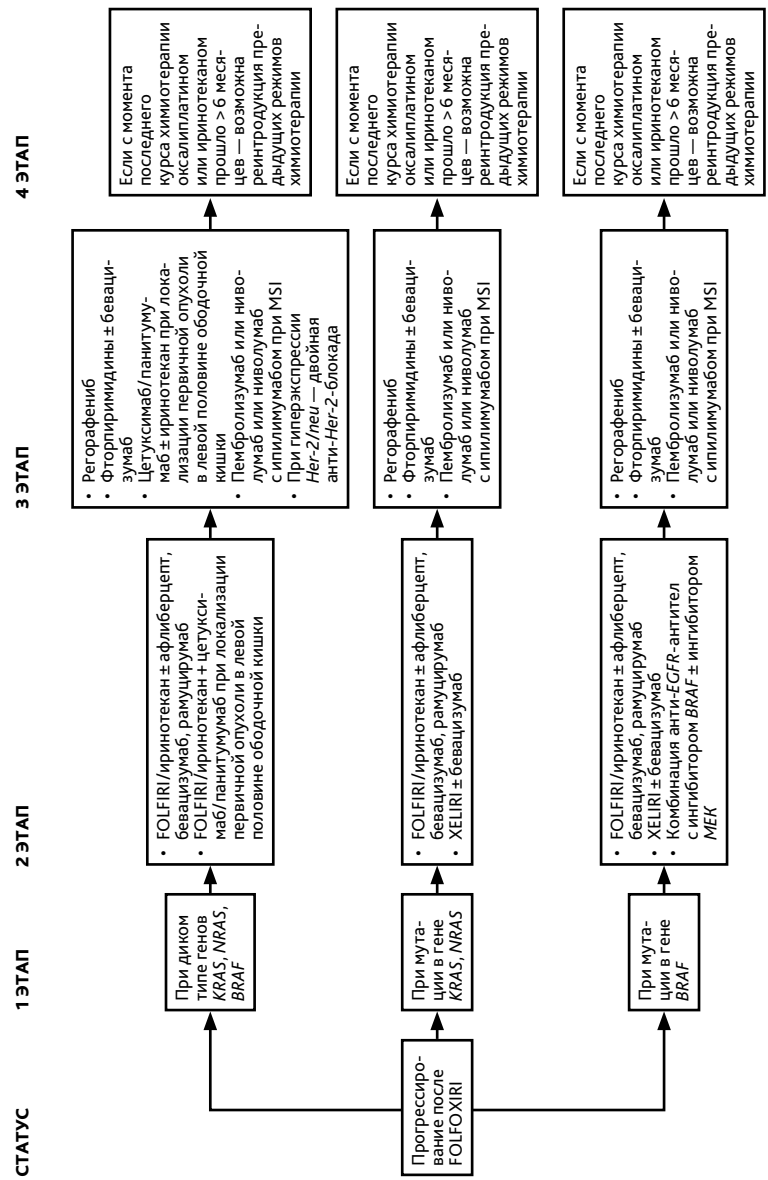


Тактика лечения при неоперабельных метастазах рака толстой кишки (схема 8).

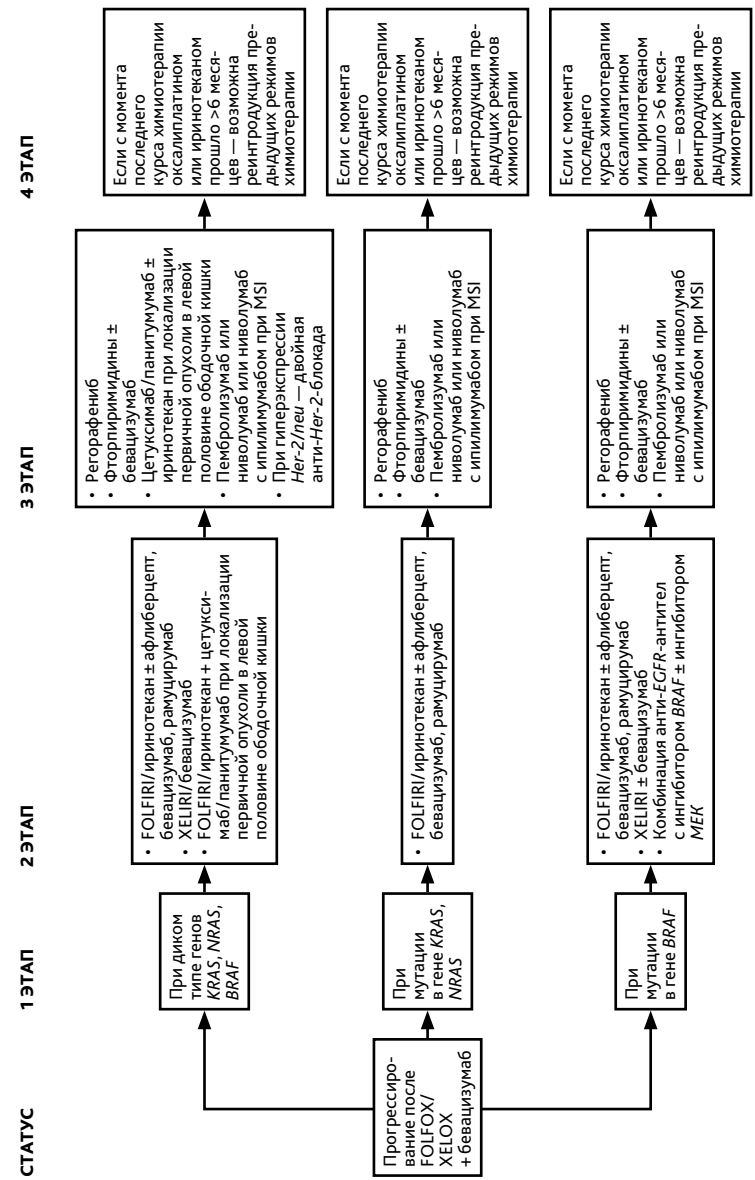

1 ЭТАП
2 ЭТАП
3 ЭТАП
4 ЭТАП
Симптоматическая терапия
Капецитабин ± бевацизумаб
Инфузии 5-фторурацила ± бевацизумаб
Цетуксимаб/панитумумаб при диком типе генов *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, MSS, Her2-negative и локализации первичной опухоли в левых отделах ободочной кишки; при MSI — пембролизумаб или комбинация ипилимумаба с ниволумабом
При улучшении функционального статуса рассмотреть возможность эскалации доз или перехода к стандартным режимам терапии
При мутантном *RAS*/*BRAF* или правосторонней локализации первичной опухоли — FOLFOX, XELOX/FOLFIRI/XELIRI/FOLFOXIRI ± бевацизумаб
При диком типе генов *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, MSS, Her2-negative и локализации первичной опухоли в левой половине ободочной кишки — FOLFOX/ FOLFIRI / FOLFOXIRI ± цетуксимаб/ панитумумаб (предпочтительно)
или
FOLFOX, XELOX/ FOLFIRI/ XELIRI/ FOLFOXIRI ± бевацизумаб
при *MSI* — пембролизумаб или комбинация ипилимумаба с ниволумабом
Оценка эффекта — каждые 2 месяца терапии, при выраженном эффекте и возникновении резектабельных метастазов — обсудить на мультидисциплинарном консилиуме возможности удаления метастазов
При отсутствии прогрессирования после 18 недель терапии — поддерживающая терапия фторпиримидинами в монорежиме ± бевацизумаб (при назначении в I линии) или цетуксимаб/ панитумумаб в монорежиме или в сочетании с mDe Gramont (при назначении в I линии)
При прогрессировании — выбор II линии (схема 9)
При осложненном течении первичной опухоли — установка стента в просвет кишки при угрозе непроходимости или удаление первичной опухоли
См. выше



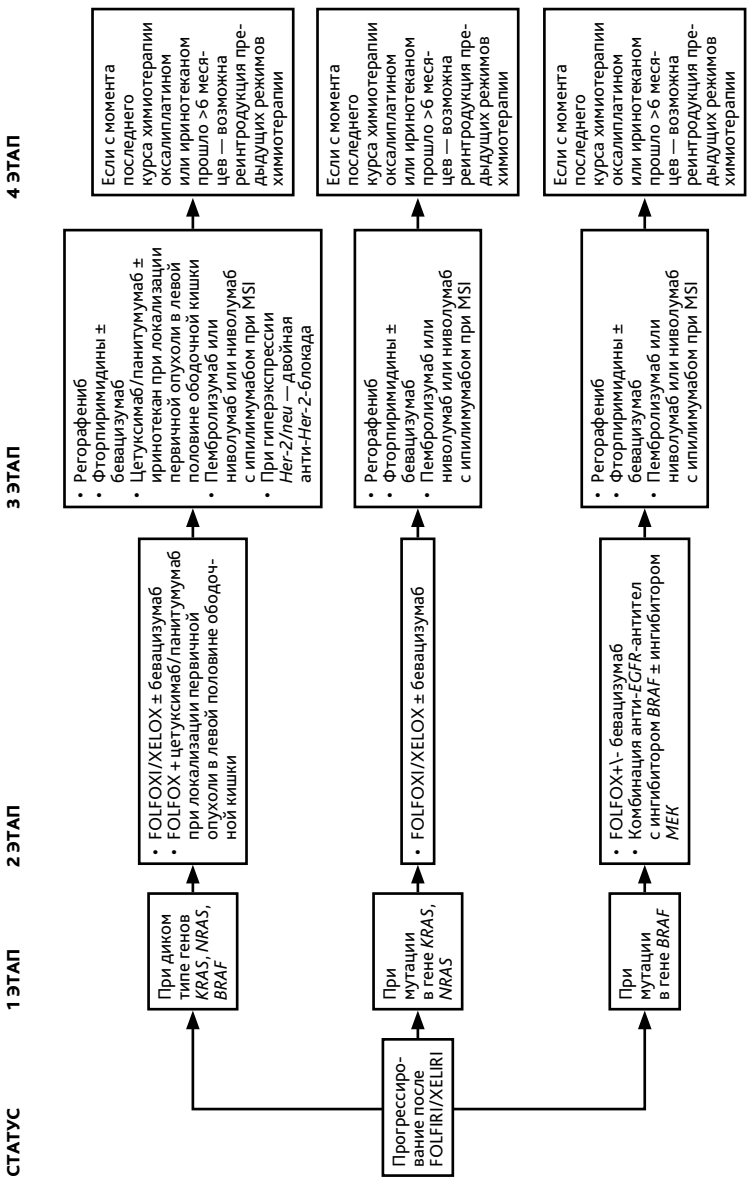
Выбор II и последующих линий терапии при неоперабельных метастазах рака толстой кишки (схема 9).



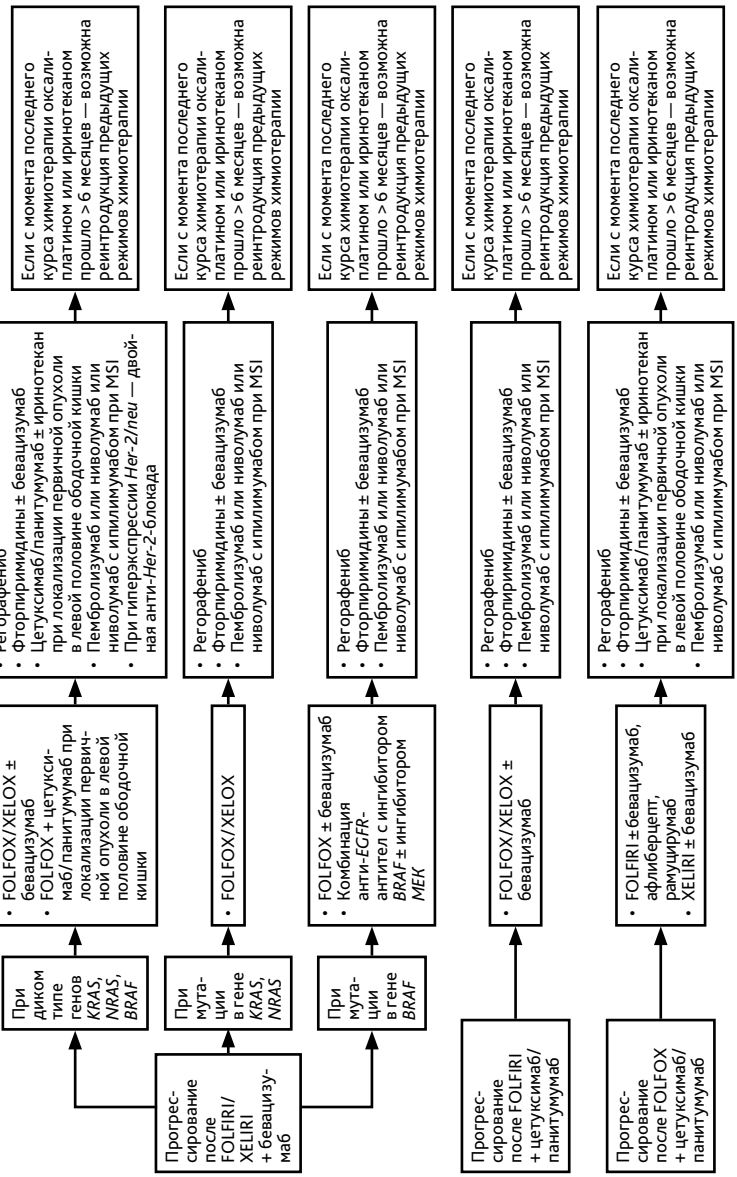
Выбор II и последующих линий терапии при неоперабельных метастазах рака толстой кишки (схема 9, продолжение).



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: https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.1-15

Цитирование: Лединн Е.В., Ананьев Д.П., Мороз Е.А. и соавт. Рак тонкой кишки и ампулы фатерова сосочка. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 1.1. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):373–394.

РАК ТОНКОЙ КИШКИ И АМПУЛЫ ФАТЕРОВА СОСОЧКА

В данном разделе указаны критерии оценки клинической значимости применения дорогостоящей противоопухолевой лекарственной терапии в соответствии со шкалой, разработанной экспертной группой (см. стр. 7). В тексте они обозначены, как магнитуда клинической значимости (МКЗ).

Коллектив авторов: Ледин Е.В., Ананьев Д.П., Мороз Е.А., Трякин А.А., Черных М.В.

Ключевые слова: рак двенадцатиперстной кишки, рак тощей кишки, рак подвздошной кишки, рак Фатерова сосочка, рак дуоденального сосочка, ампулярный рак, химиотерапия, таргетная терапия

1. КЛАССИФИКАЦИЯ, СТАДИРОВАНИЕ И ПРОГНОЗЫ

Для стадирования применяется 8-я редакция классификации по системе TNM Международного противоракового союза AJCC/UICC (uicc.org/resources/tnm).

1.1. Стадирование рака тонкой кишки

T — первичная опухоль:

TX — недостаточно данных для оценки первичной опухоли;
T0 — первичная опухоль не определяется;
Tis — рак *in situ*;
T1 — опухоль прорастает в собственную пластинку или подслизистый слой;
T1a — опухоль прорастает в собственную пластинку;
T1b — опухоль прорастает в подслизистый слой;
T2 — опухоль прорастает в мышечный слой;
T3 — опухоль прорастает мышечный слой до субсерозного или распространяется на непокрытые брюшиной ткани (брыжейка или забрюшинное пространство) без прорастания серозной оболочки;
T4 — опухоль прорастает висцеральную брюшину или напрямую врастает в другие органы (например, другие петли тонкой кишки, брыжейку соседних петель кишки, брюшную стенку через серозную оболочку; только для ДПК — инвазия поджелудочной железы или желчного протока).

N — регионарные лимфатические узлы:

NX — недостаточно данных для оценки поражения лимфоузлов;

N0 — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;

N1 — поражение одного или двух регионарных лимфатических узлов;

N2 — поражение трех и более лимфатических узлов.

Регионарные лимфоузлы различаются в зависимости от локализации первичной опухоли.

По отношению к ДПК регионарными являются следующие лимфатические узлы:

- ретропанкреатические,
- вдоль печеночной артерии,
- нижние панкреатодуоденальные,
- верхние брыжеечные.

По отношению к тощей и подвздошной кишке к регионарным лимфоузлам относятся:

- верхние брыжеечные
- брыжеечные
- подвздошно-ободочные (для терминальных отделов подвздошной кишки)
- узлы около слепой кишки (для терминальных отделов подвздошной кишки)

Метастазы в чревные и парааортальные лимфатические узлы являются признаком отдаленного метастазирования M1.

M — отдаленные метастазы:

M0 — нет отдаленных метастазов;

M1 — есть отдаленные метастазы.

Таблица 1. Группировка рака тонкой кишки по стадиям

Стадия	T	N	M
Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1–2	N0	M0
Стадия IIA	T3	N0	M0
Стадия IIB	T4	N0	M0
Стадия IIIA	Любая T	N1	M0
Стадия IIIB	Любая T	N2	M0
Стадия IV	Любая T	Любая N	M1

1.2. Стадирование рака Фатерова сосочка

T — первичная опухоль

Tx — недостаточно данных для оценки первичной опухоли,
T0 — первичная опухоль не определяется,
Tis — рак *in situ*,
T1 — опухоль ограничена ампулой Фатерова сосочка или сфинктером Одди или опухоль прорастает за пределы сфинктера Одди и/или в подслизистый слой ДПК,
T1a — опухоль ограничена ампулой Фатерова сосочка или сфинктером Одди,
T1b — опухоль прорастает за пределы сфинктера Одди и/или в подслизистый слой ДПК,
T2 — опухоль прорастает в мышечный слой ДПК,
T3 — опухоль непосредственно инвазирует в поджелудочную железу (до 0,5 см) или распространяется более чем на 0,5 см по поджелудочной железе, или распространяется в перипанкреатическую или перидуоденальную ткань или серозную оболочку ДПК без вовлечения чревного ствола или верхней брыжеечной артерии,
T3a — опухоль непосредственно прорастает в поджелудочную железу (до 0,5 см),
T3b — опухоль распространяется более чем на 0,5 см по поджелудочной железе, или распространяется в перипанкреатическую или перидуоденальную ткань или серозную оболочку ДПК без вовлечения чревного ствола или верхней брыжеечной артерии,
T4 — опухоль поражает чревный ствол, верхнюю брыжеечную артерию и/или общую печеночную артерию независимо от размера.

N — регионарные лимфатические узлы

NX — недостаточно данных для оценки поражения лимфоузлов;
N0 — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;
N1 — поражение одного-трех регионарных лимфатических узлов;
N2 — поражение четырех и более лимфатических узлов.

Поджелудочная железа и периампулярная область окружены богатой сетью лимфатических узлов, требующих оценки для точного стадирования. Регионарными являются перипанкреатические лимфатические узлы, включающие в себя также узлы вдоль печеночной артерии и воротной вены.

M — отдаленные метастазы

M0 — нет признаков отдаленных метастазов,
M1 — имеются отдаленные метастазы.

Таблица 2. Группировка по стадиям ампулярной аденокарциномы

Стадия	T	N	M
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b, T2	N0	M0
IIA	T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0
IIIA	T1a, T1b, T2, T3a, T3b	N1	M0
IIIB	T4	Любая N	M0
	Любая T	N2	M0
IV	Любая T	Любая N	M1

1.3. Анатомическая, гистологическая классификация и молекулярно-генетический профиль

Опухоли тонкой кишки и ампулы Фатерова сосочка являются отдельными нозологическими единицами, объединенными в данной главе по формальному принципу в связи с определенной биологической схожестью, пересечением лечебно-диагностических подходов и дефицитом научной информации по возможностям лечения.

1.3.1. Опухоли тонкой кишки

ЗНО тонкой кишки относятся к редким опухолям и составляют всего лишь 3–6% от опухолей ЖКТ и примерно 0,6% от всех злокачественных новообразований. Более половины случаев опухолей тонкой кишки приходится на рак ДПК (61%), оставшая часть — на опухоли тощей и еще реже на опухоли подвздошной кишки. Наиболее частыми злокачественными опухолями являются эпителиальные образования, которые будут рассмотрены в данной главе, а также нейроэндокринные, мезенхимальные опухоли (рассматриваются в других главах Клинических рекомендаций RUSSCO) и первичные лимфомы, которые рассматриваются как экстранодальные лимфомы.

Молекулярно-генетический профиль аденокарциномы тонкой кишки отличается от рака желудка — частота мутации KRAS при опухолях желудка составляет 14% против 53% при аденокарциноме тонкой кишки, мутации APC 8% при раке желудка и 27% при аденокарциноме тонкой кишки.

Также профиль опухолей тонкой кишки отличается от рака толстой кишки — частота мутации APC 27% и 76%, а также CDKN2A 14% и 34% соответственно. Молекулярно-генетический профиль опухолей различных отделов тонкой кишки практически не различается на всем ее протяжении (ДПК, тощей, подвздошной).

1.3.2. Опухоли ампулы Фатерова сосочка

Ампулярные опухоли могут обладать или кишечными, или панкреатобилиарными свойствами, однако в действительности, до 40% карцином имеют смешанное происхождение, что отражается в их иммунофенотипе.

Ампулярный рак кишечного типа имеет лучший прогноз, чем панкреатобилиарный.

Аденокарциномы кишечного типа по своему иммуногистохимическому профилю идентичны аденокарциномам толстой кишки, а аденокарциномы панкреатобилиарного типа — опухолям из эпителия панкреатического протока или терминального отдела общего желчного протока. Помимо традиционных типов, существуют реже встречающиеся — муцинозная аденокарцинома, дискогезивная карцинома, медуллярный рак, аденосквамозный рак, нейроэндокринные раки (мелко-крупноклеточные), смешанная нейроэндокринно — не нейроэндокринная опухоль (MINEN), недифференцированный рак.

Для дифференциальной диагностики типов ампулярной аденокарциномы при невозможности определения на гистологическом уровне, используют следующие иммуногистохимические маркеры:

- для определения интестинального типа: CDX2, CK20, MUC2;
- для определения панкреатобилиарного типа: CK7, MUC1, MUC5AC, S100P;
- при смешанном варианте выделяют преобладающий фенотип.

Ампулярные карциномы также подразделяют анатомически на 4 подтипа: периампулярные, интрампулярные, ампулярные протоковые и ампулярные неклассифицируемые. Пери- и интрампулярные аденокарциномы, как правило, имеют кишечное происхождение, ампулярные протоковые — панкреатобилиарное. Неклассифицируемые карциномы составляют самую гетерогенную группу со всеми возможными типами, включая смешанный.

Установлена связь между гистологическими типами опухолей Фатерова сосочка и генетическими закономерностями. Панкреатобилиарный подтип чаще имеете сигнатуры аденокарциномы поджелудочной железы с высокой частотой мутации KRAS. Кишечный тип ближе к толстокишечным характеристикам с более высокой частотой мутации APC и PIK3CA и микросателлитной нестабильности (dMMR/MSI-H).

1.4. Прогнозы заболевания

У многих пациентов с опухолями тонкой кишки заболевание диагностируется на распространенной стадии (T4 или N1 или M1), что в определенной степени связано с анатомическими особенностями — тонкая кишка малодоступна для эндоскопического и рентгенологического исследования, для нее характерны поздняя клиническая манифестация и относительно длительный диагностический этап. Негативными прогностическими факторами являются локализация опухоли в ДПК, положительный хирургический край резекции, низкая дифференцировка опухоли, возраст пациента старше 55 лет, одинокий (вне брака) статус пациента.

Прогноз при локализованном и местно-распространенном раке Фатерова сосочка зависит от степени локальной инвазии (стадия Т), хирургического края резекции, поражения лимфатических узлов, степени дифференцировки, а также подтипа опухоли. Так, в одном из исследований медиана выживаемости пациентов с панкреатобилиарным фенотипом составляла лишь 16 месяцев против 116 месяцев у пациентов с интестинальным фенотипом.

Показатели выживаемости в зависимости от стадии по 7 версии AJCC представлены в табл. 3.

Приведенные в таблице показатели выживаемости выше, чем при раке поджелудочной железы. Возможно, это связано с более ранним проявлением рака желчевыводящих путей за счет ранней обструкции желчевыводящих путей и развития желтухи.

Таблица 3. Пятилетняя выживаемость пациентов при раке ампулы Фатерова сосочка, зарегистрированных в реестре SEER с 1988 по 2003 гг.

Стадия заболевания на момент диагностики, 7th AJCC	Пятилетняя выживаемость, %
Ia	60
Ib	57
IIa	30
IIb	22
III	27
IV	0

2. ДИАГНОСТИКА

Основой диагноза рака тонкой кишки и ампулы Фатерова сосочка является гистологическое исследование.

Образования тонкой кишки выявляют либо случайно при обследовании по поводу других причин, либо при появлении симптоматики, которая довольно не специфична (боль в животе, симптомы непроходимости или перфорации кишки, кровотечение, желтуха, хроническая диарея, приливы). Алгоритм диагностики при случайно выявленном образовании тонкой кишки представлен на рисунке 1.

Опухоли Фатерова сосочка чаще манифестируют желтухой.

Диагностический алгоритм бессимптомных находок тонкой кишки представлен на рисунке 1. При наличии симптоматики, например, карциноидного синдрома, должен быть проведен соответствующий поиск и дифференциальная диагностика.

2.1. Общие исследования для опухолей тонкой кишки и ампулы Фатерова сосочка

- Сбор жалоб и анамнеза
- Врачебный осмотр, определение статуса ECOG, общеклиническое обследование
- Лабораторная диагностика (общеклинический анализ крови, биохимический анализы крови, определение онкомаркеров CA19-9, РЭА). Следует учитывать, что уровень CA19-9 повышается при билиарной обструкции, гепатитах, холелитиазе, муковисцидозе и др.
- Трансабдоминальное УЗИ является первым инструментальным диагностическим шагом у пациентов с желтухой и обладает высокой чувствительностью в выявлении расширения желчных протоков и определения уровня обструкции. Однако нередко при исследовании не удается визуализировать сам опухолевый очаг.
- ИГХ позволяет дифференцировать кишечный и панкреатобилиарный типы ампулярной опухоли, а также определить природу опухоли тонкой кишки (см. раздел 1.3.2.).
- КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием.
- ЭГДС позволяет визуализировать большинство ампулярных опухолей, а также проксимальные отделы ДПК, помогая идентифицировать и дифференцировать соседствующие в данной зоне опухоли — нисходящего отдела ДПК, дистального отдела общего желчного протока, ампулы Фатерова сосочка, рака поджелудочной железы.
- МРТ с контрастированием и МР-холангиопанкреатографией (МРХПГ). Может применяться при противопоказаниях к КТ, при противопоказаниях для ЭРХПГ при ампулярных опухолях или при наличии обструкции желчевыводящих путей.
- ПЭТ-КТ — по показаниям (при подозрении на наличие отдаленных метастазов по данным других методов диагностики, когда их подтверждение принципиально меняет тактику лечения). Формально методика не изучалась для опухолей данной локализации и не сравнивалась с КТ или МРТ, однако есть работы, показывающие малую диагностическую ценность исследования. Не является адекватной заменой диагностической лапароскопии при подозрении на перитонеальный канцероматоз.
- Молекулярно-генетическое обследование при локализованных стадиях в ситуациях, когда возможно рассмотрение вопроса о неоадъювантной терапии, а также при распространенных стадиях.

2.2. Обследования, специфичные для опухолей тонкой кишки

Энтероскопия может выполняться в ходе колоноскопии или интраоперационно с хирургической помощью. В ходе процедуры есть возможность получения образцов тканей и проведения терапевтических вмешательств. Недостатком является отсутствие возмож-

ности осмотра всей тонкой кишки, сложность выполнения процедуры с необходимостью соответствующего оборудования и врачебной экспертизы.

КТ и МР-энтерография наиболее чувствительными методами выявления опухолей тонкой кишки. При этом МР-энтерография является более точным методом. Помимо визуализации первичной опухоли имеет решающее значение для оценки внекишечного распространения. КТ/МР-семиотика позволяет предположить гистологический диагноз. Противопоказана при кишечной непроходимости.

Капсульная эндоскопия является методом выбора при подозрении на тонкокишечное кровотечение, обладая высокой чувствительностью с высокой специфичностью (в определении злокачественного потенциала, но не природы опухоли). Основные недостатки — невозможность получить опухолевый материал для верификации, ограничение к применению при кишечной непроходимости, а также малая доступность.

Диагностическая лапароскопия/лапаротомия возможна при подозрении на злокачественный процесс и отсутствием возможности подтверждения диагноза менее инвазивным способом. В ходе вмешательства может выполняться интраоперационная энтероскопия, а также быть принято решение о резекции тонкой кишки при визуализации опухоли и/или источника кровотечения.

Ангиография может оказаться полезна при значимых кровотечениях для определения зоны кровотечения. Определенные опухоли (нейроэндокринные или лейомиосаркомы) могут быть визуализированы благодаря характерной сосудистой сети.

Рисунок 1. Рекомендуемый диагностический алгоритм при случайно выявленном новообразовании тонкой кишки.

2.3. Обследования, специфичные для опухолей ампулы Фатерова сосочка

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) является предпочтительным вариантом эндоскопического исследования, позволяющим одновременно визуализировать ампулу Фатерова сосочка, выполнить контрастное рентгенологическое исследование панкреатического и желчного протока, выполнить биопсию образования сосочка, ампулярного сегмента холедоха или панкреатического протока, а также нередко установить стент и выполнить билиарную декомпрессию.

Эндо-УЗИ имеет сопоставимую чувствительность с ЭРХПГ и превосходит КТ и УЗИ в визуализации небольших ампулярных опухолей, позволяя точно определить распространенность опухоли и глубину инвазии.

3. ЛЕЧЕНИЕ

Алгоритмы лечение опухолей тонкой кишки (рисунок 2), опухолей ампулы Фатерова сосочка кишечного типа (рисунок 3) и опухолей ампулы Фатерова сосочка панкреато-билиарного/смешанного типа (рисунок 4) представлены ниже.

Рисунок 2. Рекомендуемый алгоритм лечения пациентов при опухолях тонкой кишки

Рисунок 3. Рекомендуемый алгоритм лечения пациентов при опухолях ампулы Фатерова сосочка кишечного типа

Рисунок 4. Рекомендуемый алгоритм лечения пациентов при опухолях ампулы Фатерова сосочка панкреато-билиарного и смешанного типа

3.1. Локализованные формы

Операция остается единственным методом, способным излечить пациента с опухолью тонкой кишки и Фатерова сосочка. Цель хирургического лечения — достижение R0-резекции, что позволяет добиться наибольшей выживаемости.

Зачастую на основании инструментальных методов исследований невозможно дифференцировать различные виды опухолей — ампулярные, билиарные, поджелудочной железы, ДПК. В данном случае установить природу опухоли получается лишь при патоморфологическом исследовании операционного материала.

С хирургической точки зрения предоперационное дифференциальное разделение периампулярных опухолей не имеет большого значения — хирургическая тактика от этого не меняется. Однако в последующим данная дифференциация важна в связи с различной тактикой периоперационной лекарственной терапии опухолей кишечного и панкреатобилиарного типа, а также для определения прогноза пациента.

3.1.1. Неоадъювантная терапия

Как и при большинстве других редких онкологических заболеваниях, неоадъювантная терапия является спорным подходом в связи с отсутствием рандомизированных исследований. Тем не менее, имеется ряд небольших работ, подтверждающих эффективность и перспективность данного подхода. Лечение пациентов с местно-распространенными опухолями следует проводить в специализированных центрах. Стандартных критериев, определяющих показания к неоадъювантной терапии, не существует. Кандидатами для ее проведения однозначно следует рассматривать пациентов с нерезектабельными или пограничко-резектабельными местно-распространенным опухолями. Для лечения панкреато-билиарных и смешанных типов опухолей могут применяться оксалиплатин-содержащие схемы лечения mFOLFIRINOX, гемцитабин + цисплатин (GemCis). При кишечном типе опухоли вариантом выбора является схема FOLFOXIRI или, при невозможности проведения трехкомпонентного лечения, FOLFOX/XELOX. У пациентов с dMMR/MSI-H рекомендовано использовать неоадъювантную иммунотерапию (ниволумаб, пем-

бролизумаб, комбинацию ниволумаба с ипилимумабом), основываясь на результатах исследований при колоректальном раке и раке желудка.

3.1.2. Хирургическое лечение

Опухоли ДПК и ампулярные опухоли кишечного типа характеризуются относительно локализованным характером роста, в отличие от ампулярных опухолей панкреатобилиарного типа и поджелудочной железы, обладающих высоким инфильтративным потенциалом с вовлечением в процесс окружающих тканей.

3.1.2.1. Регионарные лимфатические узлы

Удаление региональных лимфатических узлов предоставляет важную информацию о стадии заболевания, которая влияет на решения относительно адъювантной терапии. Также доказано, что от количества удаленных лимфатических узлов зависит частота рецидивов и общая выживаемость.

При резекции опухоли тонкой кишки оптимальным объемом и необходимым для адекватной постановки диагноза считается удаление не менее 8 регионарных лимфоузлов.

При выполнении панкреатодуоденальной резекции по поводу рака ампулы Фатерова сосочка для оптимального стадирования необходима патоморфологическая оценка не менее 12 лимфатических узлов.

3.1.2.2. Виды хирургических вмешательств

Вид хирургического вмешательства при локализованных опухолях тонкой кишки зависит от расположения первичного очага.

При опухолях ДПК, вовлекающих ее нисходящую часть, рекомендовано выполнение панкреатодуоденальной резекции, или операции Уиппла.

При опухолях горизонтальной и восходящей части ДПК возможны различные подходы: наряду с выполнением панкреатодуоденальной резекции обсуждается возможность циркулярной панкреато-сохраняющей резекции ДПК или широкого местного иссечения en bloc, что основано на схожих онкологических результатах данного подхода без чрезмерно высокого риска развития послеоперационных осложнений. При опухолях небольших размеров возможно выполнение «экономной» резекции нижнегоризонтальной части ДПК.

Пациентам с опухолями тощей и подвздошной кишки показано выполнение резекции en bloc с региональными лимфатическими узлами с учетом локальной распространенности первичного очага.

При опухолях ампулы Фатерова сосочка стандартной операцией является панкреатодуоденальная резекция, или операция Уиппла. Для отдельных пациентов с отсутствием инвазивного роста опухоли (Tis) возможно выполнение ампулэктомии. Однако ее выполнение не предполагает удаление региональных лимфатических узлов. Также ампулэктомию возможно рассматривать у коморбидных пациентов старческого возраста с неинвазивными или небольшими, менее 6 мм высоко дифференцированными

опухолями без инвазии мышечного аппарата ампулы Фатерова сосочка (Tis, T1), что приводит к меньшему количеству осложнений по сравнению с панкреатодуоденальной резекцией, но ценой несколько большего уровня рецидивов, особенно если речь идет об опухоли с инвазией.

3.1.3. Адъювантная терапия

Оптимальные варианты адъювантной химиотерапии опухолей тонкой кишки не определены ввиду отсутствия соответствующих проспективных данных и рандомизированных исследований.

Перед началом химиотерапии целесообразно убедиться в отсутствии прогрессирования и выполнить контрольное обследование с визуализацией брюшной полости и определением онкомаркеров РЭА и СА19-9.

Варианты адъювантной терапии представлены в таблице 4.

3.1.3.1. Адъювантная терапия опухолей тонкой кишки

На основании наиболее крупных работ, изучавших адъювантное лечение более 4700 пациентов с опухолями тонкой кишки, установлено значимое преимущество в общей выживаемости при проведении ХТ в сравнении с только хирургией (медиана ОВ 63 против 45 месяцев). Наибольшую пользу получили пациенты с III стадией вне зависимости от расположения опухоли в пределах тонкой кишки. Пациентам с III стадией заболевания рекомендовано назначение XELOX/FOLFOX на протяжении 6 месяцев. При развитии токсической полинейропатии I степени возможна отмена оксалиплатина и продолжение монотерапии фторпирмидинами.

В отношении II стадии была отмечена тенденция к улучшению выживаемости. Для пациентов с радикально удаленными опухолями II стадии возможными подходами является динамическое наблюдение или проведение адъювантной терапии фторпиримидинами в монорежиме на протяжении 6 месяцев (капецитабин, deGramont). Альтернативой 6 месяцам терапии фторпиримидинами являются 4 курса терапии комбинацией XELOX. Решение об адъювантной терапии при II стадии принимается при наличии факторов высокого риска — pT4, малое количество исследованных лимфоузлов (менее восьми), перфорация кишки, опухолевое почкование (tumorbuddind) 2–3 степени.

Выявление высокого уровня микросателлитной нестабильности dMMR/MSI-H является фактором благоприятного прогноза и основанием для отказа от послеоперационной химиотерапии при II стадии (кроме pT4). При III стадии или pT4 рекомендуется использовать те же подходы, как и при MSS опухолях.

3.1.3.2. Адъювантная терапия опухолей Фатерова сосочка

При наличии показаний к адъювантной терапии опухолей ампулы Фатерова сосочка, ее начало рекомендовано не позднее 12 недель после операции. Оптимальные сроки составляют 4–8 недель после операции при отсутствии противопоказаний и значимых

хирургических осложнений. Длительность проведения системной послеоперационной химиотерапии составляет 6 месяцев лечения (при включении лучевой терапии — 4 месяца, см. ниже).

При кишечном типе опухоли со стадией T3N0 при наличии факторов высокого риска, а также для T4N0 и ТлюбаяN + рекомендовано применение XELOX/FOLFOX. К факторам риска можно отнести перфорацию, острую кишечную непроходимость на момент операции, лимфоваскулярную и периневральную инвазию, низкую степень дифференцировки, позитивные края резекции (R1 или сомнительный R0), высокий уровень опухолевого почкования (tumor budding Bd2–3). При развитии токсической полинейропатии I степени возможна отмена оксалиплатина и продолжение монотерапии фторпирмидинами.

У пациентов с панкреатобилиарным и смешанным типом опухоли со стадией pT2N0 и выше, с функциональным статусом ECOG 0–1 и потенциальной переносимостью интенсивной комбинации, предпочтительным режимом адъювантного лечения является mFOLFIRINOX. Для пациентов старше 70 лет и/или коморбидных пациентов показаны альтернативные варианты лечения — GemCap или капецитабин по переносимости.

Данные по эффективности послеоперационной химиолучевой терапии опухолей Фатерова сосочка противоречивы. В двух мета-анализах получены противоположные результаты. В наиболее позднем мета-анализе, включившем в себя в том числе 6 рандомизированных исследований, не была доказана эффективность химиолучевого подхода. Единственной группой пациентов, получающих пользу от проведения послеоперационной химиолучевой терапии, являются пациенты с позитивными краями резекции, а также с опухолями pT4. Оптимальной тактикой в данной случае считается проведение системной химиотерапии в течение четырех месяцев с последующим проведением пролонгированного курса одновременной химиолучевой терапии на фоне радиомодификации фторпиримидинами. ЛТ проводится в режиме стандартного фракционирования РД 1,8–2 Гр, 5 дней в неделю СД 50–50,4гр.

Таблица 4. Адъювантная лекарственная терапия рака тонкой кишки и Фатерова сосочка

Рак тонкой кишки, рак Фатерова сосочка кишечного подтипа	FOLFOX: оксалиплатин 85 мг/м² в/в 2-часовая инфузия в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м² в/в в течение 2 часов параллельно с оксалиплатином с последующим болюсом 5-фторурацила 400 мг/м² в/в и 46-часовой инфузией 5-фторурацила 2400 мг/м² (1200 мг/м² в сутки) в/в; каждые 14 дней XELOX: оксалиплатин 130 мг/м² в/в в 1-й день, капецитабин 2000 мг/м² в сутки внутрь в 1–14-й дни, каждые 21 день, капецитабин по 1000–1250 мг/м² два раза в день внутрь в 1-й — 14-й дни, каждые 21 день Капецитабин по 1000–1250 мг/м² два раза в день внутрь в 1-й — 14-й дни, каждые 21 день de Gramont: кальция фолинат 400 мг/м² в/в в течение 2 часов с последующим болюсом 5-фторурацила 400 мг/м² в/в и 46-часовой инфузией 5-фторурацила 2400 мг/м² (1200 мг/м² в сутки), каждые 14 дней

Рак Фатерова сосочка панкреатодуоденального и смешанного подтипа	mFOLFIRINOX: оксалиплатин 85 мг/м² в/в 120 мин. в 1-й день, иринотекан 150 мг/м² в/в 90 мин. в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м² в/в 120 мин. в 1-й день, 5-фторурацил 2400 мг/м² в/в инфузия в течение 46 часов в 1-й день, каждые 14 дней GEMCAP: гемцитабин 1000 мг/м² в/в 30 мин. в 1, 8 и 15-й дни + капецитабин 1660 мг/м² внутрь ежедневно с 1-го по 21-й день каждые 28 дней Капецитабин по 1000–1250 мг/м² два раза в день внутрь в 1-й — 14-й дни, каждые 21 день

3.2. Распространенный процесс

Аденокарциномы тонкой кишки чаще метастазируют в регионарные лимфатические узлы, печень и по брюшине, однако возможно метастазирование и в другие органы. Инвазия в соседние структуры нетипична. Вовлечение чревных и парааортальных узлов при опухолях ДПК, тощей и подвздошной кишки является признаком отдаленного метастазирования М1.

Метастазирование опухолей ампулы Фатерова сосочка чаще происходит в печень, по брюшине, реже в легкие, плевру и другие органы.

3.2.1. Удаление первичной опухоли

Удаление первичного очага при диссеминированном процессе может рассматриваться только с паллиативной целью, например, для устранения кровотечения, обструкции и тп. При опухолях ДПК с паллиативной целью может рассматриваться лучевая терапия, например, при длительном кровотечении невысокой интенсивности. Данных о влиянии резекции первичного очага на показатели выживаемости не существует.

3.2.2. Удаление резектабельных метастазов

Существует несколько работ, подтверждающих целесообразность резекции очагов печени и легких при ограниченном поражении. Рассмотреть возможность выполнения метастазэктомии целесообразно у пациентов с олигометастатической болезнью и индолентным течением заболевания, однако такие пациенты довольно редки.

Альтернативой хирургическому удалению метастазов может являться стереотаксическая дистанционная лучевая терапия.

Решение о хирургическом/лучевом лечении при диссеминированном процессе должно приниматься на онкологическом консилиуме в специализированных центрах.

3.2.3. Лекарственная терапия

3.2.3.1. Первая линия терапии опухолей тонкой кишки

Данные по лекарственной терапии опухолей тонкой кишки являются крайне ограниченными. Основной пул работ представлен исследованиями 2 фазы, а также ретроспективными работами. В данных исследованиях доказано, что пациенты, получающие химиотерапию, живут дольше, чем пациенты на симптоматическом лечении.

Стандартными вариантами лечения с наилучшими показателями выживаемости являются схемы XELOX/FOLFOX. Пациентам, которые не могут получать двухкомпонентную терапию, показано проведение лечения монохимиотерапии фторпиримидинами (капецитабин, de Gramont).

Бевацизумаб может применяться для лечения пациентов данной группы, однако его эффективность не изучалась в рандомизированных исследованиях. Использование анти-EGFR препаратов (панитумумаба и цетуксимаба) не рекомендовано к рутинному применению, что основано на отсутствии данных по эффективности, а также предположении о сниженной эффективности по аналогии с опухолями правых отделов толстой кишки, схожими с опухолями тонкой кишки по онтогенезу.

При выявлении мутации в гене BRAF I–II класса, например, BRAF V600E, предпочтительной опцией является комбинация FOLFOX + анти-BRAF ингибитор (дабрафениб или энкорафениб) + анти-EGFR антитело (цетуксимаб или панитумумаб). Следует учитывать, что применение данной комбинации экстраполировано из данных по раку толстой кишки на основании биологического сходства опухолей, носит off-label характер и может обсуждаться индивидуально.

Применение других вариантов лечения исследовалось лишь в ретроспективных работах и не рекомендовано в рутинной практике без обоснования. Такими вариантами может быть FOLFIRI или иринотекан в монорежиме.

3.2.3.2. Первая линия терапии опухолей ампулы Фатерова сосочка

В лечении рака ампулы Фатерова сосочка важно определить подтип опухоли у пациента — кишечный или панкреатобилиарный.

Опухоли панкреатобилиарного типа рекомендовано лечить по программе терапии опухолей билиарного тракта (см. соответствующий раздел Клинических рекомендаций RUSSCO по лечению опухолей гепатобилиарной системы, стр. 414–463), где в качестве первой линии лечения предлагается химиотерапия гемцитабин + цисплатин или гемцитабин + оксалиплатин, а при прогрессировании, во второй линии, FOLFOX. При этом значение иммуноонкологических препаратов, дурвалумаба и пембролизумаба, показавших эффективность при микросателитно стабильном (MSS) билиарном раке, не установлено, так как соответствующие исследования не включали в себя пациентов с опухолями Фатерова сосочка. Соответственно, применение иммуноонкологических препаратов без дополнительного обоснования не показано.

Пациентам в ослабленном состоянии возможно назначение монохимиотерапии фторпиримидинами (капецитабин, de Gramont) или гемцитабином.

Опухоли кишечного типа, несмотря на отсутствие данных рандомизированных исследований, следует лечить по программе терапии рака тонкой кишки (см. предыдущий раздел 3.2.3.1.), то есть XELOX/FOLFOX с возможным назначением бевацизумаба. При выявлении мутации в гене BRAF I–II класса предпочтительной опцией является применение комбинации FOLFOX + анти-BRAF ингибитор (дабрафениб или энкорафениб) + анти-EGFR антитело (цетуксимаб или панитумумаб).

При наличии dMMR/MSI предпочтительной опцией является применение иммунотерапии: комбинация ипилимумаба с ниволумабом либо монотерапия пембролизумабом/ниволумабом.

3.2.3.2. Вторая и последующая линии терапии

Стандартных вариантов для второй и последующих линий терапии рака тонкой кишки и ампулы Фатерова сосочка не существует. Возможно проведение химиотерапии FOLFOX или FOLFIRI, если данные варианты лечения не применялись ранее.

Целесообразно выполнение иммуногистохимических и генетических исследований, направленных на выявление таргетируемых альтераций — MSI (частота около 7%), BRAF (частота около 1%), ERBB2/HER2 (частота около 3%), BRCA/PALB2 (частота около 5%), KRAS G12C (частота около 3%), высокой мутационной нагрузки (частота около 12%).

При выявлении микросателлитной нестабильности dMMR/MSI возможно назначение комбинации ниволумаба + ипилимумаба или монотерапии пембролизумабом/ниволумабом.

При мутации гена BRAF в опухоли панкреато-билиарного и смешанного типа применяется комбинация анти-BRAF ингибитора + анти-MEK ингибитора. При выявлении данной мутации в опухолях тонкой кишки или кишечного типа целесообразно применение комбинации анти-BRAF ингибитора и анти-EGFR антитела (цетуксимаб, панитумумаб) с или без добавления анти-MEK препарата.

При гиперэкспресии или амплификации HER2, выявленной при ИГХ/FISH исследованиях и отсутствии мутации в генах RAS могут использоваться анти-HER2 препараты, в частности, комбинация трастузумаба и пертузумаба. При прогрессировании на двойной анти-HER2 терапии у пациентов с гиперэкспрессией HER2 (3 +) и отсутствии мутации генах RAS возможно назначение трастузумаб-дерукстекана.

При выявлении мутации G12C в гене KRAS возможно назначение соторасиба в комбинации с анти-EGFR антителом (цетуксимаб, панитумумаб) с или без добавления иринотекана.

При отсутствии мутаций в генах RAS и BRAF пациенту может быть предложено выполнение расширенных генетических исследований для выявления редких таргетируемых альтераций.

Таблица 5. Паллиативная лекарственная терапия рака тонкой кишки и Фатерова сосочка

I линия терапии	
Рак тонкой кишки и рак Фатерова сосочка кишечного типа	Бевацизумаб 7,5 мг/кг в/в каждые 21 день или 5 мг/кг в/в каждые 14 дней (в зависимости от применяемого режима ХТ) в сочетании с любым приведенным ниже режимом: FOLFOX: оксалиплатин 85 мг/м² в/в 2-часовая инфузия в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м² в/в в течение 2 часов одновременно с оксалиплатином с последующим болюсом 5-фторурацила 400 мг/м² в/в и 46-часовой инфузией 5-фторурацила 2400 мг/м² (1200 мг/м² в сутки) в/в, каждые 14 дней XELOX: оксалиплатин 130 мг/м² в 1-й день, капецитабин 2000 мг/ м² в сутки внутрь в 1–14-й дни, каждые 21 день FOLFIRI: иринотекан 180 мг/м² в/в 90-минутная инфузия в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м² в/в в течение 2 часов одновременно с иринотеканом с последующим болюсом 5-фторурацила 400 мг/м² в/в и 46-часовой инфузией 5-фторурацила 2400 мг/м² (1200 мг/м² в сутки) в/в, каждые 14 дней Иринотекан 180–200 мг/м² в/в 90-минутная инфузия в 1-й день, каждые 14 дней
Рак Фатерова сосочка панкреатобилиарного или смешанного типа	GemCis: 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 21 день GemOx: гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни, оксалиплатин 100 мг/м² в/в в 1-й день, каждые 21 день
ECOG 2 или коморбидность при всех типах	Капецитабин по 1000–1250 мг/м² два раза в день внутрь в 1-й — 14-й дни, каждые 21 день de Gramont: кальция фолинат 400 мг/м² в/в в течение 2 часов с последующим болюсом 5-фторурацила 400 мг/м² в/в и последующей 46-часовой инфузией 5-фторурацила 2400 мг/м² (1200 мг/м² в сутки) в/в, каждые 14 дней Гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1-й, 8-й и 15-й дни, каждые 28 дней
II и последующая линии терапии	
Если не применялось ранее	FOLFOX: оксалиплатин 85 мг/м², 2-часовая инфузия в 1-й день, кальция фолинат400 мг/м² в течение 2 часов одновременно с оксалиплатином с последующим болюсом 5-фторурацила 400 мг/м² и 46-часовая инфузия 5-фторурацила 2400 мг/м² (1200 мг/м² в сутки) в/в, каждые 14 дней FOLFIRI: иринотекан 180 мг/м², 90-минутная инфузия в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м² в течение 2 часов одновременно с иринотеканом с последующим болюсом 5-фторурацила 400 мг/ м² и 46-часовая инфузия 5-фторурацила 2400 мг/м² (1200 мг/м² в сутки) в/в, каждые 14 дней
Гиперэкспрессия или амплификации HER2 и отсутствии мутации в гене RAS	**Трастузумаб[1] + пертузумаб[1]**: 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 21 день (МКЗ II-C) **Трастузумаб-дерукстекан[1,2]**: 5,4 мг/кг в/в: первая инфузия 90 мин, последующие 30 мин при переносимости, каждые 21-день (МКЗ II-B)

Для dMMR/MSI опухолей	Пембролизумаб 2 мг/кг или 200 мг в/в 30-минутная инфузия каждые 21 день или 400 мг в/в капельно каждые 42 дня (МКЗ II-B) Ниволумаб 3 мг/кг или 240 мг в/в каждые 2 недели или 480 мг в/в каждые 4 недели (МКЗ II-B) **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 нед. или 480 мг в/в капельно 1 раз в 4 нед. (МКЗ III-A)
Мутация KRAS G12C	**Соторасиб**[1,2] 960 мг внутрь х 1 раз в день ежедневно + цетуксимаб 500 мг/м² в/в каждые 2 недели или + панитумумаб 6 мг/кг в/в каждые 2 недели (МКЗ II-B)
Мутация BRAF при раке тонкой кишки или кишечном типе рака ампулы Фатерова соска	**Дабрафениб**[1] 150 мг 2 раза в сутки внутрь ежедневно + панитумумаб 6 мг/кг в/в капельно 1 день каждые 2 недели или цетуксимаб 400 мг/м² в/в капельно 1 день, затем по 250 мг/м² в/в капельно еженедельно или 500 мг/м² в/в капельно 1 день 1 раз в 2 недели + FOLFOX: оксалиплатин 85 мг/м² в/в 2-часовая инфузия в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м² в/в в течение 2 часов одновременно с оксалиплатином с последующим болюсом 5-фторурацила 400 мг/м² в/в и 46-часовой инфузией 5-фторурацила 2400 мг/м² (1200 мг/м² в сутки) в/в, каждые 14 дней (МКЗ III-A) или **Энкорафениб**[1] 300 мг 1 раз 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 500 мг/м² в/в капельно 1 день 1 раз в 2 недели + FOLFOX: оксалиплатин 85 мг/м² в/в 2-часовая инфузия в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м² в/в в течение 2 часов одновременно с оксалиплатином с последующим болюсом 5-фторурацила 400 мг/м² в/в и 46-часовой инфузией 5-фторурацила 2400 мг/м² (1200 мг/м² в сутки) в/в, каждые 14 дней (МКЗ III-A)
Мутация BRAF при панкреато-билиарном или смешанном типе	**Дабрафениб**[1] 150 мг 2 раза в сутки внутрь ежедневно + **траметиниб**[1] 2 мг 1 раз в день внутрь ежедневно, длительно (МКЗ II-B) или **Вемурафениб**[1] 960 мг внутрь 2 раза в сутки ежедневно + **кобиметиниб**[1] 60 мг в сутки 21 день приема, 7 дней перерыв (МКЗ II-C)

[1] *Режим/препарат зарегистрирован в РФ, но не входит в Клинические рекомендации Минздрава РФ.*
[2] *Препараты не входят в перечень ЖНВЛП.*

4. ПРОФИЛАКТИКА

Специфической профилактики опухолей тонкой кишки и ампулы Фатерова сосочка на сегодняшний день не существует. Тем не менее, существуют факторы, повышающие риск развития данных новообразований, а также определённые группы пациентов, которым показано особое наблюдение:

- **Наследственные синдромы.** Семейный аденоматозный полипоз (SAP, FAP), наследственный неполипозный колоректальный рак (синдром Линча, HNPCC), синдром Пейтца–Егерса и другие семейные полипозные синдромы. У носителей этих заболеваний значительно выше вероятность развития опухолей тонкой кишки и области ампулы Фатерова сосочка.
- **Внешние и поведенческие факторы.** Хронические воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта, в первую очередь болезнь Крона, целиакия, вредные привычки (курение, злоупотребление алкоголем), воздействие химических канцерогенов, например, нитрозамины. Длительное течение воспалительных заболеваний кишечника или влияние перечисленных факторов окружающей среды и образа жизни повышает риск злокачественных новообразований тонкой кишки.

Пациентам из групп высокого риска (носителям перечисленных наследственных синдромов, а также лицам с хроническими воспалительными заболеваниями ЖКТ) рекомендуется регулярное диспансерное наблюдение. В частности, при семейном аденоматозном полипозе показаны периодические эндоскопические обследования двенадцатиперстной кишки с осмотром области ампулы Фатерова сосочка для своевременного выявления и удаления аденом. При синдроме Линча целесообразно проводить регулярный мониторинг тонкой кишки, например, с использованием видеокапсульной эндоскопии с целью раннего обнаружения возможных новообразований. Такая тактика позволяет выявлять предопухолевые изменения и опухоли на ранней стадии у пациентов из групп повышенного риска.

5. ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Преимущества той или иной тактики наблюдения при опухолях тонкой кишки и ампулы Фатерова сосочка не доказаны. Целью активного наблюдения является выявление раннего рецидива, предполагающего возможность применения локальных методов лечения. Информация по наблюдению пациентов после лечения опухолей тонкой кишки в большей степени основана на рекомендациях по ведению колоректального рака.

План наблюдения:

- осмотр онкологом, КТ ОБП и ОМТ с контрастированием, рентгенологическое исследование легких, определение онкомаркеров CA19-9 и РЭА (если были исходно повышены) каждые 6–12 мес в течение первых 2–3 лет, затем ежегодно до пяти лет.
- после локальной резекции опухоли ампулы Фатерова сосочка эндоскопический контроль с периодичностью каждые 6 месяцев в течение двух лет, далее ежегодно до пяти лет наблюдения.

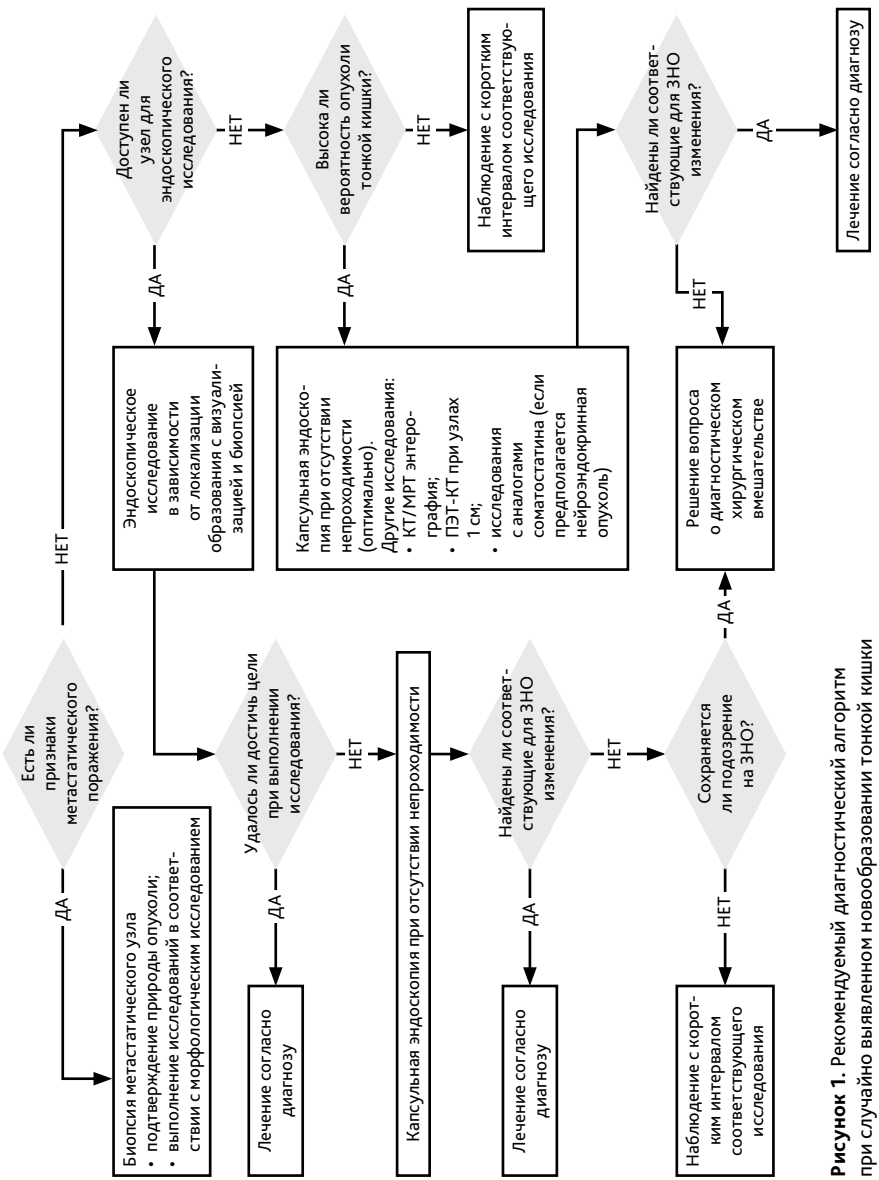


Рисунок 1. Рекомендуемый диагностический алгоритм при случайно выявленном новообразовании тонкой кишки

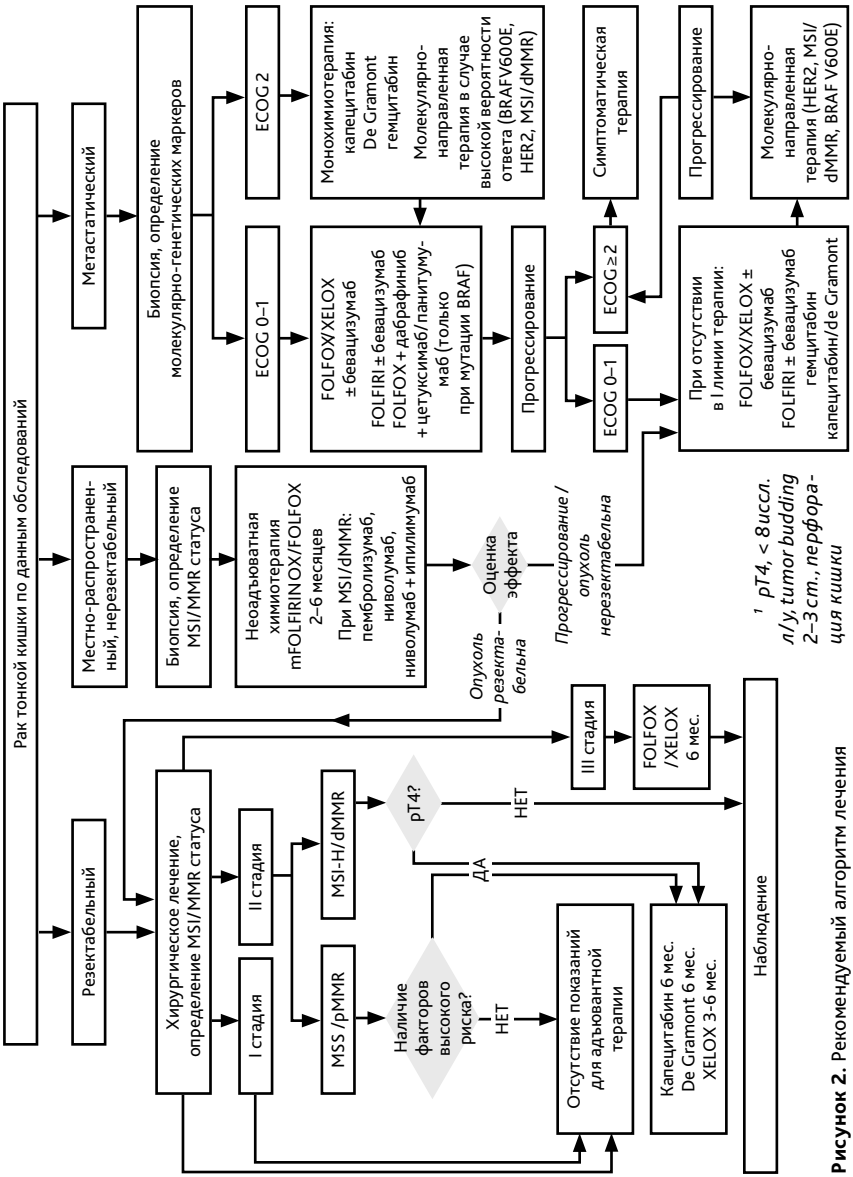


Рисунок 2. Рекомендуемый алгоритм лечения пациентов при опухолях тонкой кишки

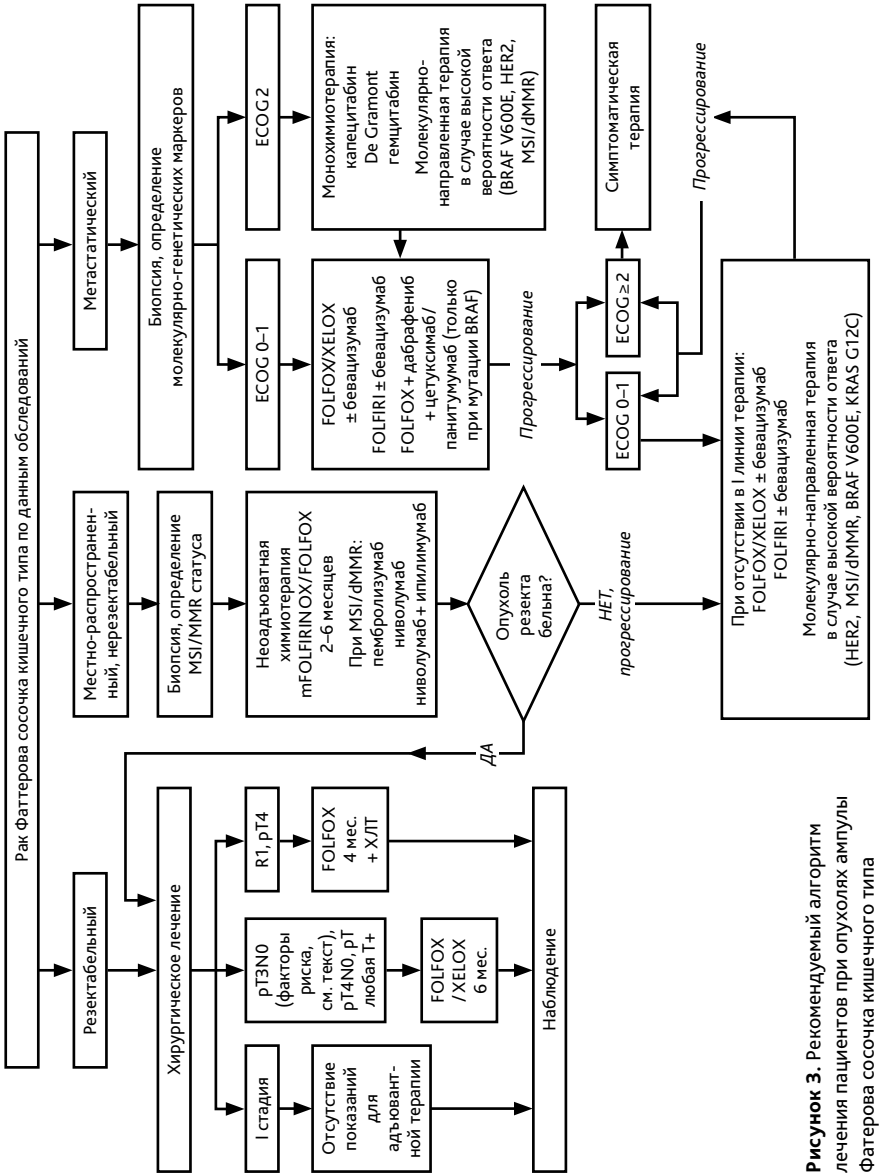


Рисунок 3. Рекомендуемый алгоритм лечения пациентов при опухолях ампулы Фатерова сосочка кишечного типа

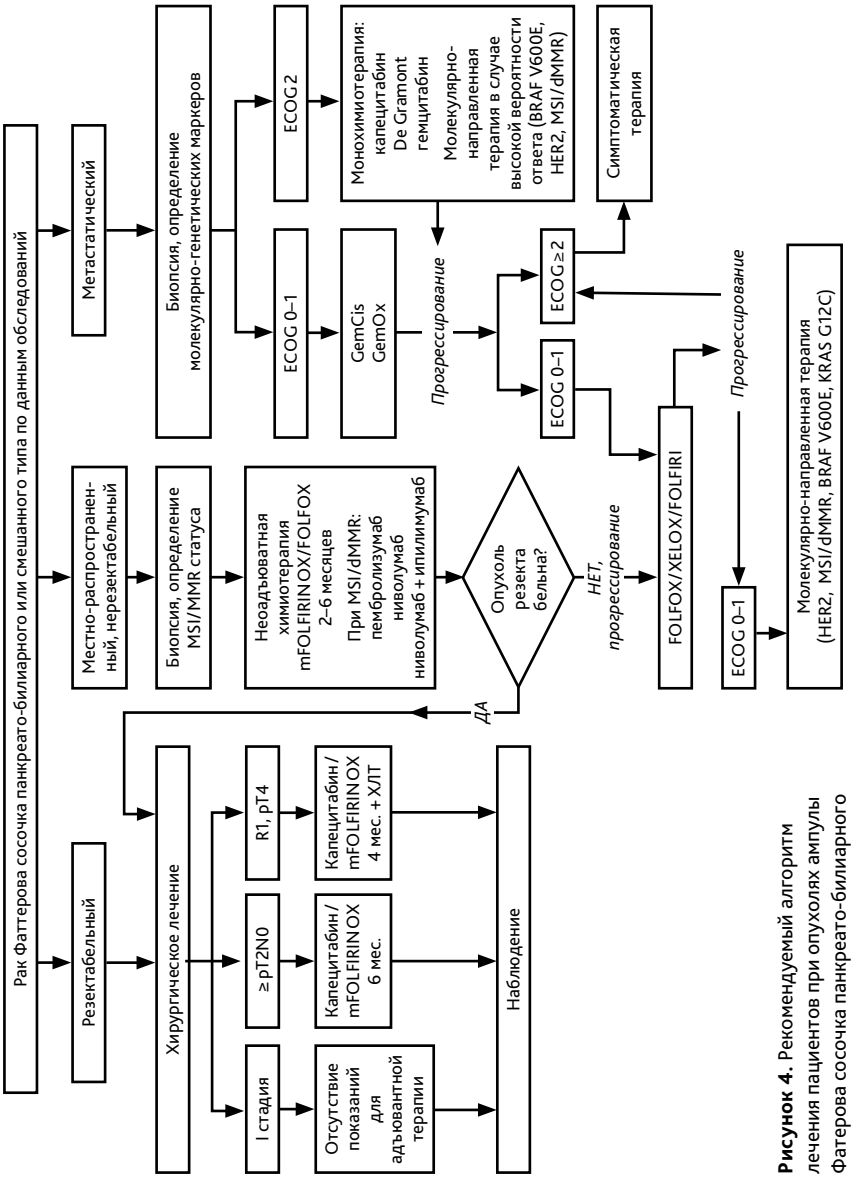


Рисунок 4. Рекомендуемый алгоритм лечения пациентов при опухолях ампулы Фатерова сосочка панкреато-билиарного и смешанного типа

DOI: https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.1-16

Цитирование: Гордеев С.С., Бесова Н.С., Мамедли З.З и соавт. Рак анального канала и кожи перианальной области. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 1.1. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):395–413.

РАК АНАЛЬНОГО КАНАЛА И КОЖИ ПЕРИАНАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ

В данном разделе указаны критерии оценки клинической значимости применения дорогостоящей противоопухолевой лекарственной терапии в соответствии со шкалой, разработанной экспертной группой (см. стр. 7). В тексте они обозначены, как магнитуда клинической значимости (МКЗ).

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 перианальной области, химиотерапия, химиолучевая терапия

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И СТАДИРОВАНИЕ

Стадирование рака анального канала и перианальной кожи должно проводиться по системе TNM (8 редакция, 2017 г.) (табл. 1). Стадирование по параметрам T и N (табл. 2) осуществляется на основании данных МРТ малого таза. Рак перианальной кожи определяется как опухоль, располагающаяся в пределах 5 см от анодермальной линии. Рак анального канала определяется как опухоль, нижний полюс которой располагается в анальном канале. С учётом потенциальной сложности визуального определения границ анального канала на фоне опухолевой инфильтрации, к раку анального канала целесообразно относить все случаи плоскоклеточного рака, локализующегося в пределах 5 см от анокутанной линии. Данные рекомендации также должны использоваться для плоскоклеточного рака прямой кишки. При выявлении аденокарциномы анального канала следует проводить лечение в соответствии с Клиническими рекомендациями RUSSCO для рака прямой кишки.

Таблица 1. Характеристика параметров системы TNM для рака анального канала и перианальной кожи (8-я редакция)

Параметр T — характеристика первичной опухоли	
Tx	Невозможно оценить первичную опухоль
T0	Отсутствует первичная опухоль

Tis	Рак *in situ*, болезнь Боуэна или анальная интраэпителиальная неоплазия тяжёлой степени (HSIL/AIN 2–3)
T1	Опухоль ≤ 2 см в наибольшем измерении
T2	Опухоль > 2 см, но ≤ 5 см в наибольшем измерении
T3	Опухоль > 5 см в наибольшем измерении
T4	Опухоль любого размера с инвазией в соседние органы (влагалище, уретра, мочевой пузырь и т. д.)
Параметр N — характеристика регионарных лимфоузлов: лимфоузлы мезоректума (аноректальные, сакральные), внутренние и наружные подвздошные (гипогастральные), паховые	
Nx	Невозможно оценить состояние регионарных лимфатических узлов
N0	Отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах
N1	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
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 (8-я редакция)

		8-я редакция TNM		
Стадия		**T**	**N**	**M**
Стадия 0		Tis	N0	M0
Стадия I		T1	N0	M0
Стадия IIA		T2	N0	M0
Стадия IIB		T3	N0	M0
Стадия III	IIIA	T1	N1	M0
		T2	N1	M0
	IIIB	T4	N0	M0
	IIIC	T3	N1	M0
		T4	N1	M0
Стадия IV		T любая	N любая	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 без в/в контрастирования;
6) пункцию или трепанобиопсию паховых лимфатических узлов при подозрении на их метастатическое поражение;
7) ПЭТ-КТ с ^{18}ФДГ (предпочтительно выполнять у пациентов с метастатическим плоскоклеточным раком анального канала, а также у пациентов с распространённым поражением регионарных лимфатических узлов; может использоваться как дополнительный метод для дифференциальной диагностики рецидива заболевания и постлучевых изменений);
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.

При решении вопроса о применении анти-PD-1 ингибиторов во 2-й и последующих линиях химиотерапии показано определение уровня экспрессии PDL методом CPS.

При решении вопроса о применении анти-EGFR препаратов во 2-й и последующих линиях химиотерапии показано определение статуса KRAS.

2.1. Требования к заключению МРТ малого таза

В заключении МРТ малого таза при первичном стадировании рака анального канала и перианальной кожи следует указывать следующие параметры:

- максимальный размер и локализация 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 врастании 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;
- оценку степени фиброзных изменений в структуре опухоли в соответствии с классификацией mrTRG;
- в случае исходного поражения регионарных лимфатических узлов — описание всех исходно изменённых лимфатических узлов в динамике по сравнению с предшествующим исследованием;
- при выявлении новых лимфатических узлов, подозрительных на метастатическое поражение — описание в соответствии с правилами, принятыми для первичного стадирования.

3. ЛЕЧЕНИЕ

Лечение плоскоклеточного рака анального канала и кожи перианальной области проводится по схожим принципам. Для подавляющего большинства пациентов (за исключением прединвазивных и диссеминированных форм заболевания) основным и единственным методом является ХЛТ.

Лечение аденокарциномы анального канала проводится в соответствии с принципами лечения рака нижне-ампулярного отдела прямой кишки и рассматривается в соответствующем разделе рекомендаций.

3.1. Лечение локализованных форм

Рекомендуемый алгоритм лечения неметастатического плоскоклеточного рака анального канала представлен на рис. 1.

3.1.1. Хирургическое лечение

Хирургическое лечение имеет ограниченные показания и может применяться только в отдельных случаях.

1. Хирургическое лечение в объёме местного иссечения возможно только при прединвазивном раке анального канала cTisN0M0 и при раке перианальной кожи 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-про-

межностной 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 метастазов 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.

Проведение индукционной или консолидирующей ХТ не рекомендуется.

У больных метастатическим раком анального канала возможно проведение ХЛТ с целью снижения выраженности симптомов и уменьшения риска осложнений со стороны первичной опухоли.

У пациенток в возрасте до 45 лет целесообразно обсудить проведение лапароскопической транспозиции яичников до начала ХЛТ с целью сохранения гормональной функции.

ЛТ проводится в РОД 1,8–2,0 Гр, СОД должна составлять от 44–46 Гр на зону регионарного метастазирования; на зону первичной опухоли — в пределах 50–58 Гр, СОД зависит от стадии заболевания. Перерывы в курсе ЛТ допустимы только при наличии

задокументированных осложнений 3 степени и выше, которые не купируются на фоне консервативного лечения. Прерывание курса ЛТ без попытки лечения осложнений не допускается. В случае перерыва курс ЛТ должен быть возобновлён, как только степень проявления осложнений снизится до 2 и ниже. Увеличение времени перерыва может оказать выраженное негативное влияние на результаты лечения. Проведение курсов ЛТ с запланированным перерывом не допускается.

При отсутствии противопоказаний на фоне ЛТ следует проводить ХТ фторпиримидинами и митомицином. Альтернативные схемы допустимо использовать при наличии противопоказаний к использованию митомицина или его недоступности. Рекомендуемые схемы ХТ приведены в табл. 3.

Таблица 3. Рекомендуемые схемы ХТ для химиолучевой терапии рака анального канала и перианальной области

Режим	Препарат	Доза и дни введения
Нигро	Митомицин	12 мг/м² (максимальная суммарная доза составляет 20 мг) в/в струйно в 1-й день или 10 мг/м² в 1-й и 29-й дни
	Фторурацил	1000 мг/м²/сут. в/в 24-часовая инфузия в 1, 2, 3, 4-й и 29, 30, 31, 32-й дни
Митомицин + капецитабин	Митомицин	12 мг/м² (максимальная суммарная доза составляет 20 мг) в/в струйно или капельно в 1-й день или 10 мг/м² в 1-й и 29-й дни
	Капецитабин	По 825 мг/м² внутрь × 2 раза в сутки в дни облучения
Фторурацил + цисплатин	Цисплатин	60 мг/м² в/в капельно на фоне пре- и постгидратации в 1-й и 29-й дни (или 75 мг/м² только в 1-й день)
	Фторурацил	1000 мг/м²/сут. в/в 24-часовая инфузия в 1, 2, 3, 4-й и 29, 30, 31, 32-й дни
Капецитабин + цисплатин	Капецитабин	По 825 мг/м² внутрь × 2 раза в сутки в дни облучения
	Цисплатин	60 мг/м² в/в капельно на фоне пре- и постгидратации в 1-й и 29-й дни (или 75 мг/м² только в 1-й день)

Принципы лучевой терапии

- Дистанционная ЛТ проводится ежедневно фотонами 6–18 МэВ.
- Оптимальным методом является трёхмерная конформная ЛТ (3DCRT), или модулированная по интенсивности ЛТ (IMRT, VMAT).
- 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, обтураторные, верхние прямокишечные, внутренние и наружные подвздошные, паховые лимфоузлы.

- Верхняя граница поля облучения локализуется на уровне L5-S1 позвонков в случае N0; до бифуркации аорты — в случае N1.
- Нижняя граница поля облучения — на 2 см ниже дистального края первичной опухоли.
- На первом этапе проводится ЛТ в РОД 2 Гр до СОД 44–46 Гр на первичную опухоль и зоны регионарного метастазирования.
- На втором этапе проводится локальное облучение, т. е. «буст» на зону исходно определявшихся очагов заболевания. «Буст» проводится в РОД 2 Гр, СОД зависит от исходной распространённости заболевания (СОД 50–52 Гр — при T1–T2, СОД 54–58 Гр — при T3–T4).
- Дистанционная ЛТ начинается с объемного 3D планирования и выполняется по технологии конформной ЛТ (3DCRT) или ее усовершенствованных вариантов: IMRT, VMAT. Точность воспроизведения условий ЛТ контролируется с помощью системы портальной визуализации в мегавольтном пучке линейного ускорителя электронов OBI (on board imager) и использования конического киловольтного пучка рентгеновского излучения (CBCT).
- При технической доступности возможно проведение курса ЛТ с применением протонов/тяжелых ионов энергией облучения 250 МэВ.

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, при невозможности

гистологической верификации опухоли без проведения телемедицинской консультации с одним из профильных НМИЦ.

3.2. Лечение диссеминированных форм: плоскоклеточный рак анального канала и перианальной кожи T любая N любая M1

Рекомендуемый алгоритм лечения метастатического плоскоклеточного рака анального канала представлен на рис. 2. Пациентам со злокачественными опухолями анального канала рекомендуется проведение противоопухолевой лекарственной терапии в соответствии с общими принципами, изложенными в «Общих принципах проведения противоопухолевой лекарственной терапии» (см. стр. 38–53).

3.2.1. Химиотерапия I линии

ХТ является основным методом лечения только у больных диссеминированным раком анального канала (табл. 4). Возможно применение в I линии комбинации mDCF при хорошем соматическом статусе пациента, оптимально — с первичной профилактикой фебрильной нейтропении с помощью Г-КСФ (филграстимом или пегилированным филграстимом). Данный режим характеризуется наибольшей частотой объективных эффектов, однако данные ограничены результатами нерандомизированных исследований II фазы. В качестве альтернативы возможно использование комбинации карбоплатина и паклитаксела.

Таблица 4. Рекомендуемые схемы лекарственной терапии рака анального канала и перианальной области

Режим	Препарат	Разовая доза	Путь введения	Дни введения	Периодичность лечения
I линия					
Карбоплатин + паклитаксел	Карбоплатин	AUC5	В/в	1-й	Каждые 4 нед. до 6 курсов
	Паклитаксел	80 мг/м²	В/в	1, 8, 15-й	
mDCF	Цисплатин	40 мг/м²	В/в	1-й	Каждые 2 нед. до 8 курсов
	Доцетаксел	40 мг/м²	В/в	1-й	
	Фторурацил	2000 мг/м²	В/в инфузия 46–48 часов	1-й	
II и последующие линии					
Фторурацил + цисплатин	Цисплатин	60 мг/м²	В/в	2-й	Каждые 3 нед. до 6 курсов
	Фторурацил	1000 мг/м²/сут.	В/в 24-часовая инфузия	1, 2, 3, 4-й	

Режим	Препарат	Разовая доза	Путь введения	Дни введения	Периодичность лечения
FOLFCIS	Цисплатин	40 мг/м²	В/в	1-й	Каждые 2 нед. до 8 курсов
	Кальция фолинат	400 мг/м²	В/в	1-й	
	Фторурацил	400 мг/м²	В/в струйно	1-й	
		2000 мг/м²	В/в инфузия 46–48 часов	1-й	
Иринотекан + цетуксимаб (МКЗ III-С)	Иринотекан	180 мг/м²	В/в	1-й	Каждые 2 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности
	Цетуксимаб	400 мг/м² в 1-й день, далее 250 мг/м² еженедельно или 500 мг/м² 1 раз в 2 недели	В/в	1-й	
Иринотекан + панитумумаб (МКЗ III-С)	Иринотекан	180 мг/м²	В/в	1-й	Каждые 2 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности
	Панитумумаб	6 мг/кг	В/в	1-й	
Пембролизумаб (МКЗ III-С)		200 мг	В/в инфузия в течение 30 мин.	1-й	Каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности или 2 лет
		400 мг		1-й	Каждые 6 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности или 2 лет
Ниволумаб (МКЗ III-С)		240 мг	В/в инфузия в течение 120 мин.	1-й	Каждые 2 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности
		480 мг		1-й	Каждые 4 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности
		3 мг/кг		1-й	Каждые 2 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности

3.2.2. Лекарственная терапия II линии

Рекомендуется использование комбинации фторурацила и цисплатина (в случае проведения терапии карбоплатином и паклитакселом в I линии) либо использование иринотекана в комбинации с анти-EGFR-антителами (в случае, если в I линии проводилась терапия mDCF), если данный режим не был использован в I линии (табл. 4).

3.2.3. Лекарственная терапия III и последующих линий

Конкретные рекомендации в отношении характера лекарственной терапии III и последующих линий отсутствуют. Выбор терапии осуществляется по усмотрению врача. При повышенном уровне экспрессии PDL в опухоли (CPS > 1) рекомендуется назначение пембролизумаба или ниволумаба. В Российской Федерации применение анти-PD-1 ингибиторов по данному показанию не зарегистрировано.

Применяют препараты, не использованные в терапии I 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). Также возможна реиндукция ранее эффективных схем лечения.

3.2.4. Лечение олигометастатического заболевания

По решению мультидисциплинарной команды допустимо использование стереотаксического лучевого воздействия при лечении олигометастатического заболевания, а также проведение хирургического лечения при условии высокой вероятности выполнения резекции в объёме R0.

3.3. Лечение пациентов, ранее получавших ЛТ области малого таза

Необходим пересмотр топометрических карт ранее проведённой ЛТ и консультация лучевого терапевта о невозможности проведения повторного курса ЛТ. При технической выполнимости приоритетным является проведение повторных курсов ХЛТ.

Пациентам с плоскоклеточным раком анального канала T3–T4 или N+, ранее получавшим лучевую терапию области малого таза с СД 30 Гр и выше, рекомендуется рассматривать начало лечения с системной ХТ по аналогии с принципами лечения метастатического заболевания. Целесообразность начала лечения с ХТ следует обсуждать индивидуально на мультидисциплинарном консилиуме с учётом риска проведения данного лечения, а также исходной резектабельности опухоли.

4. ПРОФИЛАКТИКА

Принципы профилактики едины для всех ВПЧ-ассоциированных онкологических заболеваний. Рекомендуется проведение гендер-нейтральной вакцинации от ВПЧ. Учитывая редкость данного заболевания, других специфических методов профилактики не разработано. Целесообразно использование механической контрацепции в случае анального полового контакта.

Группу наибольшего риска развития заболевания составляют пациенты с врождённым или приобретённым иммунодефицитом, практикующие анальный половой контакт. Показана возможность ранней диагностики рака анального и HSIL при проведении профилактических обследований — аноскопии с пробой растворами уксуса и люголя. Влияние профилактического обследования на снижение смертности в группах риска не изучено.

5. НАБЛЮДЕНИЕ

5.1. 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 с ^{18}ФДГ, 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 объёме цилиндрической (экстралеваторной) брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки.

5.2. 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 Минздрава РФ, 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.

5.3. Наблюдение за пациентами после радикального лечения

Каждые 3 месяца в течение первых 2 лет, каждые 6 месяцев в течение 3-го года, ежегодно до 5 лет наблюдения:

- пальцевое исследование прямой кишки;
- пальпация паховых областей;
- УЗИ печени, малого таза, паховых лимфоузлов;
- МРТ малого таза.

Ежегодно:

- гинекологический осмотр для женщин + цитологический мазок;
- КТ органов грудной клетки;
- КТ органов брюшной полости с в/в контрастированием;
- маркёр SCC (опционально).

Дополнительное обследование назначается по показаниям, в зависимости от результатов основного обследования. Биопсию выполняют по показаниям при подозрении на наличие остаточной опухоли.

5.4. 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.

5.5. 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.

5.6. Реабилитация

Рекомендуется не отказывать пациентам, завершившим лечение по поводу плоскоклеточного рака анального канала в проведении заместительной гормональной терапии, использовании оральных контрацептивов, любых видов санаторно-курортного лечения, физиотерапии, лекарственной терапии сопутствующих заболеваний. Отсутствуют доказательные данные или известные механизмы, которые могут привести к повышению риска прогрессирования плоскоклеточного рака анального канала при проведении заместительной гормональной терапии, любых видов санаторно-курортного лечения, физиотерапии. Данный тезис не отменяет возможных противопоказаний, связанных с наличием длительно незаживающих ран, очагов хронического воспаления, повышенного риска развития грыж и других факторов, которые могут быть связаны с перенесённым ранее лечением. Данные противопоказания являются общими для ран, очагов воспаления любой этиологии. Само наличие в анамнезе плоскоклеточного рака анального канала не является противопо-

казанием к проведению каких бы то ни было методов лекарственного лечения, физиотерапии, санаторно-курортного лечения. При оценке показаний к проведению любых видов неонкологического лечения и реабилитации следует ориентироваться только на имеющиеся у пациента проблемы со здоровьем, вне зависимости от их этиологии, но не на факт наличия онкологического анамнеза.

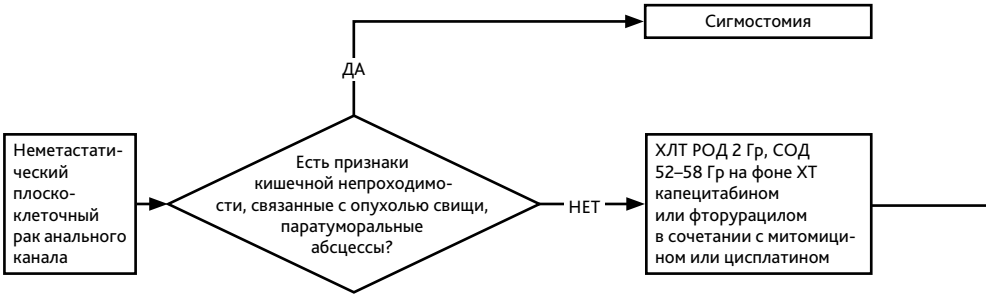
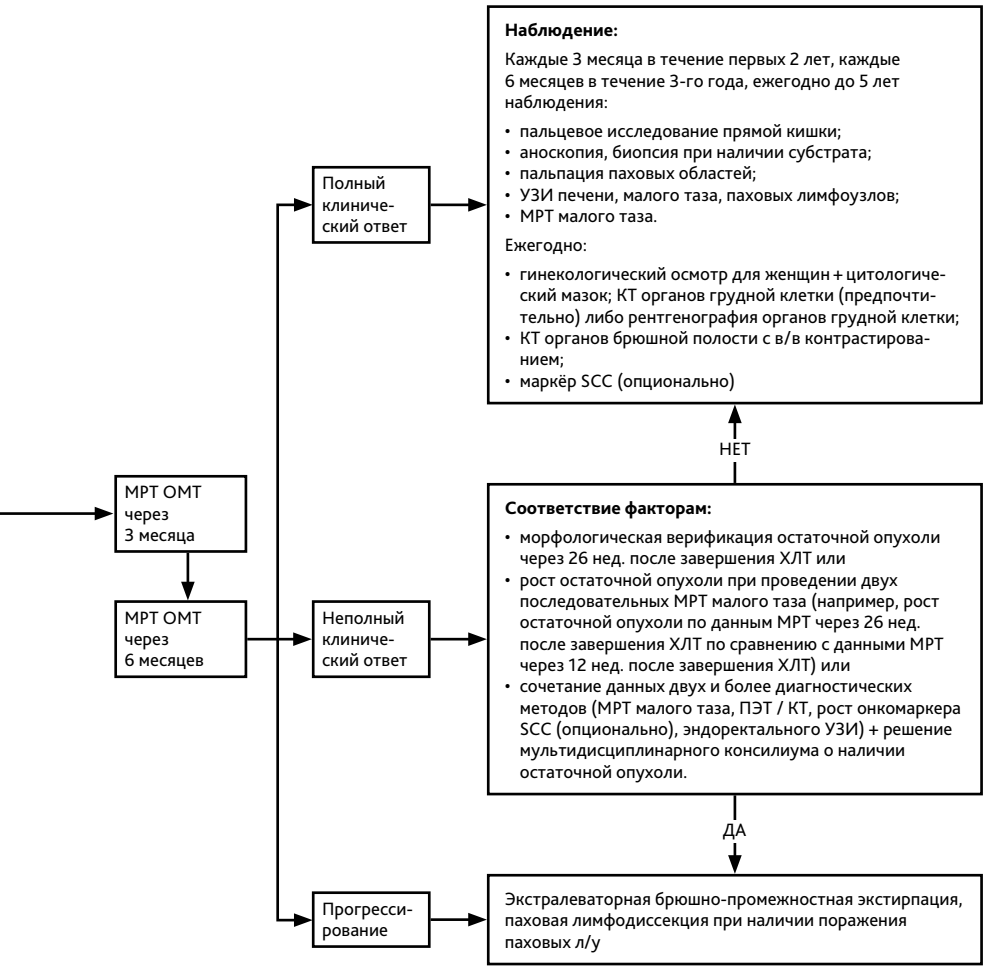


Рисунок 1. Рекомендуемый алгоритм лечения неметастатического плоскоклеточного рака анального канала


МРТ ОМТ через 3 месяца
МРТ ОМТ через 6 месяцев
Полный клинический ответ
Неполный клинический ответ
Прогрессирование
Наблюдение:
Каждые 3 месяца в течение первых 2 лет, каждые 6 месяцев в течение 3-го года, ежегодно до 5 лет наблюдения:
• пальцевое исследование прямой кишки;
• аноскопия, биопсия при наличии субстрата;
• пальпация паховых областей;
• УЗИ печени, малого таза, паховых лимфоузлов;
• МРТ малого таза.
Ежегодно:
• гинекологический осмотр для женщин + цитологический мазок; КТ органов грудной клетки (предпочтительно) либо рентгенография органов грудной клетки;
• КТ органов брюшной полости с в/в контрастированием;
• маркёр SCC (опционально)
НЕТ
Соответствие факторам:
• 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.
ДА
Экстралеваторная брюшно-промежностная экстирпация, паховая лимфодиссекция при наличии поражения паховых л/у

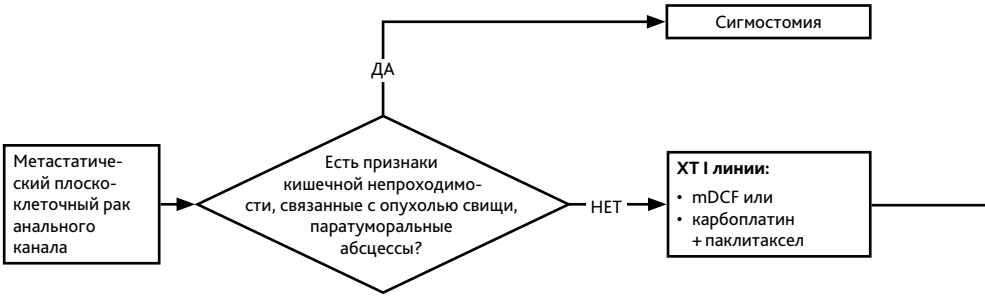
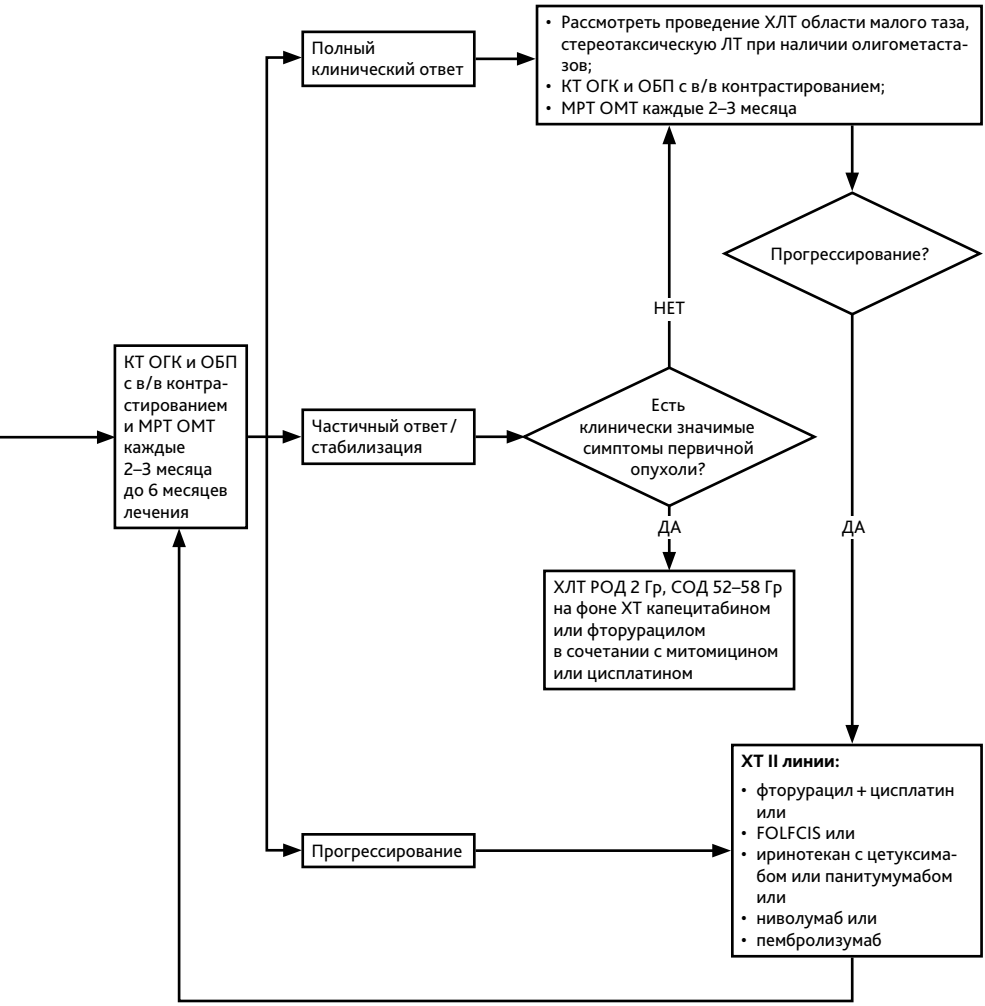


Рисунок 2. Рекомендуемый алгоритм лечения метастатического плоскоклеточного рака анального канала


КТ ОГК и ОБП с в/в контрастированием и МРТ ОМТ каждые 2–3 месяца до 6 месяцев лечения
Полный клинический ответ
Частичный ответ / стабилизация
Прогрессирование
• Рассмотреть проведение ХЛТ области малого таза, стереотаксическую ЛТ при наличии олигометастазов;
• КТ ОГК и ОБП с в/в контрастированием;
• МРТ ОМТ каждые 2–3 месяца
Прогрессирование?
НЕТ
ДА
Есть клинически значимые симптомы первичной опухоли?
ДА
ХЛТ РОД 2 Гр, СОД 52–58 Гр на фоне ХТ капецитабином или фторурацилом в сочетании с митомицином или цисплатином
ХТ II линии:
• фторурацил + цисплатин или
• FOLFCIS или
• иринотекан с цетуксимабом или панитумумабом или
• ниволумаб или
• пембролизумаб

DOI: https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.1-17

Цитирование: Бредер В.В., Абдурахманов Д.Т., Базин И.С. и соавт. Злокачественные опухоли печени и желчевыводящей системы. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 1.1. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):414–463.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ ПЕЧЕНИ И ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ

В данном разделе указаны критерии оценки клинической значимости применения дорогостоящей противоопухолевой лекарственной терапии в соответствии со шкалой, разработанной экспертной группой (см. стр. 7). В тексте они обозначены, как магнитуда клинической значимости (МКЗ).

Коллектив авторов: Бредер В.В., Абдурахманов Д.Т., Базин И.С., Балахнин П.В., Ледин Е.В., Медведева Б.М., Мозерова Е.Я., Моисеенко Ф.В., Мороз Е.А., Петкау В.В., Погребняков И.В., Покатаев И.А.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, цирроз печени, BCLC, ТАХЭ, РЧА, абляция, иммунотерапия, атезолизумаб, бевацизумаб, сорафениб, регорафениб, ленватиниб, кабозантиниб, рамуцирумаб, ниволумаб, ипилимумаб, тремелимумаб, АФП; рак билиарного тракта, холангиокарцинома, рак желчного пузыря, химиотерапия, химиолучевая терапия, CA19-9, дурвалумаб, пембролизумаб

Злокачественные первичные опухоли печени — группа заболеваний, развивающихся из компонентов паренхимы печени. Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) составляет около 85% случаев и представляет собой злокачественную опухоль печени, развивающуюся из гепатоцитов. Существенно реже (до 15%) встречаются внутрипеченочные холангиокарциномы, опухоли из эпителия внутрипеченочных желчных протоков, а также комбинированная гепатохолангиокарцинома (кГХК). Крайне редко встречаются опухоли мезенхимального происхождения — саркомы и их клинически более благоприятный вариант — гемангиоэндотелиомы.

Первичный рак печени (ПРП) часто манифестирует мультифокальным поражением печени, возможны комбинации различных его вариантов. Описаны случаи синхронного и метахронного ГЦР и внутрипеченочной холангиокарциномы.

Для ГЦР и внутрипеченочной холангиокарциномы основными факторами риска являются вирусные гепатиты и холангиты, цирроз печени различной этиологии. Реже — до 10% случаев, как для ГЦР, так и для большинства редких злокачественных заболеваний печени (фиброламеллярная карцинома (ФЛК), эпителиоидной гемангиоэндотелиомы, сарком, нейроэндокринных опухолей) каких-либо значимых предрасполагающих факторов

риска развития опухоли выявить не удается. Значение фоновой печеночной патологии определяется «конкуренцией» опухолевого и неопухолевого заболеваний (чаще цирроза) печени за функциональные резервы органа, при внутриорганном распространении и/или замещении опухолью печеночной паренхимы, влияющем на возможность лечения в целом и лекарственной терапии в частности.

Алгоритм уточняющей диагностики при выявлении объемного образования в печени представлен на рис. 1.

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ ГЦР

1.1. Общие принципы стадирования и классификации ГЦР

Для стадирования ГЦР применяется 8 редакция классификации TNM AJCC/UICC, которая имеет более формальное значение, а также Барселонская система стадирования ГЦР (BCLC) (рис 2), которая учитывает распространенность опухолевого процесса, функциональное состояния печени, объективное состояния больного и предполагаемую эффективность лечения.

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)

Регионарные лимфатические узлы — лимфатические узлы ворот печени 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

pT, pN, pM соответствуют требованиям к определению категорий T, N, M.

G — гистопатологическая дифференцировка

Gx — степень дифференцировки не может быть установлена;
G1 — высокая степень дифференцировки;
G2 — средняя степень дифференцировки;
G3 — низкая степень дифференцировки,
G4 — недифференцированные опухоли.

Таблица 1. Группировка по стадиям ГЦР (AJCC)

Стадия	T	N	M
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T4	N0	M0
IVA	Любое значение T	N1	M0
IVB	Любое значение T	Любое значение N	M1

Классификация BCLC (рис. 2) обладает высокой прогностической значимостью и предлагает алгоритм лечения в зависимости от распространенности опухолевого процесса, функционального состояния печени и объективного состояния больного. В рамках этой классификации возможна миграция стадии как в сторону повышения (прогрессирование опухоли, ухудшение функции печени, ухудшение объективного статуса больного), так и понижения (эффективное лечение). Прогностическая значимость ГЦР сохраняется безотносительно наличия/отсутствия цирроза печени, а термин «сохранная функция печени» обозначает степень нарушения функций печени в пределах оценки по класси-

фикации Child–Turcotte-Pugh (CTP) A-B < 8 баллов. При изменении стадии необходимо повторное определение дальнейшей тактики лечения.

- **Самая ранняя стадия (BCLC 0)** — солитарная опухоль менее 2 см в диаметре при сохранной функции печени.
- **Ранняя стадия (BCLC A)** — солитарная опухоль печени любого размера или не более 3 узлов максимальным размером до 3 см, не распространяющаяся на магистральные сосуды печени, соседние анатомические структуры, без опухолеспецифических жалоб, при удовлетворительном объективном состоянии (ECOG 0 баллов) и сохранной функции печени.
- **Промежуточная стадия (BCLC B)** — изолированное бессимптомное множественное опухолевое поражение печени без макрососудистой инвазии, у больных в удовлетворительном состоянии (ECOG 0 баллов) при сохранной функции печени. Эта стадия разделена на три подгруппы:
  B1— ограниченное внутрипеченочное узловое поражение, соответствующее «критериям до 7»(сумма числа узлов и диаметра наиболее крупного узла не должна превышать 7) и имеющее перспективы радикального лечения в виде трансплантации печени или резекции печени (при уменьшении стадии до BCLC A или BCLC 0 в результате эффективного регионарного лечения);
  B2 — ограниченное внутрипеченочное многоузловое поражение, выходящее за «критерии до 7», при четко определяемых узлах и возможном селективном доступе к питающим их сосудам для последующего регионарного лечения;
  B3 — диффузно-инфильтративное или многоочаговое билобарное поражение печени.
- **Распространенная стадия (BCLC C)** — объективное состояние пациента ECOG 0–2 балла, опухоль любого размера в сочетании или без инвазии магистральных печеночных сосудов и/или с внепеченочным распространением и при сохранной функции печени.
- **Терминальная стадия (BCLC D)** — случаи заболевания с неудовлетворительным объективным состоянием (опухоль/цирроз), декомпенсированной функцией печени (CTP B/C ≥ 8 баллов).

2. ДИАГНОСТИКА

2.1. Группы высокого риска развития ГЦР и особенности диагностики

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 АФП > 20 нг/мл пациенту из группы высокого риска развития ГЦР должны быть выполнена мультифазная контрастная КТ или контрастная МРТ брюшной полости независимо от результатов УЗИ печени. При выявленной очаговой патологии печени уровень АФП не влияет на дальнейший диагностический поиск.

Пациентам, находящимся в «листе ожидания» трансплантации печени, рекомендуется мультифазная контрастная КТ или контрастная МРТ брюшной полости не реже 1 раза в 3 месяца с целью раннего выявления ГЦР и своевременного проведения бридж-терапии.

Алгоритм обследования зависит от размеров образования в печени, наличия/отсутствия цирроза. 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 ежегодной мультифазной МРТ с контрастным усилением (или мультифазной КТ) с контрастным усилением. В случае неоднозначных результатов МРТ и КТ исследований, при поиске раннего ГЦР у пациентов с циррозом, для выявления косвенных признаков микрососудистой инвазии, а также перед выполнением трансплантации для выявления максимального количества опухолевых узлов, требуется выполнение МРТ с гадоксетовой кислотой (EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatocellular carcinomaJ. Hepatology, February 2025. vol. 82 j 315–374).

2.2. Особенности диагностического алгоритма при ПРП

Общие подходы к уточняющей диагностике при выявлении опухоли в печени представлены на рис. 1.

2.2.1. 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. Выявленные образования следует дифференцировать между печеночно-клеточным раком, холангиокарциномой, гепатохолангиокарциномой, а также вторичным поражением печени.

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 количество тромбоцитов), биохимический анализ крови (включая концентрацию альбумина и электролитов), коагулограмма (протромбиновое время и/или МНО), общий анализ мочи;
- определение опухолевых маркеров АФП, CA19–9, РЭА;
- панель вирусных гепатитов определяется на основании анамнеза, консультации инфекциониста или гастроэнтеролога;
- оценка функционального статуса печени (при ГЦР по шкале CTP, ALBI, MELD);
- определение фоновой патологии печени (развернутый диагноз, если присутствует, оценка выраженности, прогноза для жизни);
- лучевая диагностика распространенности опухолевого процесса;
- морфологическое подтверждение диагноза (при циррозе печени возможна клинико-рентгенологическая диагностика);
- ЭГДС: наличие/степень варикозного расширения вен пищевода/желудка, эрозивно-язвенных изменений слизистой.

2.2.2. Оценка функционального статуса печени

Тяжесть поражения печени оценивается на основании:

- состояния белково-синтетической, детоксикационной и экскреторной функции печени;
- выраженности портальной гипертензии

Белково-синтетическая, детоксикационная и экскреторная функции печени, как правило, коррелируют между собой, при условии адекватного желчеотведения. В клинической практике для оценки белково-синтетической функции используют 3 основные шкалы оценки Child–Pugh (табл. 2), MELD и ALBI.

Для оценки функционального состояния печени у больных ГЦК и выбора возможных вариантов противоопухолевого лечения предлагается выделять функциональный резерв печени как оптимальный, субоптимальный, ограниченный и плохой.

Оптимальный резерв печени:

- класс А (5 баллов) по Чайлд–Пью;
- ALBI 1 балл;
- ранее не было признаков декомпенсации печени;
- получает этиотропное лечение (при необходимости);
- индекс MELD ≤ 9 баллов;
- нет клинически значимой портальной гипертензии (нет асцита, энцефалопатии, варикозно расширенных вен пищевода и/или желудка 2–3 степени).

Субоптимальный резерв печени:

- класс А (5 баллов (после рекомпенсации) или 6 баллов) по Чайлд–Пью;
- ALBI 1 или 2а балл.

Ограниченный резерв печени:

- класс В (7 баллов) по Чайлд–Пью;
- общий билирубин < 3 мг/дл;
- МНО < 1.7;
- ALBI 2b или 3 балла;
- нет асцита и явной энцефалопатии.

Плохой резерв печени

- класс В (8–9 баллов) или С по Чайлд–Пью;
- ALBI 3 балла;
- клинически значимая и манифестная портальная гипертензия (асцит, энцефалопатия, рецидивирующие кровотечения из ВРВ пищевода и/или желудка).

Сохранной или компенсированной функция печени может рассматриваться у пациентов с оптимальным или субоптимальным резервом печени, в этом случае возможно выполнение практически любых хирургических, локорегионарных и химиотерапевтических методов лечения опухоли печени; при ограниченном резерве печени рекомендуется консультация гастроэнтеролога/гепатолога на предмет возможной рекомпенсация цирроза в результате успешной этиотропной терапии, лечении и коррекции осложнений цирроза печени (Клинические рекомендации Минздрава РФ по лечению цирроза печени, https://www.gastro.ru/userfiles/R_liver_cirrhosis.pdf). Критерии рекомендации согласно BAVENO VII включают в себя обязательное сочетание всех нижеперечисленных факторов:

1. стойкое подавление или устранение причины цирроза печени;
2. устранение асцита и печеночной энцефалопатии без продолжения соответствующей поддерживающей терапии, отсутствие рецидива кровотечения из варикозных вен в течение не менее 12 мес.;
3. стойкое улучшение синтетической функции печени (на основании показателей альбумина, билирубина и МНО).

Клинически значимая портальная гипертензия определяется как:

- наличие асцита, варикозно расширенных вен пищевода и/или желудка, печеночной энцефалопатии

или

- плотность печени (эластометрия, FIBROSCAN) ≥ 25 кПа

или

- плотность печени (эластометрия, FIBROSCAN) 20–25 кПа и тромбоциты < 150k

или

- плотность печени (эластометрия, FIBROSCAN) 15–20 кПа и тромбоциты < 110k.

При наличии клинически значимой портальной гипертензии с целью профилактики развития осложнений (асцит, прогрессирование варикозных вен пищевода и желудка) рекомендуется лечение карведилолом в начальной дозе 6,25 мг/сут с постепенным увеличением дозы (максимально до 25 мг/сут) до достижения ЧСС в пределах 55–60 уд/мин, при этом уровень АД должен быть не ниже 100 и 60 мм рт ст.

Таблица 1. Классификация Child–Turcotte–Pugh (CTP) 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 (или > 35 г/л)	2,8–3,5 (или 28–35 г/л)	< 2,8 (или < 28 г/л)
Увеличение протромбинового времени (выше нормы 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)

По шкале CTP каждый признак в зависимости от выраженности оценивается в баллах от 1 до 3 (табл. 2). Сумма баллов 5–6, 7–9 и 10–15 классифицируются как CTP класса A, B и C соответственно.

Коэффициент ALBI — класс нарушения функции печени, рассчитывается по формуле:

$$\log_{10}(\text{bilirubin [µmol/L]}) \times 0{,}66 + \text{albumin [g/L]} \times (-0{,}085) \quad ;$$

онлайн калькулятор https://www.mdapp.co/albi-score-calculator-albumin-bilirubin-grade-for-hepatocellular-carcinoma-620/).

Коэффициент ALBI выделяет 4 категории нарушений функции печени: степень 1 (ALBI score ≤ –2,60), степень 2a (–2,60 < ALBI score < –2,27), степень 2b (–2,27 ≤ ALBI score ≤ –1,39), и степень 3 (–1,39 < ALBI score) (Hiraoka, A. et al. Liver Cancer 6, 325–336 (2017).

MELD (модель терминальной стадии заболевания печени) — это балльная система для оценки тяжести хронического заболевания печени (онлайн калькулятор https://medicalc.pro/meld). Рассчитывается на основании показателей креатинина (мкмоль/л), общего билирубина (мкмоль/л), МНО и натрия плазмы (ммоль/л).

2.2.3. Лучевая диагностика опухолей печени

- УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и органов малого таза; обязательно изучение кровотока в бассейне воротной вены.
- Рентгенография органов грудной клетки при невозможности выполнения КТ грудной клетки.

- Мультифазная контрастная МРТ и/или КТ органов брюшной полости; обязательная оценка воротной вены, НПВ, печеночных вен на предмет тромбоза (опухолевого/неопухолевого).
- Для выявления раннего ГЦР у пациентов с циррозом, косвенных признаков микрососудистой инвазии, максимального количества опухолевых узлов в печени перед трансплантацией и в сложных диагностических случаях отдать предпочтение МРТ с гадоксетовой кислотой.
- КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием (для оценки распространенности опухолевого процесса).
- КТ-ангиография печени применяется в сложных случаях при планировании хирургического лечения.
- Плоскодетекторная компьютерная томография в артериальную фазу артериогепатикографии (ПДКТ-АФАГ) является обязательным этапом интраоперационной диагностики ГЦР при проведении ТАХЭ, даже если на предоперационном этапе было выполнено МСКТ и/или МРТ-исследование. Для дифференциальной диагностики мелких узлов ГЦР с гиперваскулярными доброкачественными образованиями (аретриопортальные фистулы и пр.) целесообразно выполнять также ПДКТ-сканирование в капиллярную (ПДКТ-КФАГ) или венозную фазу (ПДКТ-ВФАГ) ПДКТ-артериогепатикографии. В случае интраоперационного обнаружения новых узлов ГЦР, требующих рестадирования заболевания, допускается проведение однократной процедуры ТАХЭ с последующим обсуждением на МДК и смены тактики дальнейшего лечения.
- ПДКТ-АФАГ в сочетании с ПДКТ-КФАГ или ПДКТ-ВФАГ рекомендуется пациентам в качестве предоперационной диагностики перед проведением трансплантации печени, резекции печени и абляции узлов ГЦР в тех случаях, когда выполнение МРТ с гепатотропным контрастным препаратом невозможно или затруднено.
- ПЭТ-КТ может быть эффективна для выявления внепеченочных метастазов (с ^{18}F-холином и ^{18}F-ФДГ). ПЭТ-КТ с ^{18}F-ФДГ обладает низкой чувствительностью и специфичностью при ГЦР, но позволяет идентифицировать небольшие (до 1 см) узловые формы холангиокарцином; обладает низкой чувствительностью для диагностики склерозирующих/инфильтративных форм опухолей желчных протоков.
- Остеосцинтиграфия проводится при подозрении на метастатическое поражение скелета.
- МРТ или КТ головного мозга с в/в контрастированием применяется при симптомах очагового поражения.

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 характерных рентгенологических признаков, без подтверждающей биопсии согласно алгоритму системы LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System) (см. рисунки А, В, приложение 1).

Рекомендуемый базовый протокол КТ/МРТ описания печени у пациентов с подозрением на ГЦР включает детальное описание и трактовку выявляемых изменений (табл. 2), что позволяет клиницисту получить максимально информативное отражение распространенности процесса, его биологических характеристик, что имеет важное прогностическое значение.

Таблица 2. Рекомендуемый базовый протокол КТ/МРТ описания печени у пациентов с подозрением на ГЦР

Качество исследования	☐ Адекватное ☐ Неадекватное (артефакты, пациент не мог задерживать дыхание и пр.)
Структура паренхимы печени	☐ Однородная ☐ Неоднородная (жировая дистрофия, цирроз, гемохроматоз и пр.)
Размеры печени	☐ Не увеличены ☐ Увеличены (указать размеры)
Очаговые изменения	☐ Не выявлены ☐ Выявлены (указать количество)
Количество очагов	☐ Единичные (менее 6 шт) ☐ Множественные (более 6 шт)
Локализация	Указать сегмент(ы)
Размер	Указать размер (если множественные, то у 5 наиболее крупных)
Характер контрастирования	☐ Неперифериче ское накопление контрастного препарата в ранние фазы исследования и неперифериче ское вымывание в поздние фазы исследования (характерно для ГЦР) ☐ Центростремительный характер контрастирования (характерно для холангиокарциномы (ХК)
Вспомогательные семиотические признаки ГЦР	☐ Наличие капсулы ☐ Мозаичная структура ☐ Внутриопухолевый жир ☐ Геморрагические включения ☐ «Узел в узле»
Тромбоз воротной вены и ее ветвей	☐ Нет ☐ Да (опухолевый или неопухолевый)
Тромбоз печеночных вен, НПВ	☐ Нет ☐ Да (опухолевый или неопухолевый)
Холангиоэктазия	☐ Нет ☐ Да (указать уровень блока)
Присутствие сателлитных очагов вокруг основного узла	☐ Нет ☐ Да (указать размер, количество)
Косвенные МР-признаки микрососудистой инвазии (МРТ с примовистом + DWI)	☐ Нет ☐ Да (указать размер области поражения)

Увеличенные лимфатические узлы в воротах печени	☐ Нет ☐ Да (указать размер, количество)
Косвенные признаки портальной гипертензии	☐ Спленомегалия ☐ Варикозное расширение вен пищевода, желудка ☐ Наличие портосистемных коллатералей ☐ Обструкция воротной вены ☐ Асцит ☐ Кавернозная трансформация воротной вены

2.2.4. Морфологическое подтверждение диагноза

Биопсия рекомендуется при выявлении любого опухолевого образования в печени при отсутствии цирроза или хронического вирусного гепатита В и/или С, поскольку критерии LI-RADS неприменимы к этой группе пациентов; при выявлении опухолевого образования в цирротической печени у пациентов категории LR-4, LR-M, LR-TIV; у пациентов с типичными рентгенологическими признаками ГЦР при кардиальномциррозе, врожденном фиброзе печени или циррозе из-за сосудистого заболевания (синдром Бадда–Киари, наследственная геморрагическая телеангиэктазия или узелковая регенеративная гиперплазия); при повышении уровня опухолевых маркеров СА 19–9 или РЭА с подозрением на внутрипеченочную холангиокарциному или гепатохолангиокарциному. Отрицательный результат биопсии не исключает диагноза злокачественной опухоли печени и предполагает дальнейшее наблюдение с возможностью повторных биопсий.

Биопсия локального образования в цирротической печени не нужна, если: 1) не планируется какого-либо лечения в связи с декомпенсированным циррозом и/или другой тяжелой патологией; 2) планируется резекция печени; 3) при циррозе мультифазная КТ и/или МРТ с контрастированием описывают признаки, специфичные для ГЦР (LR-5).

При технической невозможности/противопоказаниях или отказе пациента от морфологической верификации диагноза следует предпринять дополнительный диагностический поиск с учетом рекомендаций врачебного консилиума. Решение об отказе от биопсии, установлении диагноза ГЦР на основании клинических и рентгенологических данных должно приниматься на мультидисциплинарном онкологическом консилиуме с участием высококвалифицированного рентгенолога, имеющего опыт диагностики опухолей печени.

При верификации опухоли в печени предпочтительна инцизионная (core-) биопсия. ИГХ маркеры для подтверждения злокачественной природы опухоли — позитивная экспрессия двух из трех маркеров (глютамин синтетаза, глипикан 3 и HSP70) с дополнительными ИГХ-маркерами — цитокератином 19 и CD34. При формировании патоморфологического диагноза ПРП указывается степень дифференцировки (G1-G4) и наличие/отсутствие ангиолимфатической инвазии.

Основные принципы морфологической диагностики ГЦР в работе с биопсийным материалом

1. Цель — гистологическое подтверждение первичной опухоли печени
2. При необходимости (в случаях несовпадения данных визуальных методов исследования с гистологическим диагнозом, подозрении в отношении гепатоцеллюлярного рака, дифференциальным диагнозом между гепатоцеллюлярной аденомой и гепатоцеллюлярным раком, холангиокарциномой/метастатическим поражением и гепатоцеллюлярным раком) — проведение иммуногистохимического исследования с соответствующим набором антител.
3. Должны быть указаны следующие параметры — микрососудистая инвазия, очаги с низкой степенью дифференцировки и отсутствием дифференцировки (недифференцированные), с холангиоцеллюлярной дифференцировкой (вероятность комбинированного гепатоцеллюлярного рака/холангиокарциномы). При получении адекватного материала необходимо указывать гистологический тип ГЦР (стеатогепатитный, светлоклеточный, макротрабекулярный, скиррозный, хромофобный, фиброламеллярный, с высоким содержанием лимфоцитов, с высоким содержанием нейтрофилов)

От 2 до 5% первичных опухолей печени составляет комбинированный гепатоцеллюлярный рак/холангиокарцинома. Бифенотипическая дифференцировка основана в первую очередь на рутинной морфологии, которая может быть подтверждена иммуногистохимическим методом с использованием маркеров гепатоцеллюлярной и билиарной дифференцировки. Одного иммуногистохимического метода недостаточно для установления данного диагноза.

Для установления диагноза — комбинированный рак/холангиокарцинома должен быть использован исключительно гистологический метод исследования, приветствуется взятие материала из нескольких участков опухоли (диагностическая биопсия). Окончательный диагноз может быть установлен после резекции опухоли

В результате обследования должна быть определена стадия опухолевого процесса согласно принятым классификациям TNM (8 пересмотра)/AJCC для внутрипеченочной холангиокарциномы и BCLC (рис. 2) для ГЦР, определен функциональный класс печени по CTP, сформулированы показания/противопоказания к противоопухолевому лечению, необходимость и объем терапии фоновой патологии печени.

2.2.5. Молекулярно-генетическая диагностика билиарного рака.

Билиарный рак характеризуется высокой частотой и разнообразием молекулярных альтераций, часть из которых может быть мишенью молекулярно-направленной терапии (см раздел 4.4.3.3.2.). Внутрипеченочные холангиокарциномы, рак крупных желчных протоков и опухоли желчного пузыря имеют различный спектр молекулярных нарушений. Среди наиболее частых выделяются мутации в генах IDH1/2, транслокации/слияния

FGFR2, которые чаще обнаруживаются при внутрипеченочной холангиокарциноме. В свою очередь, для внепеченочных опухолей более характерны мутации PI3KCA и BRAF V600E, что также может являться важной мишенью в лечении химиорефрактерной опухоли. Для рака желчного пузыря характерно наличие гиперэкспрессии HER2.

3. ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ РАК

План лечения ПРП учитывает наличие и степень выраженности 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.

3.1. ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНОГО РАКА ПЕЧЕНИ (ПРП)

3.1.1. Хирургическое лечение и локальная терапия

Алгоритм выбора варианта локального вида лечения раннего ГЦР (классификация BCLC) представлен на рис. 3.

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. Конкурирующим методом лечения очень раннего рака (стадия BCLC 0) является абляция.

3.1.1.2. Ортотопическая/родственная трансплантация печени

Метод выбора лечения раннего ГЦР (BCLC 0/A) в случаях, не подходящих для резекции, ГЦР стадии BCLC B1, а также при декомпенсированном (CP B/C) циррозе печени с учетом принятых критериев трансплантации печени (ТП). При определении показаний к ТП, как правило, используются «Миланские критерии»: размер единственной опухоли не более 5 см или наличие в печени до 3 очагов с диаметром наибольшего узла не более 3 см без инвазии в сосуды. Пациенты, ожидающие ТП, 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. При успешном лечении ГЦР, исходно не подходящего под критерии ТП, при рентгенологически подтвержденном «понижении» стадии (down-staging) до принятых критериев ТП возможна трансплантация.

3.1.1.3. Абляция

Энергетическая абляция является основным методом радикального лечения солитарных опухолей диаметром до 2 см (стадия BCLC 0) у пациентов, не являющихся кандидатами для ТП. Абляция показана как радикальный метод лечения солитарной опухоли диаметром более 2 см (стадия BCLC A) в случае противопоказаний к резекции и ТП. При размере опухолевого узла от 3 до 5 см целесообразно выполнять абляцию после проведения предварительной ТАХЭ опухоли печени или осуществлять энергетическую абляцию в комбинации с чрескожным внутриопухолевым введением этилового спирта (химическая абляция).

3.1.2. Регионарная терапия

3.1.2.1. Принципы регионарной терапии

Классификация BCLC предполагает последовательную смену лечебной тактики, однако для пациентов с промежуточной и распространенной стадией обсуждается вопрос о сочетании регионарного лечения и системной терапии с целью увеличения частоты объективных ответов, выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ). Возможный алгоритм выбора вариантов лечения при промежуточной стадии (BCLC B) ГЦР представлен на рис. 4.

3.1.2.1.1. ТРАНСАРТЕРИАЛЬНАЯ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИЯ

Проведение трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ) возможно пациентам в группе очень ранней и ранней стадии заболевания BCLC 0 и A, находящимся в листе ожидания на ортотопическую ТП с целью сохранения пациента в пределах критериев, допускающих возможность проведения трансплантации (bridge-терапия) и при невозможности или неудачах других радикальных видов лечения (абляция, резекция).

Проведение ТАХЭ возможно у пациентов группы BCLC B1 в качестве терапии, направленной на понижение стадии (down-stage-терапия).

ТАХЭ в качестве основного лечения рекомендуется больным стадии BCLC B2 при четко определяемых узлах и возможном селективном доступе к питающим их сосудам для последующей химиоэмболизации и при сохранном портальном кровотоке. При мультифокальном билобарном поражении, инфильтративном типе роста и невозможности селективного доступа (группа BCLC B3) предпочтение отдается лекарственному лечению.

3.1.2.1.2. ТРАНСАРТЕРИАЛЬНАЯ РАДИОЭМБОЛИЗАЦИЯ

Эндоваскулярная эмболизация сосудов при новообразованиях печени и желчевыводящих путей с применением иттрия-90 (Y^{90}) — трансартериальная радиоэмболизация (ТАРЭ) — может быть альтернативным вариантом лечения пациентов группы BCLC A при одиночных опухолях размерами до 8,0 см, неподходящих под резекцию. Следует проводить селективную/сегментарную трансартериальную радиоэмболизацию (радиационную сегментэктомию) для уменьшения риска нарушения функции печени. У пациентов с распространенной стадией заболевания BCLC C с сегментарным или долевым

опухолевым тромбозом портальной вены, но без экстрапечёночного распространения, ТАРЭ не рекомендуется как альтернатива системной терапии.

3.1.2.1.3. СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Стереотаксическая аблативная лучевая терапия (или стереотаксическая радиохирургия) рекомендуется для лечения очень раннего (BCLC 0) и раннего (BCLC A) ГЦР только в том случае, если имеются противопоказания к выполнению резекции печени, ТП, энергетической абляции, химической абляции, ТАРЭ, а также баллон-окклюзионной и суперселективной ТАХЭ.

Целесообразно применение СТЛТ в качестве bridge-терапии при расположении очага в области главных желчных протоков.

Рекомендовано проведение СТЛТ до СД = 30–50 Гр за 3–5 ежедневных фракций.

Сочетание локорегионарных методов лечения с любыми вариантами системной терапии при промежуточной стадии в рутинной клинической практике не рекомендуется за исключением случаев, когда исходное системное лечение приводит к уменьшению распространенности опухолевого процесса и позволяет выполнить локорегионарные методики на оставшиеся очаги для консолидации эффекта (см. раздел 3.1.3).

3.1.3. Системное лекарственное лечение ГЦР

В лекарственном лечении ГЦР используются мультикиназные ингибиторы, иммунотерапия МКА к PD1/PD-L1 и CTLA4, а также МКА, направленные на подавление неоангиогенеза. Показанием к лекарственной терапии является впервые выявленный локализованный или метастатический ГЦР с отсутствием возможности и нецелесообразностью локальных методов лечения, прогрессирование на них или отказ пациента от резекции, ТП или ТАХЭ (необходимо рассмотрение мультидисциплинарным консилиумом потенциального отношения «клинического риска-пользы») при условии ожидаемой продолжительности жизни не менее 2 месяцев с момента начала терапии.

В настоящее время неизвестны предикторы эффективности терапии ГЦР; уровень экспрессии PD-L1 для иммунотерапии не имеет клинического значения. Факторы риска развития ГЦР не имеют прогностического значения и не влияют на выбор варианта лекарственного лечения.

Опухолевый тромбоз печеночных вен и/или тромбоз ветвей/ствола воротной вены не являются противопоказанием к системной терапии ГЦР и не требует антикоагулянтной терапии. При наличии в анамнезе пациента аутоиммунных заболеваний, требующих иммуносупрессивной терапии или трансплантации органа, иммунотерапия не применяется. Противоопухолевая терапия не влияет на течение цирроза печени. Вероятность реактивации вирусных гепатитов низкая, хотя в случаях серопозитивного (HBsAg +) хронического вирусного гепатита В всегда необходима одновременная непрерывная противовирусная терапия аналогами нуклеозидов.

При эффективности терапии с понижением стадии заболевания с BCLC B3 и BCLC C до BCLC B (уменьшение размеров узлов, уменьшение числа узлов, регрессия опухолевого тромба и/или внепеченочных метастазов) целесообразно рассмотреть возможность использования методов локорегионарного лечения (хирургическое лечение, ТАХЭ, абляция). Локорегионарное лечение может быть рассмотрено и при олигопрогрессировании внутри печени на фоне системной терапии при отсутствии противопоказаний.

3.1.3.1. Адъювантная противоопухолевая терапия ГЦР

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 ВБП и ОВ.

После радикального хирургического лечения ГЦР пациентам с хроническим вирусным гепатитом С (РНК-HCV +) рекомендуется противовирусная терапия по назначению инфекциониста/гастроэнтеролога; после радикального лечения эта терапия увеличивает безрецидивную и общую выживаемость. При нерадикальном хирургическом лечении ГЦР после периода восстановления пациента рекомендуется системная терапия I линии (разд. 3.1.5.2).

Адъювантная терапия мультикиназными ингибиторами или иммунотерапия не проводится.

3.1.3.2. I линия лекарственной терапии ГЦР

Алгоритм системной лекарственной терапии ГЦР сформирован на основе опубликованных клинических исследований (рис. 5). В качестве предпочтительной I линии системной терапии у пациентов низкого риска кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода/желудка (не было эпизода кровотечения в последние 6 мес., расширение вен пищевода 1–2 степени на эффективной профилактике неселективными бета-блокаторами, > 2 недель после лигирования варикозно расширенных вен пищевода 3 степени), при отсутствии других противопоказаний к антиангиогенной терапии, в общем состоянии по шкале ECOG 0–1 баллов, с функцией печени CTP 5–6 баллов ГЦР рекомендуется комбинация атезолизумаба и бевацизумаба (табл. 3).

При достижении контроля болезни на терапии атезолизумаб + бевацизумаб в течение > 6 месяцев при развитии бевацизумаб-ассоциированных осложнений снижение дозы бевацизумаба, вплоть до его полной отмены не ухудшает отдаленных результатов лечения ГЦР.

Предпочтительным методом выбора терапии I линии также является комбинация тремелимумаба с дурвалумабом, далее — дурвалумаб (режим STRIDE, исследование 3 фазы Himalaya) 1 раз в 4 недели. В это регистрационное исследование не включались пациенты с распространенным тромбозом (тип 3–4, долевые вены и ствол) воротной вены.

В качестве опции двойной иммунотерапии может рекомендована комбинация ниволумаба и ипилимумаба показавшая в рандомизированном клиническом исследовании 3 фазы

(CheckMate 9DW) достоверное преимущество над сорафенибом/ленватинибом в 1 линии лечения распространенного ГЦР в частоте объективных ответов, беспрогрессивной и общей выживаемости.

Возможна монотерапия дурвалумабом, как режим, не уступающий по эффективности сорафенибу (Himalaya), но более благоприятным профилем токсичности. При начальных признаках декомпенсации цирроза печени (CTP B, 7–8 баллов, ALBI 2b-3) или при противопоказаниях к ингибиторам протеинкиназ/бевацизумабу возможна терапия ниволумабом или сорафенибом. В отдельных случаях при CTP 7 баллов возможно назначение комбинации атезолизумаба и бевацизумаба или ленватиниба. Начальная доза сорафениба — 800 мг; в случае цирроза CTP B (7–8 баллов) и/или для ослабленных пациентов— 400 мг/сут.

Ленватиниб рекомендован пациентам с функцией печени не хуже CP 7 баллов. Дозовый режим зависит от веса пациента: для больных с массой тела ≥ 60 кг лечение начинается с дозы 12 мг в день, для пациентов с массой < 60 кг — с суточной дозы 8 мг.

Указанные варианты лечения по решению мультидисциплинарного консилиума с участием трансплантолога могут использоваться в качестве терапии понижения стадии (down-staging) или bridge-терапии у потенциальных кандидатов на трансплантацию печени. При эффективном понижении стадии до принятых критериев трансплантации, отсутствии признаков прогрессирования после окончания иммунотерапии трансплантация целесообразна через 2 (3) месяца.

3.1.3.3. II и последующие линии лекарственного лечения ГЦР

II линия терапии ГЦР представлена несколькими опциями (рис. 6, табл. 3): включая комбинированную иммунотерапию; выбор последующего лечения определяется объективным состоянием пациента (не хуже ECOG 2 балла), выраженностью нарушений функции печени (не хуже CTP B, 8 баллов), учитываются ранее проведенное лечение, его эффективность и переносимость:

- после прогрессирования на иммунотерапии — ленватиниб или сорафениб (как II линия), 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 ИПК могут использоваться регорафениб, кабозантиниб, рамуцирумаб или иммунотерапия, предпочтительно комбинированная.

Регорафениб рекомендован больным в удовлетворительном общем состоянии (ECOG 0–1 балл), с компенсированной функцией печени (CP A, при условии переносимости сорафениба в дозе ≥ 400 мг/сут.).

Кабозантиниб 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 (CTP A). Непереносимость сорафениба не является противопоказанием к назначению кабозантиниба.

Рамуцирумаб 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 (CTP A) в дозе 8 мг/кг в/в каждые 2 недели.

В качестве II–III линий лечения прогрессирующего ГЦР или при непереносимости терапии мультикиназными ИПК (сорафенибом/ленватинибом/регорафенибом/кабозантинибом) возможны различные варианты лечения (рис. 6), в приоритете — возможность провести иммунотерапию одним из режимов.

Таблица 3. Рекомендуемые режимы лекарственной терапии гепатоцеллюлярного рака

• Атезолизумаб 1200 мг в/в + бевацизумаб 15 мг/кг в/в 1 раз в 3 недели длительно[1] (МКЗ I-B)
• Тремелимумаб 300 мг однократно + дурвалумаб 1500 мг в/в 1 раз в 4 недели длительно (STRIDE) (МКЗ I-A)[1] • Дурвалумаб 1500 мг в/в 1 раз в 4 недели длительно (МКЗ III-C) • 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] при CTP B7–8 • Сорафениб 400 мг × 2 раз/сут. внутрь длительно[1] (МКЗ I-C)
• Ленватиниб 8/12 мг (при массе тела < 60/≥ 60 кг) 1 раз/сут. внутрь длительно[1] (МКЗ II-B)
• Регорафениб 160 мг/сут. внутрь в 1–21-й день каждые 4 недели (МКЗ I-B)
• Кабозантиниб 60 мг внутрь 1 раз/сут. длительно (МКЗ I-D)
• Рамуцирумаб 8 мг/кг в/в 1 раз в 2 недели длительно (МКЗ I-D)
• Пембролизумаб 200 мг в/в 1 раз в 3 недели длительно (или 400 мг 1 раз в 6 недель) (МКЗ I-D)
• Ниволумаб 1 мг/кг в/в + ипилимумаб 3 мг/кг в/в 1 раз в 3 недели № 4, далее — ниволумаб 1 мг/кг в/в каждые 2 недели или 480 мг — каждые 4 недели (для I линии системной терапии: МКЗ I-D)

[1] *Может применяться во второй линии лечения.*

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 II–III линий терапии. Применяются платиносодержащие режимы в сочетании с гемцитабином. Следует помнить о высокой вероятности серьезных осложнений ХТ у пациентов с сопутствующим циррозом печени; при признаках декомпенсации цирроза ХТ не проводится.

При принятии решения о смене режима лечения по поводу прогрессирования следует обращать внимание на клинический вариант прогрессирования и помнить о необходимости привлечения мультидисциплинарной команды для обсуждения локорегионарного лечения во всех случаях олигопрогрессирования, особенно в паренхиме печени.

3.1.5.4. Прогрессирование ГЦР после ортотопической трансплантации печени

Методом выбора при олигопрогрессировании ГЦР после ортотопической трансплантации печени (ОТП) является использование локальных методов лечения, включая хирургическое, лучевое и интервенционное. Методы могут сочетаться с системной противоопухолевой терапией мультикиназными ИПК 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 рекомендуется 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 II–III линий; дозовый режим подбирается с учетом переносимости предшествующего лечения.

Иммунотерапия после ТП печени не используется, так как сопряжена с крайне высоким риском иммуно-опосредованного гепатита вплоть до отторжения органа.

4. ОПУХОЛИ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ

4.1. Кодирование по МКБ-10

C22.1 Злокачественное новообразование внутрипеченочных желчных протоков
C23.9 Злокачественное новообразование желчного пузыря
C24.0 Злокачественное новообразование проксимальных желчных протоков или протоков ворот печени
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.

4.2. КЛАССИФИКАЦИЯ И СТАДИРОВАНИЕ

4.2.1. Стадирование

Для стадирования применяется 8-я редакция классификации по системе TNM Международного противоракового союза AJCC/UICC (uicc.org/resources/tnm).

Для выбора оптимальной тактики лечения немаловажным является точное разделение заболевания на местнораспространенный процесс с поражением регионарных лимфоузлов или вовлечение лимфоузлов, относящихся к отдаленным метастазам.

ВНУТРИПЕЧЕНОЧНАЯ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМА (ХК)

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.

К регионарным лимфатическим узлам при внутрипеченочных ХК 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 внутрипеченочной ХК правой доли печени к регионарным относятся лимфатические узлы вдоль гепатодуоденальной связки, а также околодвенадцатиперстные и перипанкреатические лимфатические узлы.

Для всех внутрипеченочных ХК отдаленным считается метастазирование в чревные, парааортальные или паракавальные лимфатические узлы. Типичными участками отдаленного распространения являются внутрипеченочные очаги (которые классифицируются в категории T как множественные опухоли), а также поражение брюшины и далее в порядке убывания по частоте встречаемости — кости, легкие и плевра.

Отдаленные метастазы (M)

M0 — нет признаков отдаленных метастазов;
M1 — имеются отдаленные метастазы.

Группировка по стадиям рака внутрипеченочных желчных протоков представлена в табл. 4.

Таблица 4. Группировка по стадиям рака внутрипеченочных желчных протоков (AJCC)

Стадия	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1в	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T4	N0	M0
	любая	N1	M0
IV	любая	любая	M1

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.

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.

Отдаленные метастазы (M):

M0 — нет отдаленных метастазов;

M1 — есть отдаленные метастазы.

Группировка по стадиям рака внепеченочных желчных протоков (в области ворот печени) представлена в табл. 5.

Таблица 5. 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.

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.

К региональным лимфоузлам дистальных внепеченочных желчных протоков 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

Отдаленные метастазы (M)

M0 — нет отдаленных метастазов;
M1 — есть отдаленные метастазы.

Группировка по стадиям рака внепеченочных желчных протоков (дистальных) представлена в табл. 6.

Таблица 6. 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.

Группировка рака желчного пузыря по стадиям представлена в табл. 7.

Таблица 7. Группировка рака желчного пузыря по стадиям

Стадия	T	N	M
Стадия 0	Tis	N0	M0

Стадия	T	N	M
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	Любая N	M1

4.2.2. Анатомическая классификация, особенности распространения.

Рак билиарного тракта — это группа опухолей, развивающихся из эпителия внутри- и внепеченочных желчных протоков (ХК), а также желчного пузыря. Термин ХК подразумевает три типа опухолей с различными факторами риска, свойствами, молекулярно-генетическими характеристиками и лечебными подходами: это собственно ХК внутрипеченочных желчных протоков, внепеченочных желчных протоков (поражение желчных протоков ворот печени — опухоль Клацкина, относится к опухолям внепеченочной локализации) и рак желчного пузыря.

Внутрипеченочные опухоли составляют около 10% случаев рака желчных протоков, на опухоль Клацкина приходится 50% случаев, на опухоли дистальной локализации — 40%.

Опухоли ворот печени (опухоли Клацкина) характеризуются склонностью к внутрипеченочному внутрипротоковому поражению, а также распространению по перineвральным и перидуктальным лимфатическим каналам. ХК дистальной части общего желчного протока часто распространяются на соседние структуры, отдаленные метастазы, чаще — в печень, легкие и брюшину.

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.). Решение о выполнении биопсии или обоснованном отказе от ее выполнения должно приниматься на мультидисциплинарном онкологическом консилиуме. Алгоритм уточняющей диагностики при билиарном раке представлен на рис. 7.

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 CA19–9, РЭА, АФП (для внутрипеченочного поражения); следует учитывать, что CA19–9 повышается при билиарной обструкции, гепатитах, холелитиазе, муковисцидозе и др. При механической желтухе CA19–9 определяется после ее купирования;
- МРТ с контрастированием и МРХПГ;
- КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза с контрастированием;
- диагностическая лапароскопия — по показаниям; 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, но есть подозрение на специфическое поражение брюшины;
- УЗИ печени обладает высокой чувствительностью в выявлении расширения желчных протоков и определении уровня обструкции;
- эндо-УЗИ и ЭРХПГ — по показаниям; 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 чрескожно-чреспеченочное дренирование и биопсия с антеградной холангиоскопией при необходимости;
- ПЭТ-КТ — по показаниям; позволяет идентифицировать относительно небольшие (до 1 см) узловые формы холангиокарцином. 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 выявляет отдаленные метастазы. Не заменяет диагностическую лапароскопию.

4.3.2. Особенности диагностики опухолей билиарного тракта (без желчного пузыря)

Диагностический поиск при подозрении на рак желчных путей следует начинать при билиарной обструкции 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. Внутрипеченочную ХК следует дифференцировать у пациентов

с изолированными образованиями печени, выявленными при инструментальных методах при нормальном уровне АФП, РЭА и СА19–9 (рис. 8). Поскольку к факторам риска развития внутрипеченочной ХК, помимо вирусных гепатитов В и С и первичного склерозирующего холангита, относится цирроз печени, образования, выявленные на фоне цирроза печени, следует дифференцировать между ХК и ГЦР.

4.3.3. Особенности диагностики рака желчного пузыря

Пациенты с ранним раком желчного пузыря в большинстве случаев имеют неспецифические симптомы, схожие с холециститом. 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.

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 — редкий вариант первичной опухоли печени, который характеризуется наличием в одном образовании двух морфологических структур — ГЦР и внутрипеченочной ХК. Факторы риска — хронические вирусные гепатиты, употребление алкоголя и цирроз.

Диагноз основан на гистологическом исследовании биоптата, ИГХ исследование не обязательно, но может быть полезным для более детальной характеристики ПРП (HepPar1, AFP и glypican 3); маркерами холангиоцитов являются CK19 и CK7, «стволовыми» маркерами — EpCAM, CK19, CD133. Чувствительность биопсии при кГХК на дооперационном этапе составляет 48% при 100% специфичности.

Стандартом диагностики смешанной опухоли печени является гистологическое исследование. Смешанная опухоль может быть заподозрена при расхождении трактовок рентгенологической картины и профиля экспрессии опухолевых маркеров. 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.

4.4. Лечение

4.4.1. Резектабельный рак билиарного тракта

4.4.1.1. Хирургическое лечение

Операция остаётся единственным методом, способным излечить пациента с резектабельной опухолью билиарного тракта. Цель хирургического лечения — достижение R0-резекции, что ассоциируется с наилучшей выживаемостью.

Трансплантация печени может обсуждаться для тщательно отобранных пациентов с ранней стадией рака внепечёночных 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 неоадъювантная ХТ, в ходе которой не произошло прогрессирования или не отмечен переход опухоли в резектабельное состояние.

При случайном выявлении рака жёлчного пузыря входе холецистэктомии или при T1b стадии или большем поражении по результатам гистологического исследования рекомендуется выполнение повторной операции. Частота R0-резекций во время повторной операции вариабельна вследствие дополнительных находок в ходе лапаротомии.

При опухоли Клацкина хирургические подходы определяются на основании стадирования по Bismuth–Corlette и предполагают выполнение различных уровней резекций печени.

При внепечёночных опухолях, как правило, требуется выполнение резекции головки поджелудочной железы и лимфодиссекции — стандартная панкреатодуоденальная резекция.

Согласно результатам рандомизированного исследования III фазы GAIN, проведение 3 циклов предоперационной химиотерапия по схеме GemCis (табл. 8) у пациентов с резектабельной опухолью билиарного тракта обеспечивает достоверное улучшение общей выживаемости и частоты R0-резекций по сравнению с хирургическим лечением на первом этапе. В связи с этим неоадъювантная терапия может быть рассмотрена у пациентов с высоким риском R1-резекции или в случае неблагоприятных биологических признаков опухоли. Решение о проведении предоперационной терапии принимается мультидисциплинарной командой.

4.4.1.2. Адъювантная терапия

Всем пациентам с проведенным на первом этапе хирургическим лечением при отсутствии противопоказаний к ХТ рекомендовано назначение в адъювантном режиме капецитабина в течение 6 месяцев, применение которого улучшает показатели выживаемости для всех групп больных (табл. 8). У пациентов, получивших предоперационную терапию по протоколу GAIN, вопрос о целесообразности адъювантного лечения решается индивидуально с учётом патоморфологического ответа и общего состояния.

При отсутствии признаков резидуальной опухоли возможно динамическое наблюдение. В остальных случаях может быть рассмотрено продолжение системной терапии — проведение 3 курсов GemCis.

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. При запланированной ХЛТ в сочетании с адъювантной ХТ оптимальная последовательность 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 отдалённым метастазированием.

Рекомендовано проведение послеоперационной лучевой терапии (ЛТ) с использованием технологий 3D-конформной ЛТ/лучевой терапии с модуляцией интенсивности/объемно-модулированной лучевой терапии. Объем облучения должен включать ложе удаленной опухоли и регионарные лимфоузы (лимфоузлы ворот печени, чревные, верхние брыжеечные, желудочно-печеночные и парааортальные при дистальном расположении опухоли до СД = 45–46 Гр с РД = 1,8–2 Гр/фракция и до 50–60 Гр с РД = 1,8–2 Гр/фракция на ложе опухоли в зависимости от края резекции.

4.4.2. Местно-распространенный 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. Предоперационная ХТ, в том числе молекулярно-направленная, проводится в соответствии с принципами системой терапии, 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. Неоадъювантная лучевая терапия в настоящее время не рекомендована в связи с недостаточностью доказательств эффективности.

При нерезектабельном процессе сочетание системного лечения с любым вариантом локального воздействия (абляция, трансартериальные методы (радиоэмболизация, химиоэмболизация и внутриартериальная химиотерапия), лучевая терапия) обеспечивает наилучшие результаты общей выживаемости и могут применяться у отдельных пациентов с внутрипеченочной холангиокарциномой с изолированным поражением печени при исчерпанности возможностей других основных видов лечения, в рамках научных протоколов и не рекомендуются к рутинному применению. Среди методов лучевой терапии предпочтительнее использование стереотаксической лучевой терапии в дозах 40–60 Гр за 3–5 фракций (BED10 > 100 Гр) при соблюдении ограничений на органы риска. При невозможности выполнения СТЛТ в центрах с достаточным опытом показано проведе-

ние лучевой терапии в режиме гипофракционирования (СД = 58–67,5 Гр за 15 фракций, EQD2 = 80,5 Гр) с применением фотонов или протонов. При невозможности проведения СТЛТ/гипофракционной ЛТ, показана конвенциональная лучевая/химиолучевая терапия с капецитабином (СД = 60 Гр/30 фракций). В центрах, обладающих достаточным опытом возможно проведение сочетанной лучевой терапии: дистанционной лучевой терапии (СД = 50 Гр с РД = 1,8–2 Гр) с последующей чрескожной чрезпеченочной HDR-брахитерапией (СД = 18 Гр с РД = 6 Гр).

4.4.3. Метастатический билиарный рак

4.4.3.1. Общие принципы

На рис. 8 представлен алгоритм лекарственного лечения пациентов распространенным билиарным раком.

Пациентам с неоперабельным или метастатическим процессом, осложненным механической желтухой, необходимо обеспечить желчеотток, что улучшает качество жизни и создает условия для проведения ХТ. При механической желтухе 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 своевременное дренирование, 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.

Умеренная гипербилирубинемия (2–3 × ВГН), механическая желтуха без системной токсичности при возможности успешного дренирования, повышение уровня трансаминаз более чем в 5–8 раз, признаки стойкого нарушения белково-синтетической функции печени (альбумин плазмы < 28 г/л, гипокоагуляция), острый холангит являются только относительными противопоказаниями к ХТ. Однако при развитии паренхиматозной печеночной недостаточности и невозможности ее коррекции или обострении сопутствующей патологии противопоказание к ХТ становится абсолютным.

В случаях заболевания на фоне цирроза проведение ХТ сопряжено со значимым увеличением риска развития тяжелых осложнений.

4.4.3.2. Системная лекарственная терапия I линии

Основой I линии лекарственного лечения нерезектабельного, рецидивирующего или метастатического рака желчных путей является комбинация гемцитабина с цисплатином. Достоверное увеличение эффективности при комбинации ХТ и иммунотерапии дурвалумабом или пембролизумабом зарегистрировано в рандомизированных исследованиях III фазы TOPAZ-1 и KEYNOTE-966. Режимы химио-иммунотерапии не ухудшали профиль

безопасности терапии и качества жизни пациентов. Эти и другие возможные режимы лечения рака желчевыводящей системы представлены в табл. 8.

Опционально у больных с нарушением функции почек (расчетный клиренс креатинина < 50 мл/мин.) может назначаться комбинация гемцитабина и оксалиплатина.

Для пациентов с низким с функциональным статусом (ECOG 2 балла) предпочтительна монотерапия гемцитабином или фторпиримидинами. Монотерапия капецитабином менее эффективна при ХК, чем при раке желчного пузыря.

Оптимальная продолжительность I линии терапии составляет 6–8 циклов с возможностью пролонгации лечения (при достижении и нарастании объективного ответа) либо до прогрессирования заболевания или развития выраженной клинически значимой токсичности.

Лекарственное лечение смешанной формы — кГХК, проводится по принципам лечения билиарного рака.

В настоящее время в I линии лечения билиарного рака молекулярно-направленная терапия рутинно не проводится. Однако у пациентов в неудовлетворительном функциональном статусе с противопоказаниями к ХТ при выявленной альтерации может рассматриваться соответствующий препарат с высоким уровнем объективного ответа (например, анти-BRAF, анти-HER2, анти-FGFR).

4.4.3.3. Лекарственная терапия II и последующих линий лечения

Во II линии терапии может применяться ХТ, а также, при наличии таргетируемых альтераций, выявленных при ИГХ и/или генетическом исследованиях, — молекулярно-направленная терапия. Последующие линии системной терапии рассматриваются при ожидаемой продолжительности жизни пациента более 2 месяцев.

Оптимальным режимом II линии терапии для пациентов с хорошим функциональным статусом (ECOG 0–1 балл) вне зависимости от чувствительности к комбинации цисплатина и гемцитабина, применяемых ранее, является схема FOLFOX (табл. 8). В отдельных случаях возможно применение режима FOLFIRI, однако данное назначение имеет меньшую доказательную базу. Могут применяться различные варианты лечения. При длительном ВБП (более 6 мес.) после эффективной I линии лечения возможно повторное использование гемцитабина с препаратом платины.

Таблица 8. Рекомендуемые режимы лекарственной терапии билиарного рака

Название режима	Схема лечения
GemCis + дурвалумаб[1]	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 + дурвалумаб 1500 мг в/в в 1-й день каждые 3 недели до 8 циклов терапии, далее — дурвалумаб 1500 мг в/в каждые 4 недели до прогрессирования или неприемлемой токсичности (МКЗ I–D)
GemCis + пембролизумаб[1]	Гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни без ограничения продолжительности применения + цисплатин 25 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни, максимум 8 циклов + пембролизумаб 200 мг в/в в 1-й день каждые 3 недели, максимум 35 циклов (МКЗ I–D)
5-фторурацил + кальция фолинат	Кальция фолинат 400 мг/м² в/в в течение 2 ч с последующим болюсом 5-фторурацила 400 мг/м² и 46-часовой инфузией 5-фторурацила 2400 мг/м² (1200 мг/м² в сутки) в/в каждые 2 нед.
Капецитабин (адъювантный)	Капецитабин по 1250 мг/м² × два раза в день внутрь в 1–14-й дни каждые 3 недели
GemCis	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	Гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1-й, 8-й дни каждые 3 недели
GemOx	Гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни + оксалиплатин 100 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 недели ИЛИ Гемцитабин 1000 мг/м² + оксалиплатин 85 мг/м² в/в в 1-й день каждые 2 недели
CapOx	Капецитабин по 1000 мг/м² × два раза в день внутрь в 1–14-й дни + оксалиплатин 130 мг/м² в/в 2-часовая инфузия в 1-й день каждые недели
FOLFOX	Оксалиплатин 85 мг/м² в/в 2-часовая инфузия в 1-й день + кальция фолинат 400 мг/м² в/в в течение 2 часов параллельно с оксалиплатином с последующим болюсом 5-фторурацила 400 мг/м² и 46-часовой инфузией 5-фторурацила 2400 мг/м² (1200 мг/м² в сутки) в/в каждые 2 нед.
FOLFIRI	Иринотекан 180 мг/м² в/в 90-минутная инфузия в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м² в/в в течение 2 ч параллельно с иринотеканом с последующим болюсом 5-фторурацила 400 мг/м² и 46-часовой инфузией 5-фторурацила 2400 мг/м² (1200 мг/м² в сутки) в/в каждые 2 недели
Капецитабин (режим I и последующей линии)	Капецитабин по 1000 мг/м² × два раза в день (2000 мг/м² в сутки) внутрь в 1–14-й дни каждые 3 недели
XELIRI	Иринотекан 200 мг/м² в 1-й день, капецитабин 1800 мг/м² в сутки в 2 приема 1-й — 14-й дни. Интервал — 3 недели
Иринотекан	Иринотекан 250 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 недели
Пембролизумаб (для MSI-H/dMMR и TMB-H опухолей)	Пембролизумаб 200 мг в/в 30-минутная инфузия каждые 3 недели или 400 мг в/в капельно каждые 6 недель (МКЗ III-A)

Название режима	Схема лечения
Ниволумаб и ипилимумаб[1] (TMB-H опухоли)	**Ниволумаб**[1]240 мг 1 раз в 2 недели в/в + **ипилимумаб**[1]1 мг/кг в/в 1 раз в 6 недель до 2 лет (МКЗ III-A)
BRAF + МЕК-ингибитор[1] (при BRAF V600E)	**Вемурафениб**[1] 960 мг внутрь 2 раза в день ежедневно + **кобиметиниб**[1]60 мг в сутки 21 день приема, 7 дней перерыв, (МКЗ III-A) или **Дабрафениб**[1] 150 мг внутрь × 2 раза в сутки ежедневно + **траметиниб**[1]2 мг внутрь × 1 раз в сутки ежедневно длительно (МКЗ III-A)
Регорафениб[1]	**Регорафениб**[1]160 мг внутрь ежедневно 1–21 день каждого 28-дневного цикла (МКЗ II-B)
Трастузумаб + пертузумаб (при гиперэкспресии или амплификации HER2 и отсутствии мутации в гене RAS)	**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 (МКЗ III-B)
Трастузумаб деруктекан[1,2] (при гиперэкспрессии HER2 и отсутствии мутации в гене RAS)	Трастузумаб деруктекан[1,2]5,4 мг/кг в/в — каждые 21 день (МКЗ III-A)
NTRK-ингибиторы[1,2] (при NTRK-транслокациях)	**Ларотректиниб**[1,2]100 мг внутрь × два раза в сутки ежедневно (МКЗ III-A) **Энтректиниб**[1,2]600 мг внутрь ежедневно (МКЗ III-A)
Селперкатиниб[1,2] (при слиянии гена RET)	**Селперкатиниб**[1,2]160 мг внутрь х 2 раза в день ежедневно (МКЗ III-A)
Пемигатиниб[1,2] (при слиянии гена FGFR2)	Пемигатиниб[1,2]13,5 мг в сутки внутрь в 1–14-й дни каждые 3 недели. (МКЗ III-A)
Эрдафитиниб[1,2] (при слиянии гена FGFR2)	**Эрдафитиниб**[1,2]8 мг в сутки х 1 раз в день ежедневно. (МКЗ III-A)
Соторасиб[1,2] (только при мутации KRAS G12C)	**Соторасиб**[1,2]960 мг внутрь х 1 раз в день ежедневно (МКЗ III-A)
Ивосидениб[1,2] (только при мутации IDH1)	**Ивосидениб**[1,2]500 мг внутрь х 1 раз в день ежедневно (МКЗ I-A)

[1] *Режим/препарат зарегистрирован в РФ, но не входит в Клинические рекомендации Минздрава РФ.*
[2] *Препараты не входят в перечень ЖНВЛП.*

4.4.3.3.2. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АЛЬТЕРАЦИИ КАК МИШЕНИ МОЛЕКУЛЯРНО-НАПРАВЛЕННОЙ ТЕРАПИИ

Опухоли билиарного тракта нередко имеют молекулярно-генетические изменения, являющиеся потенциальными мишенями для специфических ингибиторов, многие из которых в настоящее время доступны. Оптимальный объем молекулярно-генетического тестирования билиарного рака в зависимости от локализации первичной опухоли представлена в табл. 9. Эффективность молекулярно-направленной терапии в I линии не изучена, ее можно рекомендовать к применению в качестве II и последующих линий терапии. Применение в I линии оправдано только у пациентов в неудовлетворительном

функциональном статусе с противопоказаниями к ХТ при выявленной альтерации под соответствующий препарат с высоким уровнем объективного ответа (например, анти-BRAF, анти-HER2, анти-FGFR).

При выявлении в опухоли мутации гена BRAF V600E можно рекомендовать комбинации ингибиторов киназ BRAF и MEK.

В лечении билиарного рака с амплификацией/гиперэкспрессией HER2 могут использоваться анти-HER2 препараты (назначение комбинации трастузумаба с пертузумабом возможна при гиперэкспресии или амплификации HER2, выявленной при ИГХ/FISH исследованиях и отсутствии мутации в гене RAS, а назначение трастузумаба дерукстекана только при гиперэкспрессии HER2, выявленной при ИГХ/FISH исследованиях, отсутствии мутации гена RAS и прогрессировании после комбинации трастузумаба и пертузумаба).

При выявлении мутации G12C в гене KRAS возможно назначение соторасиба. Недавно зарегистрированные в РФ ларотректиниб и энтректиниб обладают высокой эффективностью при опухолях, несущих транслокации NTRK (табл. 8).

Диагностированная высокая мутационная нагрузка (TMB = 10 mut/Mb в ткани опухоли или 16 mut/Mb в периферической крови) является показанием для назначения иммунотерапии, если она не применялась ранее.

В РФ в клинической практике пока малодоступна таргетная терапия, направленная на относительно часто встречаемые при внутрипеченочной ХК мутации IDH1 (ивосидениб), транслокации FGFR (пемигатиниб, футибатиниб, эрдафитиниб), RET (селперкатиниб).

Пациентам с химиорефрактерным билиарным раком, в удовлетворительном общем состоянии (ECOG 0–1), при отсутствии клинически-значимых молекулярно-генетических альтераций, а также с наличием абсолютных противопоказаний к проведению ПХТ возможно назначение во II и последующих линиях терапии регорафениб. Режим дозирования указан в табл. 8.

Таблица 9. Оптимальный объем молекулярно-генетического тестирования билиарного рака в зависимости от локализации первичной опухоли

Тип альтерации	**ЛОКАЛИЗАЦИЯ ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ**		
MSI-H/dMMR	**Внутрипеченочная ХК**	**Внепеченочная ХК**	**Рак желчного пузыря**
Мутация BRAF V600E	+	+	+
Транслокация/сшивка FGFR2	+	+	–
Мутация IDH1	+	+	–
Гиперэкспрессия и/или амплификация HER2 (ERBB2)	+	+	+
Транслокация/сшивка RET	+	+	+
KRAS G12C	+	+	+

5. СОСУДИСТЫЕ И ПЕРИВАСКУЛЯРНЫЕ ОПУХОЛИ ПЕЧЕНИ

C22.3 Ангиосаркома печени

C22.4 Другие саркомы печени

Эпителиоидная гемангиоэндотелиома (ЭГ) печени относится к высокодифференцированным ангиосаркомам, в общей популяции встречается крайне редко (1 на 1000000 чел), чаще — у 30–40-летних пациентов. 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.

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».

Резекция печени — основной вариант радикального лечения ЭГ печени. Вероятность рецидива заболевания составляет около 30–40%. При нерезектабельной опухоли отмечены хорошие результаты ТП. Внепеченочные очаги и случаи разрыва капсулы опухоли являются главными противопоказаниями к трансплантации.

В ряде случаев мультифокальная ЭГ печени протекает бессимптомно и диагностируется случайно, и даже при мультиорганном поражении длительно медленно прогрессирует.

При явном прогрессировании заболевания или симптомном его течении показано начало лекарственной терапии. Наиболее целесообразно применение ИТК с антиангиогенным действием, например, пазопаниба, показывающих бóльшую эффективность в сравнении с цитостатической терапией (объективный ответ на антиангиогенных препаратах до 29%).

Потенциальную эффективность на уровне отдельных клинических случаев показали паклитаксел, гемцитабин, комбинация карбоплатина и этопозида, комбинация карбоплатина, пеметрекседа и бевацизумаба.

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 (увеличение дозы — с учетом переносимости, контроля артериального давления). Препарат может ингибировать неоангиогенез, вызывает апоптоз клеток эндотелия капилляров и зарегистрирован EMEA в 2014 г. для лечения инфантильных гемангиом.

6. СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ФОНОВОЙ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ

6.1. Противовирусная терапия хронического вирусного гепатита.

Независимо от выраженности цитолитического синдрома для улучшения выживаемости пациентам с ГЦР настоятельно рекомендуется противовирусная терапия сопутствующего хронического гепатита В (ДНК HBV > 2×10^2 МЕ/мл) аналогами нуклеот (з) идов (энтекавир или тенофовир) и хронического гепатита С ингибиторами протеазы и полимеразы вируса (глекапревир/пибрентасвир (только при компенсированной функции печени) или софосбувир/велпатасвир) одновременно с лекарственным или интервенционно-радиологическим лечением. При (ре-)активизации хронического вирусного гепатита В или С (рецидив виремии, 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 прямыми противовирусными агентами у больных с компенсированной функцией печени. Клинически значимых межлекарственных взаимодействий между прямыми противовирусными препаратами и средствами для ХТ ГЦР не описано. Неспецифическая терапия лекарственного поражения печени — препараты урсодезоксихолевой кислоты (10–15 мг/кг/сут.), S-адеметионина (800 мг/сут.).

6.2. Особенности лечения больных раком печени и билиарного тракта на фоне цирроза печени

Сопроводительная корригирующая терапия осложнений фоновой патологии (в том числе цирроза) печени и опухолевого процесса увеличивает выживаемость больных ГЦР. В условиях длительного лекарственного лечения может возрастать 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, ухудшает переносимость лекарственного лечения. Рекомендуется регулярное, не реже 1 раза в мес., тщательное мониторирование функции печени, проведение активной профилактики и своевременное лечение осложнений цирроза печени (Клинические рекомендации Минздрава РФ по лечению цирроза печени, https://www.gastro.ru/userfiles/R_liver_cirrhosis.pdf).

При декомпенсированном циррозе — класс CP B-C (> 8 баллов) — лекарственное лечение, как правило, не проводится в связи с ожидаемой 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 (CP ≥ + 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 препарата.

При стойком ухудшении функции печени (CP ≥ 9 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 (предпочтение следует отдавать карведилолу). Лигирование варикозно расширенных (3 степени) вен пищевода 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.

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 до 80–160 мг/торасемид до 20–40 мг, 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 (CP B/C > 7 баллов) проводится симптоматическая терапия осложнений цирроза и опухолевого процесса. Однако при выявлении раннего ГЦР (BCLC O/A) оправдана консультация трансплантолога.

6.3. Билиарная гипертензия

Алгоритмы лечения билиарной гипертензии представлен на рис. 9.

Тактика отведения желчи у больных с механической желтухой при ХК учитывает перспективы противоопухолевого лечения, ожидаемую продолжительность жизни пациента, локализацию и распространенность блока желчеоттока, степень нарушения функции печени и должна определяться мультидисциплинарно в условиях специализированного центра гепатобилиарной хирургии до выполнения билиарного дренирования. При определении показаний к желчеотведению необходимо соотносить риски вмешательства и предполагаемую клиническую пользу. Алгоритмы лечения механической желтухи представлены на рис. 10.

Механическая желтуха при ХК является показанием к билиарной декомпрессии, необходимость в которой становится абсолютной при наличии холангита, белково-энергетической или печеночно-почечной недостаточности, малом объеме будущего остатка печени < 50% при планировании хирургического вмешательства, портоэмболизации, а также при необходимости системного лекарственного лечения. Критический уровень общего билирубина, указывающий на необходимость дренирования желчных протоков в отсутствие вышеперечисленных показаний, точно не определен, но ориентиром порогового значения следует считать 40–50 мкмоль/л.

Перед хирургическим лечением пациентам с ХК при дистальном или проксимальном (Bismuth I, II) уровне билиарной обструкции для декомпрессии желчных протоков следует применять чрескожную чреспеченочную холангиостомию (ЧЧХС) или назобилиарное дренирование. Также возможно проведение эндоскопической папиллосфинктеротомии (ПСТ) с последующим ретроградным стентированием. При планировании других видов лечения пациентам с ХК при дистальном или проксимальном (Bismuth I, II) уровне билиарной обструкции желчная декомпрессия может быть осуществлена посредством ЧЧХС или эндоскопической установки стентов.

При планировании любых видов лечения при проксимальном уровне блока (Bismuth III, IV) предпочтение отдается антеградным методикам желчной декомпрессии — ЧЧХС по наружному или реверсивному (внутреннему) типу без низведения в 12-перстную кишку (ДПК).

7. ПРОФИЛАКТИКА

Учитывая основные факторы риска развития ГЦР и опухолей билиарного рака, к которым относятся вирусные гепатиты, цирроз печени различной этиологии, профилактические мероприятия должны быть направления на снижение заболеваемости вирусными гепатитами (вакцинация против вирусного гепатита В, лечение вирусных гепатитов) и пропаганду здорового образа жизни.

8. НАБЛЮДЕНИЕ

Целью активного наблюдения является выявление раннего местного прогрессирования, предполагающего возможность применения локальных методов лечения. До 65% рецидивов заболевания случаются в первые 2 года наблюдения и лишь 5% рецидивов диагностируются спустя 3 года. Это подтверждает целесообразность активного наблюдения: КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с в/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.

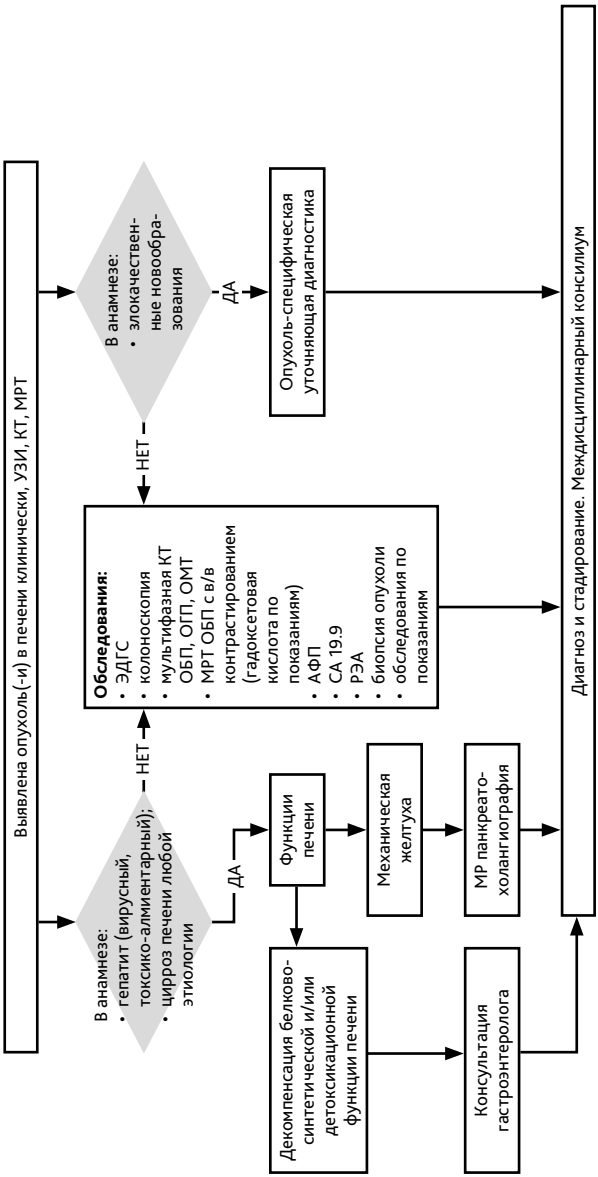
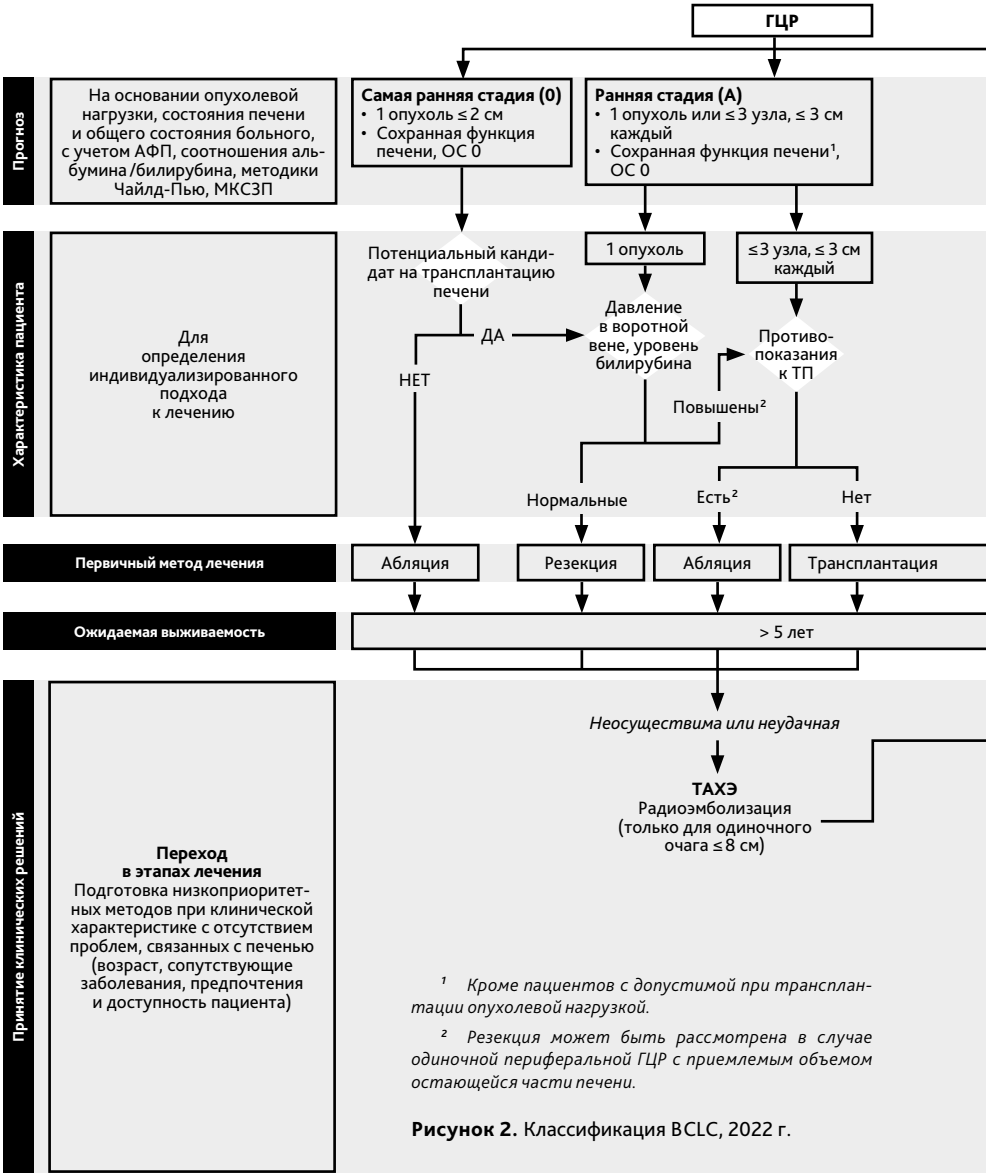


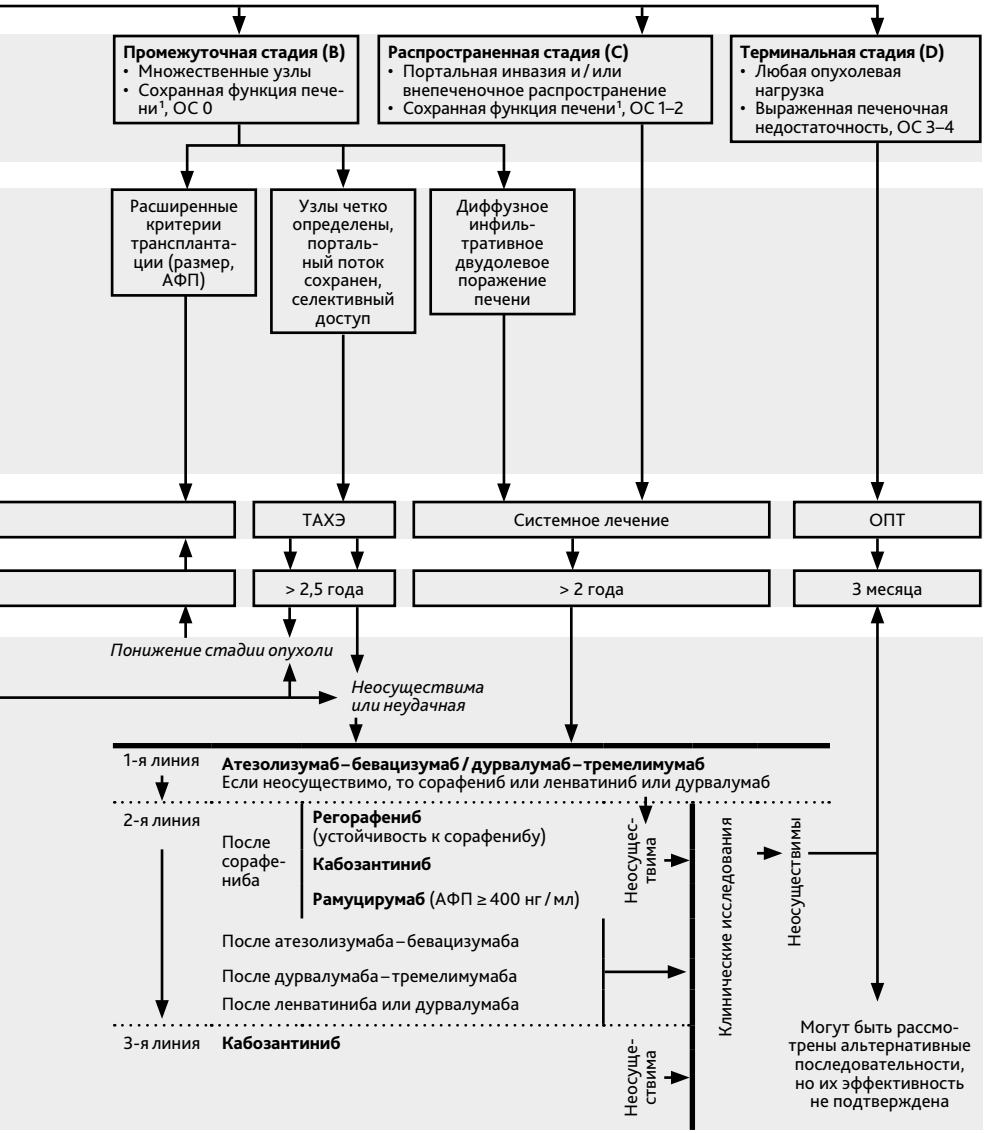
Рисунок 1. Алгоритм уточняющей диагностики при выявлении объемного образования в печени



[1] Кроме пациентов с допустимой при трансплантации опухолевой нагрузкой.

[2] Резекция может быть рассмотрена в случае одиночной периферальной ГЦР с приемлемым объемом остающейся части печени.

Рисунок 2. Классификация BCLC, 2022 г.


Промежуточная стадия (B)
• Множественные узлы
• Сохранная функция печени[1], ОС 0
Распространенная стадия (C)
• Портальная инвазия и / или внепеченочное распространение
• Сохранная функция печени[1], ОС 1–2
Терминальная стадия (D)
• Любая опухолевая нагрузка
• Выраженная печеночная недостаточность, ОС 3–4
Расширенные критерии трансплантации (размер, АФП)
Узлы четко определены, портальный поток сохранен, селективный доступ
Диффузное инфильтративное двудолевое поражение печени
ТАХЭ
Системное лечение
ОПТ
> 2,5 года
> 2 года
3 месяца
Понижение стадии опухоли
Неосуществима или неудачная
1-я линия
Атезолизумаб–бевацизумаб / дурвалумаб–тремелимумаб
Если неосуществимо, то сорафениб или ленватиниб или дурвалумаб
2-я линия
После сорафениба
Регорафениб
(устойчивость к сорафенибу)
Кабозантиниб
Рамуцирумаб (АФП ≥ 400 нг / мл)
После атезолизумаба–бевацизумаба
После дурвалумаба–тремелимумаба
После ленватиниба или дурвалумаба
3-я линия
Кабозантиниб
Неосуществима
Клинические исследования
Неосуществимы
Могут быть рассмотрены альтернативные последовательности, но их эффективность не подтверждена

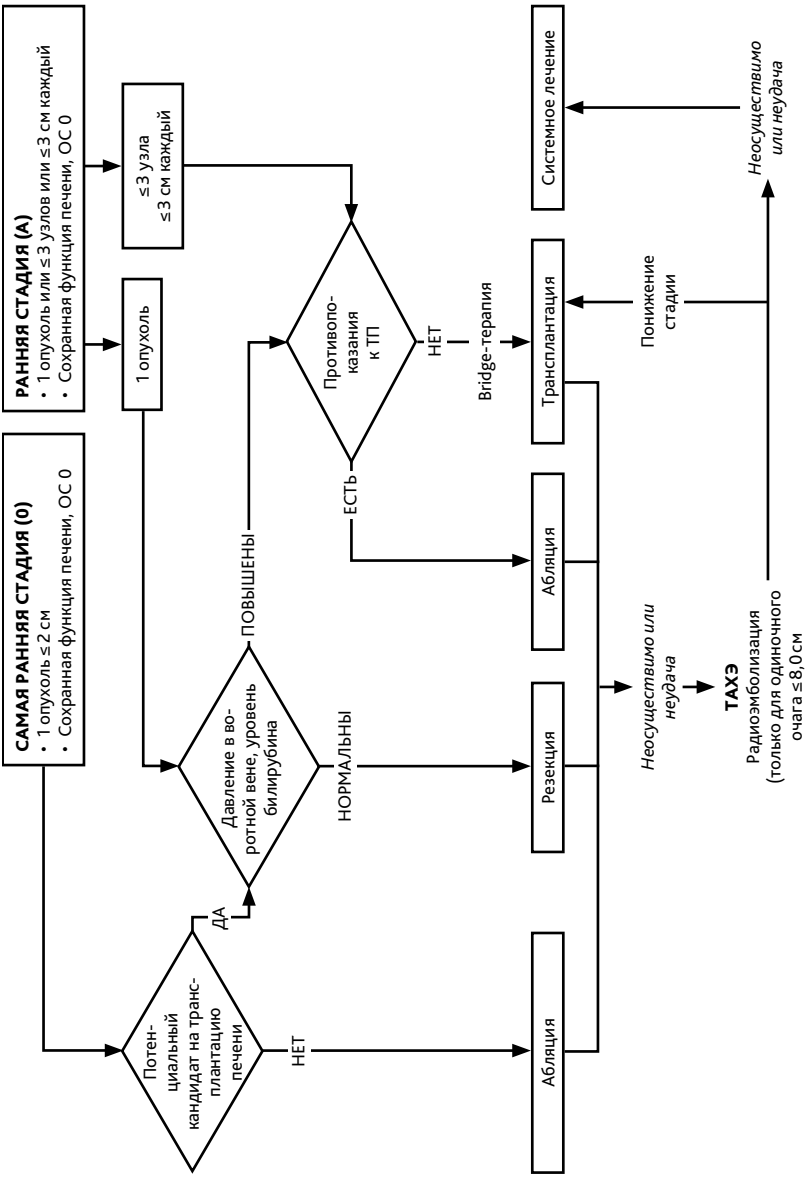


Рисунок 3. Алгоритм выбора варианта локального вида лечения ранних стадий ГЦР

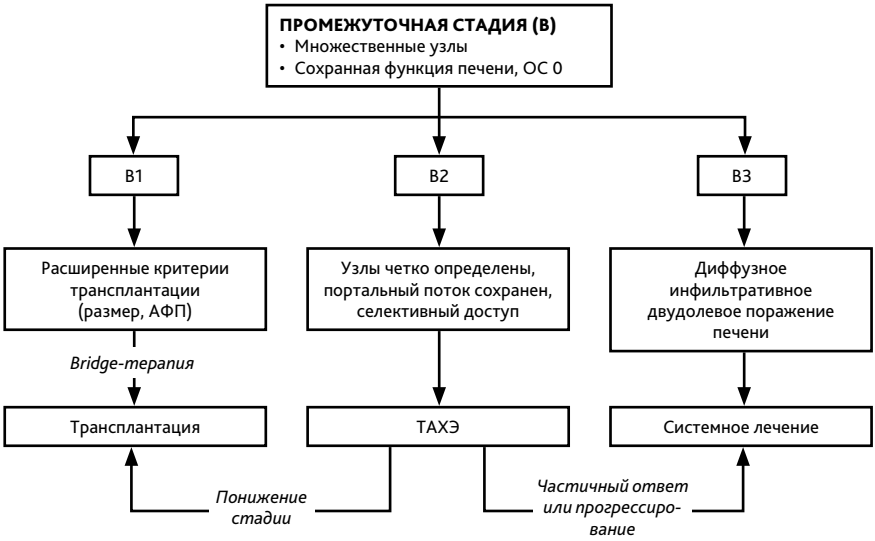
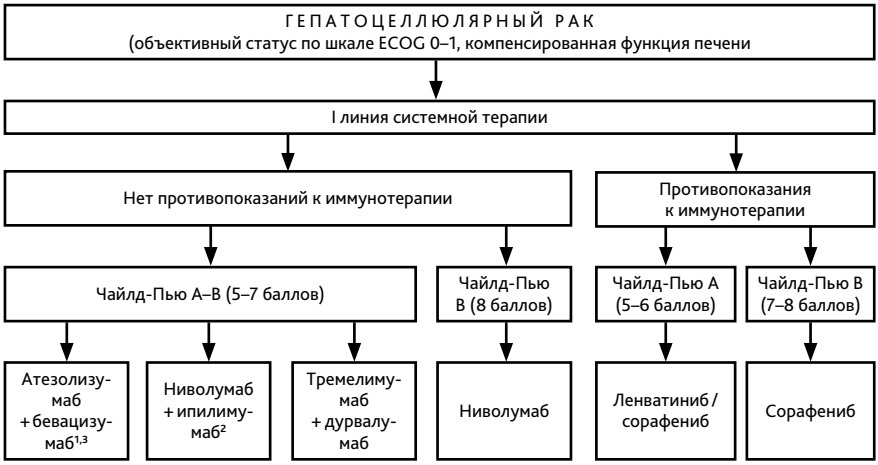
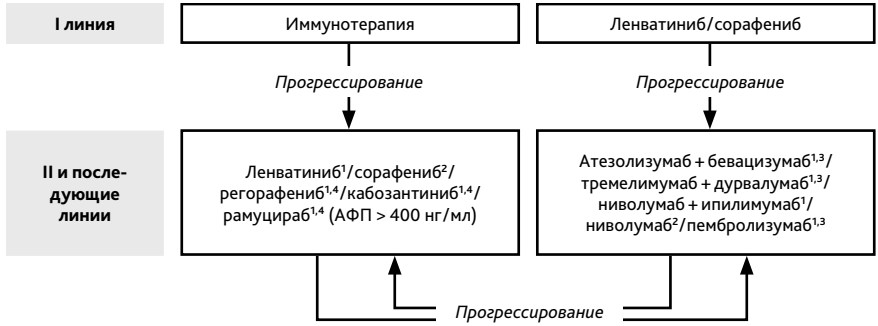


Рисунок 4. Алгоритм выбора варианта локального вида лечения при промежуточной стадии ГЦР (BCLC B)



[1] *При низком риске кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода.*
[2] *При Чайлд–Пью А (5–6 баллов).*
[3] *Возможно назначение при Чайлд–Пью В7.*

Рисунок 5. Алгоритм I линии системной лекарственной терапии ГЦР



[1] *При Чайлд–Пью А.*
[2] *При Чайлд–Пью В7–8.*
[3] *Возможно назначение при Чайлд–Пью В7 при условии коррекции уровня альбумина и адекватной терапии диуретиками.*
[4] *Эффективность доказана при использовании сорафениба в I линии системной терапии.*

Рисунок 6. Вторая и последующие линии лекарственного лечения ГЦР

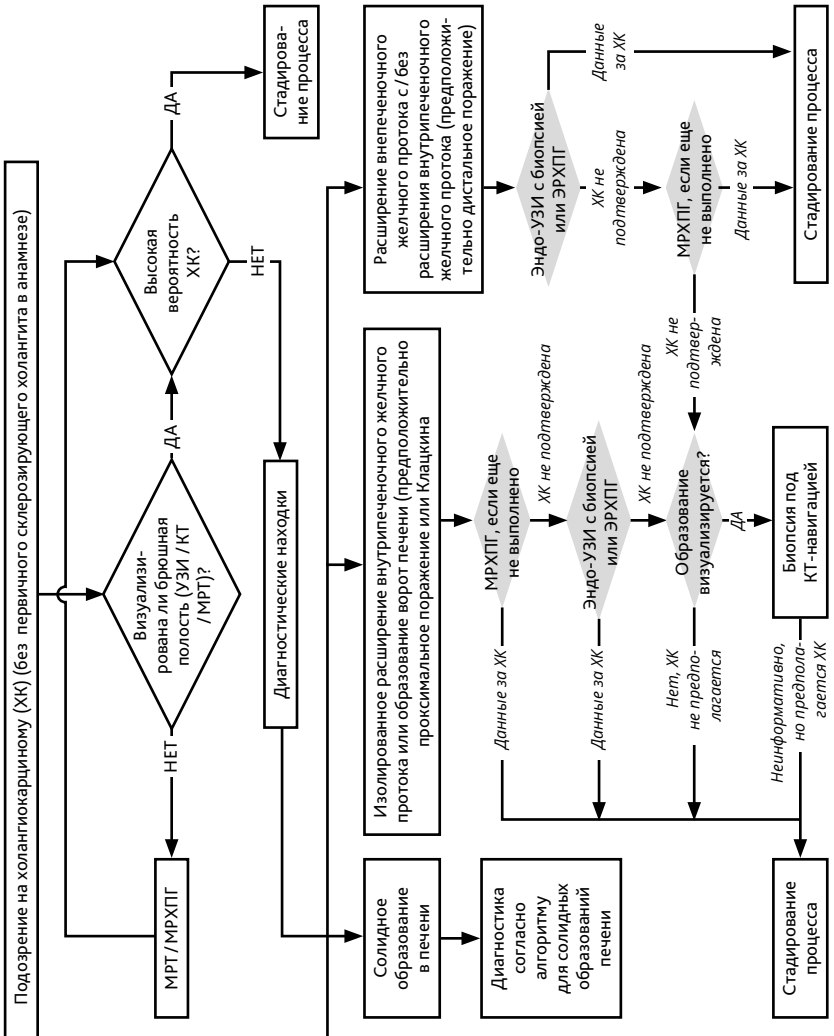
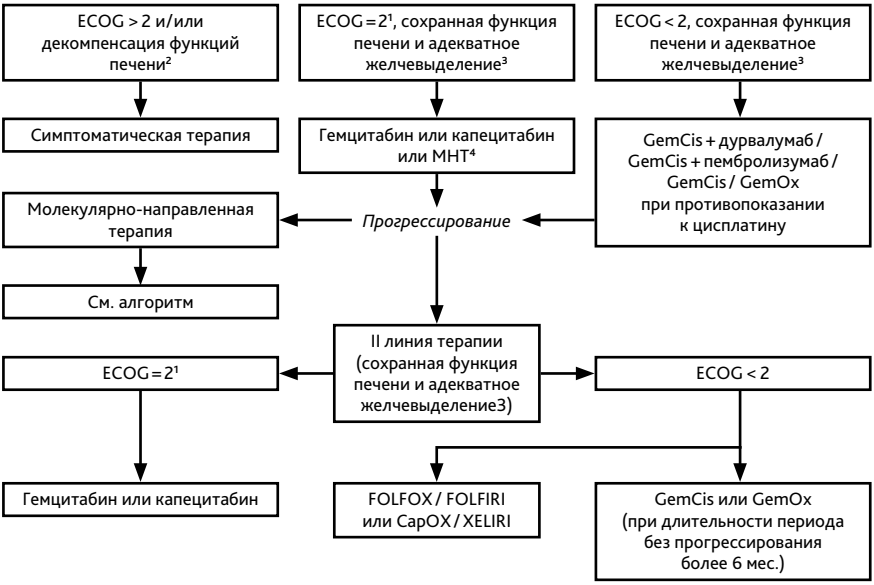


Рисунок 7. Алгоритм уточняющей диагностики при подозрении на билиарный рак



¹ *ECOG 2 за счет общего состояния пациента, распространенности опухолевого процесса кроме патологического перелома костей.*

² *Оценка белково-синтетической, детоксикационной и экскреторной функции печени, см. раздел 2.3.2 «Оценка функционального статуса печени».*

³ *См. алгоритм желчевыделения.*

⁴ *МНТ (молекулярно-направленная терапия) при выявлении соответствующей альтерации, предрасполагающей высокую вероятность быстрого противоопухолевого ответа (BRAF, HER2, FGFR2).*

Рисунок 8. Алгоритм лекарственного лечения больных распространенным/метастатическим билиарным раком

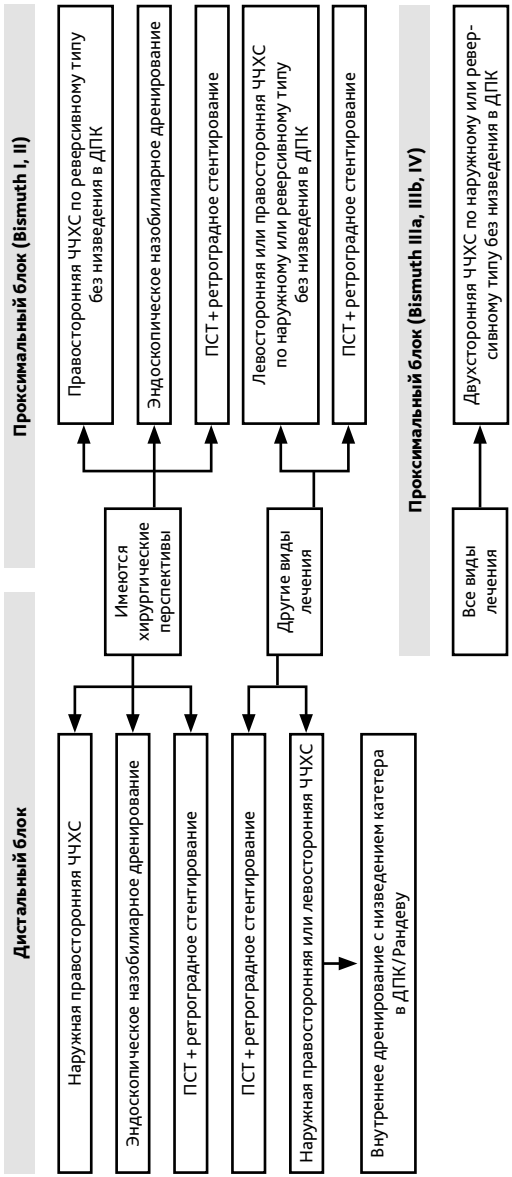


Рисунок 9. Алгоритм лечения билиарной гипертензии

Приложение 1.

LI-RADS применяется для пациентов с высоким риском развития ГЦР, имеющих:

- цирроз печени или
- хронический вирусный гепатит В или
- ГЦР в настоящее время или в анамнезе, включая кандидатов на трансплантацию печени и реципиентов.

LI-RADS не применяется для пациентов:

- без вышеперечисленных признаков;
- младше 18 лет;
- с циррозом вследствие врожденного фиброхолангиокистоза печени;
- с циррозом вследствие наследственной геморрагической телеангиэктазии, синдрома Бадда–Киари, хронического тромбоза портальной вены, сердечной недостаточности, очаговой узловой гиперплазии печени.

LI-RADS применяется для следующих мультифазных методик:

- КТ или МРТ с использованием внеклеточных контрастных препаратов или
- МРТ с использованием гепатоспецифических контрастных препаратов.

LI-RADS не применяется в следующих случаях:

- подтвержденное злокачественное новообразование или
- подтвержденное доброкачественное новообразование, не происходящее из гепатоцитов, например, гемангиома.

ГЛАВНЫЕ КРИТЕРИИ

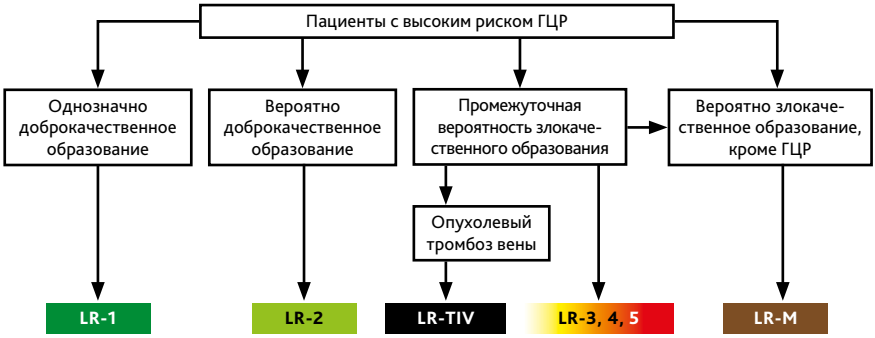
- Непериферическое контрастирование в артериальной фазе (более выраженно, чем паренхима печени)
- Неперифериче ское вымывание в портальную венозную и отсроченную (гепатоспецифическую) фазы
- Наличие капсулы в портальной или отсроченной фазе (капсула включается в измерение)
- Измерение проводится в той фазе, где границы опухоли видны наиболее четко (нежелательно проводить измерение в артериальной фазе и на ДВИ)

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ КРИТЕРИИ

Вероятно ГЦР:
- Умеренная интенсивность в Т2
- Ограничение диффузии
- Мозаичная архитектоника
- Узел в узле
- Включения жира, гемосидерина
- Геморрагические включения
- Гипоинтенсивность в переходной и гепатоспецифической фазах
- Увеличение диаметра (ниже, чем при пороговом росте)
- Наличие капсулы

Вероятно доброкачественное образование
- Стабильность размера ≥ 2 лет
- Уменьшение размера
- Выраженная гомогенная гиперинтенсивность (гипоинтенсивность) в Т2
- Не нарушена архитектоника сосудов
- Контрастное усиление соответствует пулу крови
- Изоинтенсивность в гепатоспецифической фазе

Рисунок А. LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System).
Комплексная система для стандартизации терминологии, методики проведения и описания результатов медицинской визуализации печени для диагностики ГЦР у пациентов группы высокого риска



		Гипо- или изоинтенсивность в артериальную фазу сканирования		Диффузное гетерогенное усиление в артериальную фазу (неипериферическое)		
	Размер в мм	**<20**	**≥20**	**<10**	**10–19**	**≥20**
• Усиление капсулы • Вымывание (неипериферическое) • Рост образования[1]	Нет признаков	**LR-3**	**LR-3**	**LR-3**	**LR-3**	**LR-4**
	Один признак	**LR-3**	**LR-4**	**LR-4**	**LR-4 LR-5**	**LR-5**
	≥2 признаков	**LR-4**	**LR-4**	**LR-4**	**LR-5**	**LR-5**

[1] *Пороговое значение роста: ≥50 % увеличение размеров образования за ≤6 месяцев.*

Рисунок В. Алгоритм рентгенологической диагностики образований печени при подозрении на ГЦР по шкале LI-RADS

DOI: https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.1-18

Цитирование: Кудашкин Н.Е., Гладков О.А., Загайнов В.Е. и соавт. Рак поджелудочной железы. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 1.1. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):464–479.

РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В данном разделе указаны критерии оценки клинической значимости применения дорогостоящей противоопухолевой лекарственной терапии в соответствии со шкалой, разработанной экспертной группой (см. стр. 7). В тексте они обозначены, как магнитуда клинической значимости (МКЗ).

Коллектив авторов: Кудашкин Н.Е., Гладков О.А., Загайнов В.Е., Кучин Д.М., Лядов В.К., Подлужный Д.В., Покатаев И.А., Трякин А.А., Федянин М.Ю., Черных М.В.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, карцинома, CA19-9, химиотерапия, классификация резектабельности

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Стадирование осуществляется на основании TNM классификации рака поджелудочной железы (РПЖ) (8-е издание, 2017 г., табл. 1).

Первичная опухоль (T):

TX — недостаточно данных для оценки первичной опухоли;
Tis — карцинома *in situ* (данная категория включает панкреатическую интраэпителиальную неоплазию высокой степени (ПанИН — 3), внутрипротоковую папиллярную муцинозную опухоль с тяжелой дисплазией, внутрипротоковую тубулопапиллярную опухоль с тяжелой дисплазией, муцинозную кистозную опухоль с тяжелой дисплазией);
T1 — опухоль ограничена поджелудочной железой до 2 см в наибольшем измерении (дополнительно введены группы T1a, T1b, T1c — для уточнения прогноза образований с размером инвазивного компонента до 0,5 см, 0,5–1 см и 1–2 см соответственно);
T2 — опухоль размером 2–4 см в наибольшем измерении;
T3 — опухоль размером более 4 см в наибольшем измерении;
T4 — опухоль вовлекает чревный ствол, верхнюю брыжеечную или общую печеночную артерию, вне зависимости от размера.

Регионарные лимфатические узлы (N)

NX — недостаточно данных для оценки регионарных лимфоузлов;
N0 — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфоузлов;

N1 — наличие метастазов в 1–3 регионарных лимфоузлах;

N2 — наличие метастазов в 4 или более регионарных лимфоузлах.

Адекватное послеоперационное стадирование предполагает морфологическое изучение не менее 12 лимфатических узлов.

К регионарным лимфоузлам для опухоли головки поджелудочной железы относятся лимфоузлы вдоль общего желчного протока, общей печеночной артерии, воротной вены, задней и передней панкреатодуоденальных аркад, вдоль верхней брыжеечной вены и правой латеральной стенки верхней брыжеечной артерии. К регионарным лимфоузлам для опухоли тела и хвоста поджелудочной железы относятся лимфоузлы вдоль общей печеночной артерии, чревного ствола, селезеночной артерии, ворот селезенки, а также забрюшинные и латеральные аортальные лимфоузлы.

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 экспло-

ративной 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 CA19-9 в сыворотке крови (необходимо помнить, что уровень CA19-9 может быть повышен на фоне желтухи, холангита или иного воспалительного процесса в панкреатобилиарной области, в связи с чем определение базового уровня CA19-9 должно проводиться после билиарной декомпрессии, нормализации уровня билирубина и купирования воспалительных явлений);
- КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза; исследование брюшной полости должно проводиться строго с в/в болюсным контрастированием по разработанному для оценки поджелудочной железы протоколу: без перорального контрастирования йодсодержащими препаратами, толщина среза < 3 мм (предпочтительно < 1 мм), с обязательной оценкой «панкреатической»(40–50 сек после начала введения контраста) и портальной (65–70 сек) фаз контрастирования, с использованием высокой концентрации (> 300 мг йода на литр) и скорости его введения 3–5 мл/сек.;
- УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза, шейно-надключичной области является допустимым при нецелесообразности КТ (например, у пациентов с диссеминацией опухоли) или невозможности КТ;
- рентгенография органов грудной клетки является альтернативой при нецелесообразности КТ (например, у пациентов с диссеминацией опухоли) или невозможности КТ;
- ЭГДС;
- ЭКГ.

При наличии показаний дополнительно рекомендованы следующие методы обследования:

- ЭндоУЗИ преимущественно для верификации опухоли, в т. ч. биопсии подозрительных аортокавальных лимфоузлов, наличие метастазов в которых является противопоказанием для радикальной операции, а также для дополнительной оценки резектабельности.

- МРТ брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием для определения степени распространенности, резектабельности или оценки эффективности консервативного лечения у пациентов с аллергией на йод-содержащие контрастные препараты, а также при сомнительных результатах КТ в отношении первичной опухоли либо очагов в печени.
- ПЭТ-КТ у пациентов имеющих признаки высокого риска метастатического заболевания (уровень CA19-9 более 500 Ед/мл, метастатическое поражение регионарных лимфоузлов, выраженный болевой синдром, значительная потеря массы тела (более 20 кг. за 3 мес.), большой размер первичной опухоли (более 5 см.).). 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 у пациентов имеющих признаки высокого риска метастатического заболевания (см. выше), 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, а также мутаций в гене KRAS с указанием локализации мутации в гене. При отсутствии мутаций в KRAS, опционально дополнительное молекулярное и иммуногистохимическое тестирование на альтерации BRAF, мутации EGFR, транслокацию ALK, NTRK, ROS1, слияние гена (fusion) NRG1, гиперэкспрессию/амплификацию HER2/neu.

3. ЛЕЧЕНИЕ

3.1. Лечение неметастатического рака поджелудочной железы (любая T, любая N, M0)

Решение о тактике лечения неметастатического РПЖ основано на оценке резектабельности первичной опухоли и должно приниматься мультидисплинарной командой, вклю-

чающей химиотерапевта, радиолога, рентгенолога и хирурга, обладающего достаточным опытом хирургического лечения больных с опухолями билио-панкреатодуоденальной области. В табл. 2 приведена классификация, которая позволяет судить о резектабельности по данным КТ, выполненном до начала лечения.

Таблица 2. Оценка резектабельности неметастатического рака поджелудочной железы (критерии NCCN)

Статус резектабельности	Артерия	Вена
Резектабельный	Нет контакта с артерией [чревный ствол (ЧС), верхняя брыжеечная артерия (ВБА) или общая печеночная артерия (ОПА)]	Отсутствие контакта опухоли с верхней брыжеечной (ВБВ) или воротной веной (ВВ) или контакт ≤ 180° без нарушения контура вены.
Пограничноо резектабельный	Головка поджелудочной железы/крючковидный отросток: • контакт солидной опухоли с ОПА без распространения на ЧС или бифуркацию ОПА, обеспечивающие безопасную и полную резекцию и реконструкцию; • контакт солидной опухоли с ВБА ≤ 180°; • контакт солидной опухоли с атипично расположенными сосудами (например, добавочная правая печеночная артерия, варианты отхождения правой или общей печеночной артерии); при этом наличие и степень контакта с опухолью следует отметить, если он присутствует, так как это может повлиять на план операции. Тело/хвост поджелудочной железы: • контакт солидной опухоли с ЧС ≤ 180°	Контакт солидной опухоли с ВБВ или ВВ > 180°, контакт ≤ 180° с неровностью контура вены или тромбозом вены, но с подходящими сосудами проксимальнее и дистальнее места вовлечения, позволяющими выполнить безопасную и полную резекцию и реконструкцию вены. • Контакт солидной опухоли с нижней полой веной (НПВ)
Местнораспространенный	Головка поджелудочной железы/крючковидный отросток: • контакт солидной опухоли > 180° с ВБА или ЧС Тело/хвост поджелудочной железы: • контакт солидной опухоли > 180° с ВБА или ЧС; • контакт солидной опухоли с ЧС и вовлечение аорты	Отсутствие перспектив реконструкции ВБВ/ВВ из-за вовлечения опухоли или окклюзии (из-за опухоли или тромба)

При резектабельном РПЖ рекомендуется на первом этапе проведение хирургического лечения. При пограничноо резектабельном раке необходимо проведение предоперационной ХТ с последующей оценкой результатов. При отсутствии отрицательной динамики рекомендуется выполнение операции. Начало лечения с химиотерапии также целесообразно при клинических ситуациях, подходящих под рентгенологические критерии резектабельного процесса, но имеющих признаки высокого риска метастатического заболевания (см. раздел «Диагностика»).

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 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 nab-паклитаксела (табл. 4). При наличии у пациентов мутаций в генах BRCA или PALB2, оптимальным является применение комбинации (m)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 составляет 12–18 недель. В случае сохранения нерезектабельного процесса и отсутствия нарастания эффекта после окончания 16–18 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 или самостоятельная лучевая терапия

Роль ЛТ в рамках индукционной терапии РПЖ окончательно не определена.

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 неоадъювантное лечение, операция целесообразна только при отсутствии инструментальных признаков прогрессирования, а также стабильном уровне CA19-9, измеренным в отсутствии желтухи и холангита.

При погранично резектабельных опухолях головки поджелудочной железы сохранение инфильтрации вокруг артериальных сосудов не является абсолютным противопоказанием к лапаротомии. Рентгенологические методы визуализации, будучи относительно точными для определения резектабельности до начала лечения, становятся ненадежными после неоадъювантной терапии, и это должно быть принято во внимание при принятии решения о возможности и необходимости хирургической ревизии.

Стандартным доступом при всех операциях на поджелудочной железе является срединная лапаротомия. При опухолях головки поджелудочной железы следует выполнять (гастро) панкреатодуоденальную 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.

При функционально неоперабельном раке поджелудочной железы (на фоне тяжелой сопутствующей патологии) рекомендуется проведение паллиативного противоопухолевого лекарственного лечения (таблица 4) либо симптоматической терапии.

3.1.4. Адъювантная терапия

В случае предоперационной ХТ длительностью 6 мес. с последующим хирургическим лечением после операции рекомендовано динамическое наблюдение без адъювантной терапии. Если длительность предоперационной ХТ была меньше 6 мес., рекомендовано применение адъювантной ХТ так, чтобы общая продолжительность ХТ составила 6 мес.

В этом случае рекомендуется проводить адъювантный этап ХТ с использованием тех же цитотоксических препаратов, которые были использованы перед операцией. Однако, с учетом более высокого риска непереносимой токсичности после операции по сравнению с предоперационным этапом, следует адаптировать дозы препаратов из предоперационного режима в соответствии с состоянием пациента после операции.

В случае выполнения хирургического лечения без предоперационной ХТ проведение адъювантной ХТ рекомендовано всем пациентам вне зависимости от стадии и радикальности операции.

Лечение должно быть начато в течение 3 мес. после операции (оптимально начинать ХТ в промежутке между 4 и 8 неделями после операции). Если состояние пациента после операции не позволяет начать ХТ в течение 3 мес., более позднее начало адъювантной терапии все же целесообразно, хотя и менее эффективно. Перед началом ХТ целесообразно

выполнить полноценное обследование (см. раздел «Диагностика»), чтобы убедиться в отсутствии прогрессирования заболевания. Рекомендуемые режимы адъювантной ХТ представлены в табл. 3.

Таблица 3. Режимы адъювантной химиотерапии при раке поджелудочной железы

Показания	Режим химиотерапии
Оптимальный объем химиотерапии	mFOLFIRINOX[1,3]: оксалиплатин 85 мг/м² в/в 120 мин., иринотекан 150 мг/м² в/в 90 мин., кальция фолинат 400 мг/м² в/в 120 мин., 5-фторурацил 2400 мг/м² в/в инфузия в течение 46 часов, каждые 2 нед., всего 12 циклов
Минимальный объем химиотерапии[2,3]	GEMCAP: гемцитабин 1000 мг/м² в/в капельно 30 мин. в 1, 8 и 15-й дни + капецитабин 1660 мг/м² внутрь ежедневно с 1-го по 21-й день каждые 4 нед., всего 6 циклов или Гемцитабин 1000 мг/м² в/в капельно 30 мин. еженедельно 7 нед., далее 1000 мг/м² в 1, 8 и 15-й дни каждые 4 нед., всего 6 циклов или Капецитабин 2000–2500 мг/м²/сут. внутрь с 1-го по 14-й день каждые 3 нед., всего 8 циклов или 5-фторурацил 425 мг/м² в/в струйно + кальция фолинат 20 мг/м² в/в струйно с 1-го по 5-й дни каждые 4 нед., всего 6 циклов

[1] *mFOLFIRINOX рекомендуется только пациентам с ECOG 0–1, без серьезных осложнений хирургического лечения, сопутствующих заболеваний при уровне общего билирубина < 1,5 ВГН.*

[2] *У пациентов, которым невозможно проведение адъювантной ХТ mFOLFIRINOX, предпочтительным режимом является GEMCAP.*

[3] *При положительных краях резекции (R1) режимы ХТ остаются теми же, однако польза режима GEMCAP при R1-статусе сомнительна.*

3.2. Лечение метастатического рака поджелудочной железы (любая T, 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.

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
mFOLFIRINOX (оксалиплатин 85 мг/м² в/в 120 мин., иринотекан 180 мг/м² в/в 90 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, каждые 2 нед.)	• Состояние по шкале ECOG 0–1 балл • Общий билирубин < 1,5 ВГН • Отсутствие серьезных осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний • Возможность осуществления центрального венозного доступа • Возможность проведения двухсуточной инфузии 5-фторурацила с помощью инфузомата/инфузионной помпы • Возможность госпитализации в профильное учреждение при возникновении жизнеугрожающих осложнений
Nab-паклитаксел 125 мг/м² в/в капельно 30 мин. + гемцитабин 1000 мг/м² в/в капельно 30 мин. в 1, 8, 15-й дни каждые 4 нед. (у ослабленных пациентов или при наличии серьезных сопутствующих заболеваний допустима редукция доз препаратов до 100–75 мг/м² и 750–600 мг/м² для nab-паклитаксела и гемцитабина соответственно и/или использование режима в 1-й, 8-й дни каждые 3 нед. или в 1-й, 15-й дни каждые 4 нед.) (МКЗ I-D)	• 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
NALIRIFOX (иринотекан пегилированный липосомальный 50 мг/м² в/в в течение 90 мин, далее оксалиплатин 60 мг/м² в/в в течение 120 мин, далее лейковорин 400 мг/м² в/в в течение 30 мин, затем 5-ФУ 2400 мг/м² в течение 46 часов, каждые 2 нед.) (МКЗ I-D)	• 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
Гемцитабин 1000 мг/м² 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 AUC4–5 в/в в 1-й день или • оксалиплатин 100–130 мг/м² в/в в 1-й день	• Наличие герминальной или соматической мутации BRCA или PALB2 • Состояние по шкале ECOG 0–2 балла • Общий билирубин < 1,5 ВГН • Отсутствие серьезных осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний
Гемцитабин 1000 мг/м² в/в 1, 8, 15-й дни каждые 4 нед.	• Состояние по шкале ECOG 2 балла • Общий билирубин < 3 ВГН • Противопоказания к вышеперечисленным режимам

Режим химиотерапии (лечение до прогрессирования/неприемлемой токсичности)	Критерии выбора режима химиотерапии
Капецитабин 2000 мг/м² внутрь в 1–14-й дни 21-дневного курса	• Состояние по шкале ECOG 2 балла • Общий билирубин < 3 ВГН • Противопоказания к вышеперечисленным режимам, включая монотерапию гемцитабином
Олапариб 300 мг 2 раза в сутки внутрь ежедневно (МКЗ II-A)	• Состояние по шкале ECOG 0–2 балла • Общий билирубин < 1,5 ВГН • Наличие герминальной мутации BRCA или PALB2 • Отсутствие прогрессирования после не менее 16 недель терапии с включением производных платины

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, NALIRIFOX или гемцитабин + nab-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 nab-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).

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).

Наиболее часто используемая модификация FOLFIRINOX, так называемый режим mFOLFIRINOX, представлен в таблице 3.

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 nab-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 или PALB2 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. Допустим более поздний переход на поддерживающую терапию олапарибом, в том числе при сохранении эффекта или стабилизации на фоне поддерживающей химиотерапии фторпиримидинами или FOLFIRI.

Во всех случаях, не соответствующих критериям выбора многокомпонентных режимов ХТ (табл. 4), рекомендуется монохимиотерапия гемцитабином или фторпиримидинами. 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.

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/м² в/в капельно 30 мин. + гемцитабин 750–1000 мг/м² в/в капельно 30 мин. в 1, 8, 15-й дни каждые 4 нед. (у ослабленных пациентов или при наличии серьезных сопутствующих заболеваний допустима редукция доз препаратов до 100–75 мг/м² и 750–600 мг/м² для nab-паклитаксела и гемцитабина соответственно и/или использование режима в 1-й, 8-й дни каждые 3 нед. или в 1-й, 15-й дни каждые 4 нед.) (МКЗ III-C)	• 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

Режим химиотерапии (лечение до прогрессирования/неприемлемой токсичности)	Критерии выбора режима химиотерапии
Гемцитабин 750–1000 мг/м² 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 AUC4–5 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/м² в/в в 1, 8, 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/м² в/в 120 мин., иринотекан 120–180 мг/м² в/в 90 мин., кальция фолинат 400 мг/м² в/в 120 мин., 5-фторурацил 2000–2400 мг/м² 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
Nal-IRI/5-FU/LV (иринотекан пегилированный липосомальный 70 мг/м² в/в 90 мин. в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м² в/в 30 мин. в 1-й день, 5-фторурацил 2400 мг/м² в/в инфузия в течение 46 часов, интервал между циклами 2 нед.) (МКЗ I-D) 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.)	• Ранее использовался гемцитабин • Состояние по шкале ECOG 0–1 балл • Общий билирубин < 1,5 ВГН • Отсутствие серьезных осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний

Режим химиотерапии (лечение до прогрессирования/неприемлемой токсичности)	Критерии выбора режима химиотерапии
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, 8, 15, 22-й дни, 5-фторурацил 2000 мг/м² в/в инфузия в течение 24 часов в 1, 8, 15, 22-й дни, интервал между циклами 6 нед.	
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
Пембролизумаб 200 мг в/в 30 мин. 1 раз в 3 нед. или 400 мг в/в каждые 6 недель; **Ниволумаб**[1] 240 мг или 3 мг/кг в/в 30 минут каждые 2 недели или 480 мг в/в каждые 4 недели; **Ниволумаб**[1] 3 мг/кг в/в 30 минут каждые 3 недели и ипилимумаб 1 мг/кг в/в 30 минут 1 раз в 3 недели (4 введения, в дальнейшем продолжается монотерапия ниволумабом в дозе 240 мг или 3 мг/кг в/в 1 раз в 2 недели или 480 мг в/в капельно 1 раз в 4 недели); **Ниволумаб**[1] 3 мг/кг в/в 30 минут каждые 2 недели и ипилимумаб 1 мг/кг в/в 30 минут 1 раз в 6 недель до прогрессирования или непереносимой токсичности (МКЗ III-C)	• MSI-H или dMMR • Ранее использовался гемцитабин • Состояние по шкале ECOG 0–2 балла
Афатиниб[1] 40 мг внутрь ежедневно (МКЗ III-C)	• Отсутствие мутации KRAS • NRG1 fusion • Ранее использовался гемцитабин • Состояние по шкале ECOG 0–2 балла
Ларотректиниб[1] 100 мг 2 раза в день внутрь ежедневно; **Энтректиниб**[1] 600 мг 1 раз в день внутрь ежедневно (МКЗ III-A)	• Отсутствие мутации KRAS • Транслокация гена NTRK • Ранее использовался гемцитабин • Состояние по шкале ECOG 0–2 балла

Режим химиотерапии (лечение до прогрессирования/неприемлемой токсичности)	Критерии выбора режима химиотерапии
Трастузумаб[1] 6 мг/кг в/в (нагрузочная доза 8 мг/кг) каждые 21 день и пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в/в (первая доза 60 мин) 1 раз в 3 нед. каждые 21 день (МКЗ III-C); **Трастузумаб дерукстекан**[1] 5,4 мг/кг в/в каждые 3 недели (МКЗ III-C)	• Отсутствие мутации KRAS • Гиперэкспрессия или амплификация HER2/neu • Ранее использовался гемцитабин • Состояние по шкале ECOG 0–2 балла
Дабрафениб[1] 150 мг 2 раза в сутки внутрь ежедневно + траметиниб 2 мг 1 раз в день внутрь ежедневно; **Вемурафениб**[1] 960 мг внутрь 2 раза в день ежедневно + кобиметиниб 60 мг в день 3 недели приема 1 неделя перерыв. (МКЗ III-C)	• Отсутствие мутации KRAS • Мутация BRAF V600 • Ранее использовался гемцитабин • Состояние по шкале ECOG 0–2 балла
Кризотиниб[1] по 250 мг 2 раза в сутки внутрь ежедневно; **Церитиниб**[1] 450 мг в сутки внутрь ежедневно; **Лорлатиниб**[1] 100 мг 1 раз в сутки внутрь ежедневно.	• Отсутствие мутации KRAS • Транслокация ALK или ROS1 • Ранее использовался гемцитабин • Состояние по шкале ECOG 0–2 балла
Алектиниб[1] 600 мг 2 раза в сутки внутрь ежедневно.	• Отсутствие мутации KRAS • Транслокация ALK • Ранее использовался гемцитабин • Состояние по шкале ECOG 0–2 балла
Гефитиниб[1] по 250 мг внутрь ежедневно **Эрлотиниб**[1] по 150 мг внутрь ежедневно **Афатиниб**[1] 40 мг внутрь ежедневно **Осимертиниб**[1] 80 мг внутрь ежедневно	• Отсутствие мутации KRAS • Мутация EGFR • Ранее использовался гемцитабин • Состояние по шкале ECOG 0–2 балла

[1] *Данный режим отсутствует в рекомендациях Минздрава.*

XT 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 XT позволяет рассчитывать на улучшение общего состояния. Пациентам в тяжелом общем состоянии рекомендуется только симптоматическое лечение. В случае кахексии возможно назначение мегестрола ацетата в дозе 320–480 мг внутрь 1 раз в сутки. Данных, поддерживающих применение XT III линии, не существует. Решение о применении химиотерапии III линии принимается индивидуально.

В случае выявления редких молекулярных нарушений, например, мутации BRAF, EGFR, транслокации ALK, NTRK, ROS1, возможно применение персонализированной терапии во второй и более линии лечения, направленной на ингибирование данных сигнальных путей. Применение анти-HER/neu моноклональных антител возможно при гиперэкспрессии или амплификации HER2/neu при отсутствии мутаций в гене KRAS.

4. ПРОФИЛАКТИКА

Специфической профилактики рака поджелудочной железы в настоящее время не разработано.

5. ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Оптимальными являются визиты пациента каждые 12 недель в течение первых двух лет после завершения курса терапии, 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 РЭА, CA19-9 в случае их повышенных уровней до лечения, а также общий и биохимический анализы крови для оценки функции печени и почек.

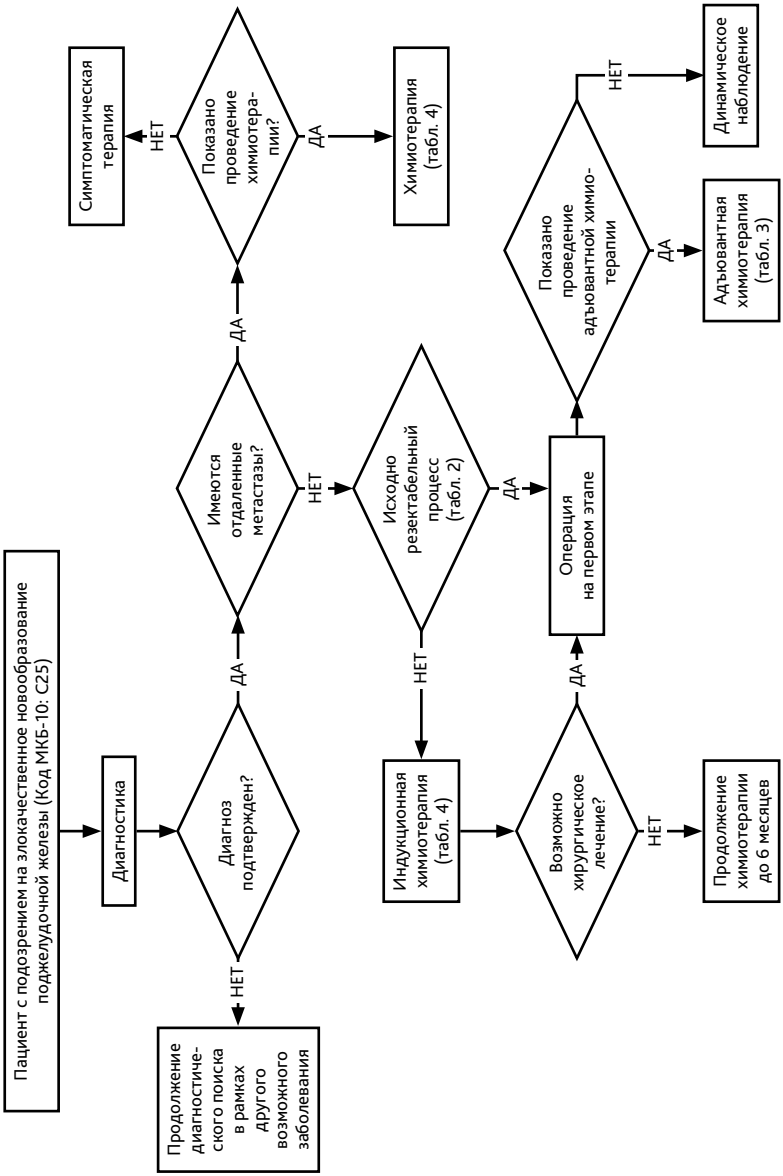


Рисунок 1. Рекомендуемый алгоритм диагностики и лечения опухолей поджелудочной железы

DOI: https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.1-19

Цитирование: Никулин М.П., Архири П.П., Носов Д.А. и соавт. Гастроинтестинальные стромальные опухоли. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 1.1. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):480–491.

ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ

В данном разделе указаны критерии оценки клинической значимости применения дорогостоящей противоопухолевой лекарственной терапии в соответствии со шкалой, разработанной экспертной группой (см. стр. 7). В тексте они обозначены, как магнитуда клинической значимости (МКЗ).

Коллектив авторов: Никулин М.П., Архири П.П., Носов Д.А., Стилиди И.С., Филоненко Д.А.

Ключевые слова: ГИСО, гастроинтестинальные стромальные опухоли, стромальные опухоли ЖКТ, иматиниб, сунитиниб, регорафениб, KIT, PDGFRA, WT, SDH, SDHB

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) — редкие мезенхимальные новообразования с частотой встречаемости 10–15 случаев на 1 млн. населения. Наиболее часто опухоли локализуются в желудке (60%) и тонкой кишке (30%), а также в 12-перстной 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

1.1. Стадирование ГИСО по системе TNM (8 редакция, 2017 г.)

Стадирование ГИСО с 2017 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 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 оценены[1]
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 мм^2) при большом увеличении микроскопа, используя объектив × 40.

В связи с более благоприятным прогнозом при локализации опухоли в желудке все ГИСО разделены на две группы: желудочные и внежелудочные опухоли, а распределение по стадиям проводится отдельно для стромальных опухолей желудка и остальных локализаций. Группировка по стадиям представлена в табл. 1 и 2.

Таблица 1. Группировка по стадиям гастроинтестинальных стромальных опухолей желудка и сальника

Стадия	T	N	M	Митотический индекс
Стадия IA	T1, T2	N0	M0	Низкий
Стадия IB	T3	N0	M0	Низкий
Стадия II	T1, T2	N0	M0	Высокий
	T4	N0	M0	Низкий
Стадия IIIA	T3	N0	M0	Высокий
Стадия IIIB	T4	N0	M0	Высокий
Стадия IV	Любая T	N1	M0	Любой
	Любая T	Любая N	M1	Любой

[1] *При ГИСО метастазы в регионарных лимфоузлах встречаются редко, поэтому случаи, когда статус лимфоузлов не может быть оценен клинически и морфологически, рассматривают как N0 вместо Nx или pNx.*

Таблица 2. Распределение по стадиям гастроинтестинальных стромальных опухолей внежелудочной локализации

Стадия	T	N	M	Митотический индекс
Стадия I	T1, T2	N0	M0	Низкий
Стадия II	T3	N0	M0	Низкий
Стадия IIIA	T1	N0	M0	Высокий
	T4	N0	M0	Низкий
Стадия IIIB	T2, T3, T4	N0	M0	Высокий
Стадия IV	Любая T	N1	M0	Любой
	Любая T	Любая N	M1	Любой

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, 13 и 17), 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. Риск прогрессирования болезни после хирургического лечения у пациентов с резектабельными ГИСО (Miettinen и Lasota, 2006), AFIP

	Параметры опухоли		Риск прогрессирования болезни			
Группа	Размер опухоли	Митотический индекс (количество митозов в 50 ПЗ[1])	Опухоли желудка	Опухоли тонкой кишки	Опухоли 12-перстной кишки	Опухоли прямой кишки
1	≤ 2 см	≤ 5	0%, нет риска	0%, нет риска	0%, нет риска	0%, нет риска
2	> 2 ≤ 5	≤ 5	1,9%, очень низкий риск	4,3%, низкий риск	8,3%, низкий риск	8,5%, низкий риск

	Параметры опухоли		Риск прогрессирования болезни			
Группа	Размер опухоли	Митотический индекс (количество митозов в 50 ПЗ[1])	Опухоли желудка	Опухоли тонкой кишки	Опухоли 12-перстной кишки	Опухоли прямой кишки
3a	> 5 ≤ 10	≤ 5	3,6%, низкий риск	24%, промежуточный риск	34%, высокий риск	57%, высокий риск
3b	> 10 см	≤ 5	12%, промежуточный риск	52%, высокий риск		
4	≤ 2 см	> 5	0%, нет риска	50%, высокий риск	Риск неизвестен[2]	54%, высокий риск
5	> 2 ≤ 5	> 5	16%, промежуточный риск	73%, высокий риск	50%, высокий риск	52%, высокий риск
6a	> 5 ≤ 10	> 5	55%, высокий риск	85%, высокий риск	86%, высокий риск	71%, высокий риск
6b	> 10 см	> 5	86%, высокий риск	90%, высокий риск		

[1] *Поле зрения.*

[2] *Риск неизвестен, так как пациенты с ГИСО 12-типерстной кишки не были включены в исследование. Тем не менее опухоли тонкой кишки характеризуются неблагоприятным прогнозом.*

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. Возможно динамическое наблюдение при опухолях желудка размерами ≤ 2 см при условии адекватной визуализации при эндоскопическом исследовании и отсутствии эндоскопических критериев высокого риска метастазирования. При динамическом наблюдении в отсутствие роста возможно дальнейшее наблюдение, первый контроль — через 3 месяца, при отсутствии увеличения — следующий контроль возможно выполнить через 6 месяцев, далее — 1 раз в год. При выявлении увеличения опухоли в размерах в процессе динамического наблюдения показано хирургическое лечение. В случае выявления эндо-

скопических критериев высокого риска, определяемых при выполнении ЭГДС с эндо УЗИ (неровные границы, кистозные полости, изъязвление, эхогенные полости, гетерогенность структуры), при размерах опухоли желудка ≤ 2 см, рекомендовано хирургическое лечение.

При локализации опухоли в 12-перстной, тонкой, толстой или прямой кишке любого размера стандартным подходом является хирургическое лечение (возможно применение лапароскопического доступа), поскольку риск прогрессирования у этих пациентов значительно выше, чем при опухолях желудка.

3.1.2. При размерах опухоли > 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 выполнение ре-резекции перед проведением адьювантной 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, 12-перстной 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 хорошей переносимости иматиниба у пациентов высокого риска рекомендуется рассмотреть возможность продления адъювантной терапии до 6 лет, что позволяет увеличить безрецидивную выживаемость, однако следует отметить, что данные по общей выживаемости в настоящее время неполные (исследование IMAGIST, ESMO 2024).

При назначении адъювантной терапии или лечении неоперабельных и метастатических опухолей целесообразно проводить молекулярно-генетическое исследование для исключения ГИСО, резистентных к таргетной терапии (мутация D842V в гене тромбоцитарного фактора роста, встречающаяся менее чем в 5%случаев). При потере 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 значимо 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 СЛТ 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, абляция, СЛТ).
- 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.

Таблица 4. Препараты и комбинации, рекомендуемые для лечения метастатических гастроинтестинальных стромальных опухолей

Препарат	Группа препаратов	Режим лечения
Иматиниб	Тирозинкиназный ингибитор PDGFR, c-KIT	Иматиниб 400 мг×1 раз в сутки внутрь ежедневно
		Иматиниб[1] 400 мг×2 раза в сутки внутрь ежедневно
Сунитиниб	Тирозинкиназный ингибитор VEGFR-1–3, PDGFR, c-KIT, FLT-3	Сунитиниб 50 мг в сутки внутрь 4 недели, 2 недели перерыв
		Сунитиниб 37,5 мг в сутки внутрь ежедневно
Регорафениб	Тирозинкиназный ингибитор c-KIT, PDGFR, RET, FGFR1–2, BRAF, VEGFR1–3	Регорафениб 160 мг в сутки внутрь 3 недели, 2 недели перерыв
Дазатиниб[2]	Тирозинкиназный ингибитор c-KIT, PDGFR	Дазатиниб 70 мг×2 раза в сутки внутрь ежедневно
Сорафениб	Тирозинкиназный ингибитор VEGFR-1–3, c-KIT, PDGFR, RET, FLT-3	Сорафениб 400 мг×2 раза в сутки внутрь ежедневно
Пазопаниб	Тирозинкиназный ингибитор VEGFR-1–3, c-KIT, PDGFR	Пазопаниб 800 мг в сутки внутрь ежедневно
Кабозантиниб	Тирозинкиназный ингибитор MET, VEGFR 1–3, c-KIT, AXL	Кабозантиниб 60 мг в сутки внутрь ежедневно
Энтректиниб	Тирозинкиназный ингибитор TRKA/B/C, ROS1	Энтректиниб 600 мг×1 раз в сутки внутрь ежедневно
Ларотректиниб	Тирозинкиназный ингибитор TRKA/B/C	Ларотректиниб 100 мг×2 раза в сутки внутрь ежедневно
Дабрафениб траметиниб	Тирозинкиназные ингибиторы BRAF/MEK	Дабрафениб по 150 мг 2 раза в сутки внутрь и траметиниб 2 мг в сутки внутрь ежедневно

[1] *Доза 800 мг в сутки применяется в 1 линии лечения метастатических ГИСО при локализации мутации в 9 экзоне KIT, так же при прогрессировании на фоне терапии иматинибом в дозе 400 мг в сутки в качестве второй линии лечения вне зависимости от типа мутаций.*

[2] *Дазатиниб рекомендуется к применению при локализации мутаций в гене PDGFRA в 18 экзоне D842V в 1 линии лечения.*

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, абляция, СЛТ).

3.2.3. III линия терапии

- При прогрессировании болезни на фоне приема иматиниба и сунитиниба либо их непереносимости показана терапия регорафенибом 160 мг/сут. (МКЗ II-A1) 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, СЛТ).

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, пазопаниб, дазатиниб и кабозантиниб (МКЗ III-C1)).

Рекомендуется тестирование опухоли для выявления транслокаций генов NTRK. В случае выявления транслокаций NTRK необходимо рассмотреть вопрос о назначении ларотректиниба (МКЗ II-A1) 100 мг × 2 раза в сутки ежедневно либо энтректиниба (МКЗ II-A1) 600 мг в сутки ежедневно.

При неэффективности/непереносимости терапии сунитинибом/регорафенибом возможно рассмотреть повторное назначение иматиниба в дозе 400 мг/сут.

Режимы лекарственного лечения метастатических ГИСО суммированы в таблице 4.

При выявлении мутации V600E в гене BRAF возможно назначение комбинации BRAF/MEK ингибиторов дабрафениба с траметинибом (невозможно оценить МКЗ в исследование включен 1 пациент).

При метастазах в костях рекомендуется применение ОМА: 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. ПРОФИЛАКТИКА

С учетом редкой встречаемости ГИСО профилактические мероприятия не проводятся.

5. 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.

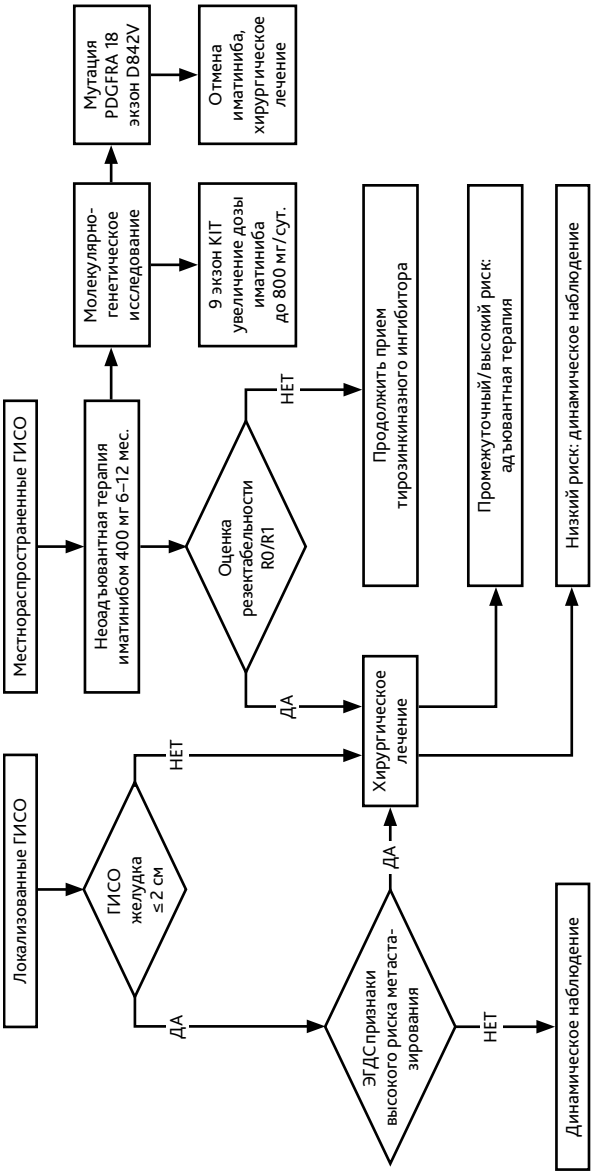


Рисунок 1. Рекомендуемый алгоритм лечения локализованных/местнораспространенных ГИСО

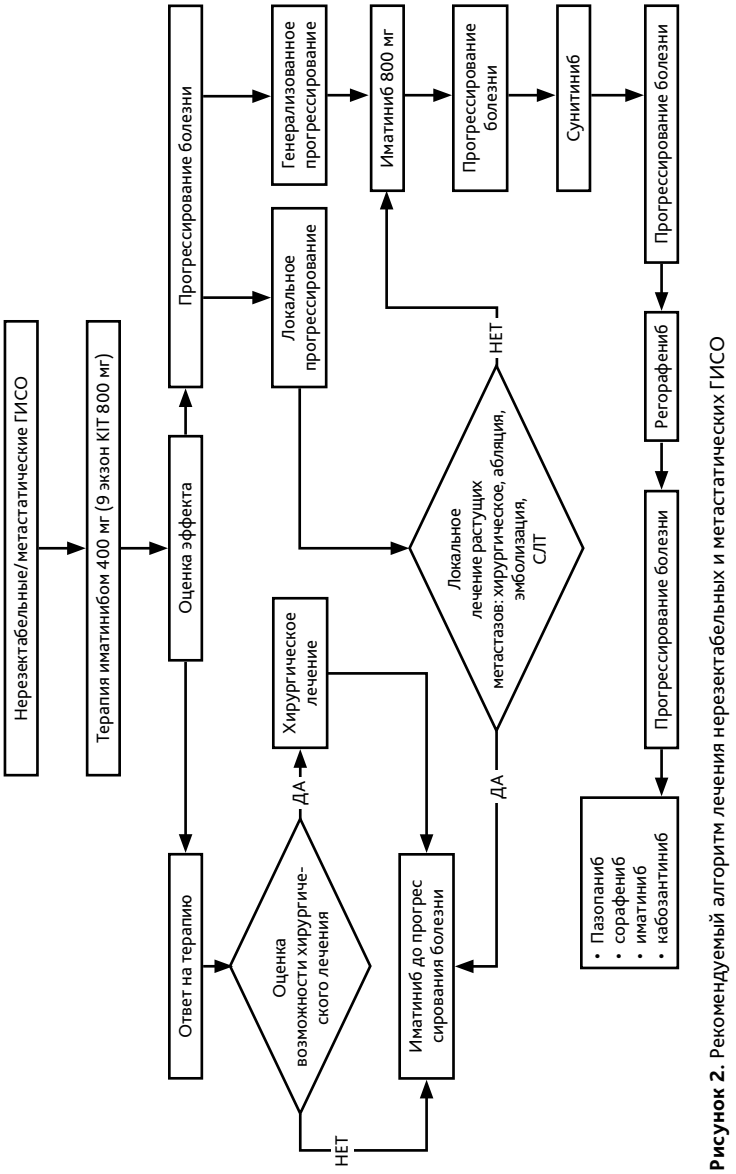


Рисунок 2. Рекомендуемый алгоритм лечения нерезектабельных и метастатических ГИСО

DOI: https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.1-20

Цитирование: Артамонова Е.В., Горбунова В.А., Делекторская В.В. и соавт. Нейроэндокринные неоплазии желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 1.1. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):492–513.

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ НЕОПЛАЗИИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В данном разделе указаны критерии оценки клинической значимости применения дорогостоящей противоопухолевой лекарственной терапии в соответствии со шкалой, разработанной экспертной группой (см. стр. 7). В тексте они обозначены, как магнитуда клинической значимости (МКЗ).

Коллектив авторов: Артамонова Е.В., Горбунова В.А., Делекторская В.В., Емельянова Г.С., Жуликов Я.А., Любимова Н.В., Маркович А.А.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли, нейроэндокринные карциномы, 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 нейроэндокринныхопухолей 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-ненейроэндокринных 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 мм²	Индекс Ki67, %
НЭО (NET) G1	Высокодифференцированные	Низкая	< 2	< 3
НЭО (NET) G2		Промежуточная	2–20	3–20
НЭО (NET) G3		Высокая	> 20	> 20
НЭР (NEC), мелкоклеточный	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 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
- Нефункционирующие.

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. Алгоритм диагностики приведен таблице 2.

- 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
- ЭКГ, ЭхоКГ
- Эндоскопические методы обследования (ЭГДС, колоноскопия) в зависимости от локализации опухоли
- КТ/МРТ органов брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием
- УЗИ органов брюшной полости и малого таза по показаниям
- КТ органов грудной клетки или R-графия органов грудной клетки
- Радиоизотопное исследование скелета + R-графия и/или КТ/МРТ зон накопления РФП — по показаниям
- УЗИ периферических лимфоузлов 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 с ^{18}F-ФДГ — по показаниям (для G2 и G3)
- ПЭТ-КТ с ^{68}Ga-DOTA-TOC, DOTA-NOC, DOTA-TATE (DOTA конъюгаты рецепторов соматостатина) — по показаниям
- Сцинтиграфия с пентетреодитом и/или ^{99m}Tc-Тектротидом по показаниям (для G1, G2)
- Сцинтиграфия с In^{111} (октреоскан) — по показаниям (для G1, G2).

Таблица 2. Рекомендации по использованию маркеров НЭО на диагностическом этапе (ENETS Consensus Gudelines, 2017 г.)

Тип НЭО	Маркеры
Нефункционирующие	• 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.

3. ЛЕЧЕНИЕ

3.1. Лечение локальных стадий

Хирургическое лечение является стандартом для локальных стадий нейроэндокринных опухолей. Данных проспективных исследований, посвященных изучению эффективности адъювантной терапии, нет. При нейроэндокринных опухолях G1–2 после хирургического лечения в объеме R0 адъювантная терапия не назначается, алгоритм наблюдения приведен в таблице 10. Показано проведение 4–6 курсов адъювантной химиотерапии по схеме EP/EC после хирургического лечения по поводу I–III стадии при нейроэндокринных карциномах или НЭО G3 ki67 > 55%. Также возможно проведение адъювантной химиотерапии по схеме TemCap, XELOX или FOLFOX по решению врачебной комиссии при НЭО G3, режимы адъювантной терапии приведены в таб. 3. Алгоритм лечения операбельных стадий приведен на схеме 1.

Таблица 3. Режимы адъювантной химиотерапии при НЭО и НЭК

XELOX[1]	Оксалиплатин 130 мг/м² в/в в 1-й день + капецитабин 2000 мг/м² внутрь в 1–14-й дни 1 раз в 3 нед., 4–6 циклов
FOLFOX[1]	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-часовая инфузия 1 раз в 2 нед., 6–12 циклов
TemCap[1]	Темозоломид 150 мг/м² внутрь в 10–14-й дни + капецитабин 2000 мг/м² внутрь в 1–14-й дни 1 раз в 4 недели, 4–6 циклов
EP[1]	Этопозид 100 мг/м² в/в в 1–3-й дни + цисплатин 75 мг/м² в/в инф. в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4–6 циклов
EC[1]	Этопозид 100 мг/м² в/в в 1–3-й дни + карбоплатин AUC5 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4–6 циклов

[1] *В данный режим входят препараты, не зарегистрированные по показанию НЭО и НЭК.*

3.2. Лекарственная терапия метастатических и неоперабельных НЭН

3.2.1. Гормонотерапия (аналоги соматостатина)

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.

Назначение монотерапии аналогами соматостатина в первой линии лечения следует рассматривать при НЭО G1–2 ki67 ≤ 10%.

При НЭО G2 ki67 > 10% назначение монотерапии аналогами соматостатина в качестве первой линии терапии возможно при индолентном течении, небольшой распространенности заболевания, у пожилых пациентов или при наличии выраженных сопутствующих заболевания.

Таблица 4. Рекомендуемые варианты гормонотерапии

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)

Препарат	Режим применения
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[1]	250 мг внутрь 3 раза в сутки

[1] *В комбинации с аналогами соматостатина при отсутствии контроля диареи на фоне аналогов соматостатина.*

При индолентном течении НЭО G1–2 ki67 ≤ 10% и прогрессировании на фоне стандартных доз аналогов соматостатина, возможно повышение дозы или сокращение межкурсовых интервалов (таблица 5.) или смена терапии на другой аналог соматостатина пролонгированного действия.

При НЭО G2 ki67 > 10% и G3 повышение дозы аналогов соматостатина/сокращение интервалом между введениями или смена на другой аналог соматостатина пролонгированного действия, рассматривается для купирования карциноидного синдрома.

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).

При недостаточном контроле карциноидного синдрома пролонгированными формами АС, следует рассмотреть возможность выполнения локального лечения, направленного на метастазы в печени и/или циторедуктивного вмешательства.

Также возможно увеличение дозы или уменьшение интервалов между введениями аналогов соматостатина в дополнение к проводимой противоопухолевой терапии (таргетная или химиотерапия, либо другие вмешательства) (табл. 5).

При карцинодном синдроме, плохо контролируемом терапией высокими дозами пролонгированных форм аналогов соматостатина, возможно добавление коротких форм аналогов соматостатина с целью купирования карциноидного синдрома и предотвращения карциноидного криза

ИФН-α может быть использован как дополнение к пролонгированным формам октреотида при рефрактерном карциноидном синдроме при высокодифференцированных НЭО. 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 (табл. 5).

Таблица 5. Алгоритм эскалации доз аналогов соматостатина с целью купирования карциноидного синдрома

Ступень	Режим	
Пролонгированный октреотид		
1	30 мг в/м 1 раз в 28 дней	
2	30 мг в/м 1 раз в 21 день ИЛИ 40 мг в/м 1 раз в 28 дней[2] ИЛИ 20 мг в/м 1 раз в 14 дней	
3	40 мг в/м 1 раз в 21 день[2] ИЛИ 60 мг в/м 1 раз в 28 дней[2]	
4	60 мг в/м 1 раз в 14–21 дней[2]	
Ланреотид		
1	120 мг	28 дней
2	120 мг	21 день
3	120 мг	14 Дней
ИФН-α[1]	3 млн. МЕ п/к 3–5 раз в нед. до прогрессирования или непереносимой токсичности в комбинации с пролонгированными формами аналогов соматостатина при недостаточном контроле симптомов гиперсекреции при функционирующих опухолях	
Октреотид (короткие формы)	100–200 мкг подкожно каждые 6–8 часов по потребности в комбинации с пролонгированными формами аналогов соматостатина (вне зависимости от дозы) при недостаточном контроле карциноидного синдрома или гиперсекреции ВИП при функционирующих опухолях	

[1] *Для препарата не зарегистрировано показание НЭО.*

[2] *Доза вводится несколькими шприцами (нельзя смешивать всю дозу в одном шприце) в разные ягодицы.*

Кроме того, больным с выраженным карциноидным синдромом, у которых не был достигнут адекватный контроль на терапии аналогом соматостатина, для лечения диареи рекомендовано использовать телотристат в дозе 250 мг внутрь 3 раза в сутки совместно с аналогами соматостатина. Алгоритм лечения НЭН ЖКТ приведен на схеме 2.

3.2.2. Таргетная терапия

При НЭО G1–2 ki67 ≤ 10% как правило таргетная терапия назначается в качестве второй и последующих линий при прогрессировании на аналогах соматостатина или в первой и последующих линиях при отсутствии экспрессии рецепторов.

Для НЭО G2 ki67 > 10% следует рассматривать назначение таргетной терапии в монорежиме в качестве первой и последующих линиях терапии при отрицательной экспрессии рецепторов соматостатина или в комбинации с пролонгированными формами аналогов соматостатина в качестве первой и последующих линий терапии.

Эверолимус применяется для лечения высокодифференцированных диссеминированных НЭО любых локализаций, а также метастазов НЭО невыявленной 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, далее 12,5 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. 6.

Кабозантиниб +/- аналоги соматостатина продемонстрировал свою эффективность по сравнению с плацебо +/- аналоги соматостатина в исследовании III фазы. В когорте пациентов с поджелудочной железой частота объективного ответа составила 19%, медиана ВБП — 13,8 мес. В когорте пациентов с другими локализациями частота объективного ответа составила 5%, медиана ВБП — 8,4 мес.

При НЭО G3 возможно применение таргетной терапии препаратами эверолимус, кабозантиниб, пазопаниб при невысоком показателе Ki-67 (≤ 30%) и отсутствии бурного прогрессирования. Применение таргетной терапии при НЭР не рекомендуется.

Таблица 6. Рекомендуемые режимы таргетной терапии высокодифференцированных неоперабельных или метастатических нейроэндокринных опухолей

Препарат	Режим применения	Класс клинической значимости
Эверолимус[1]	Эверолимус 10 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности	IIB
Эверолимус + ланреотид[2]	Эверолимус 10 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности + ланреотид 120 мг подкожно каждые 28 дней[2]	IIB

Препарат	Режим применения	Класс клинической значимости
Эверолимус + октреотид пролонгированный[2]	Эверолимус 10 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности + октреотид 30 мг внутримышечно каждые 28 дней[2]	IIB
Сунитиниб (только для НЭО поджелудочной железы)	Сунитиниб 37,5 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности	IIB
Сунитиниб + октреотид пролонгированный (только для НЭО поджелудочной железы)	Сунитиниб 37,5 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности + октреотид 30 мг внутримышечно каждые 28 дней[2]	IIB
Сунитиниб + ланреотид (только для НЭО поджелудочной железы)	Сунитиниб 37,5 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности + ланреотид 120 мг подкожно каждые 28 дней[2]	IIB
Пазопаниб[1,3,4]	Пазопаниб 800 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности	IIC
Пазопаниб[3,4] + **октреотид пролонгированный**	Пазопаниб 800 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности + октреотид 30 мг внутримышечно каждые 28 дней[2]	IIC
Пазопаниб[3,4] + **ланреотид**	Пазопаниб 800 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности + ланреотид 120 мг подкожно каждые 28 дней[2]	IIC
Кабозантиниб[1,3,4]	Кабозантиниб 60 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности	IIB
Кабозантиниб + октреотид пролонгированный[3,4]	Кабозантиниб 60 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности + октреотид 30 мг внутримышечно каждые 28 дней[2]	IIB
Кабозантиниб + ланреотид[3,4]	Кабозантиниб 60 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности + ланреотид 120 мг подкожно каждые 28 дней[2]	IIB

[1] *При отсутствии экспрессии рецепторов соматостатина*

[2] *При рефрактерном карциноидном синдроме дозы пролонгированных форм аналогов соматостатина могут быть увеличены или может быть сокращен межкурсовой интервал (см. таблицу 5)*

[3] *В схему входят препараты, незарегистрированные по показанию терапия НЭО.*

[4] *При прогрессировании на фоне эверолимуса +/- пролонгированные аналоги соматостатина*

3.2.3. Пептид рецепторная радионуклидная терапия

Пептид рецепторная радионуклидная терапия (ПРРТ) продемонстрировала свою эффективность в терапии НЭО гастроэнтеропанкреатической локализации в исследованиях NETTER1 и 2. Однако, остается неопределенным место ПРРТ в лечении НЭО. Так в исследованиях Oclurandom и COMPLETE не было продемонстрировано преимущество в общей выживаемости при более раннем назначении (перед сунитинибом и эверолиму-

сом) ПРРТ. Поэтому при НЭО G1–2 возможно проведение ПРРТ при опухолях с высокой экспрессией рецепторов соматостатина по данным визуализации с помощью ПЭТ-КТ с ^{68}Ga-DOTATATE или сцинтиграфии с тектротидом после прогрессирования на фоне терапии аналогами соматостатина и как минимум одной линии таргетной терапии (эверолимус) при НЭО внеподжелудочной локализации и двух линий таргетной терапии (эверолимус, сунитиниб или кабозантиниб) при НЭО поджелудочной железы. При НЭО G3 проведение ПРРТ может рассматриваться в случае прогрессирования как минимум на одной линии химиотерапии (TemCap, FOLFOX/XELOX и др, см табл. 8).

Таблица 7. Пептид рецепторная радионуклидная терапия ГЭП НЭО

Препарат	Режим применения	Класс клинической значимости
^{177}Lu-DOTA-TATE[1]	5,55–7,4 ГБк (150–200 мКи) цикл 8 недель, количество циклов 4–6 • Через 4–24 часа после каждого введения РФЛП ^{177}Lu-DOTA-TATE показано введение пролонгированного октреотида 30 мг внутримышечно или ланреотида 120 мг подкожно • После завершения ПРРТ продолжается терапия пролонгированными формами аналогов соматостатина до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности	IIA

[1] *При НЭО G1–2 после прогрессирования на фоне аналогов соматостатина и как минимум одной линии таргетной терапии (эверолимус) при НЭО вне поджелудочной локализации и двух линий таргетной терапии (эверолимус, сунитиниб или кабозантиниб) при НЭО поджелудочной железы, а при НЭО G3 при прогрессировании как минимум на одной линии химиотерапии (TemCap, FOLFOX/XELOX).*

3.2.4. Химиотерапия

3.2.4.1. Химиотерапия высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей (G1, G2, G3)

Применение ХТ при ГЭП НЭО G1 в 1линии не рекомендуется за исключением случаев нетипичного течения и быстрого прогрессирования; в этих случаях возможно назначение ХТ совместно с аналогами соматостатина.

При НЭО G2 применение ХТ в I линии ± аналоги соматостатина рекомендовано при значительной массе опухоли и наличии выраженного карциноидного синдрома. Рекомендуется использовать режимы, не содержащие цисплатин и карбоплатин (табл. 8). Кроме того, в 2020 г. оригинальный отечественный препарат Араноза (арабинопиранозилметил нитрозомочевина) был зарегистрирован по новому показанию: монотерапия нейроэндокринных опухолей различной локализации. Араноза (арабинопиранозилметил нитрозомочевина) также может использоваться в сочетании с аналогами соматостатина.

При НЭО G3 химиотерапия является стандартом первой линии лечения в большинстве случаев, исключение составляют пациенты с небольшой распространенностью

заболевания, индолентном течении и низким уровнем ki67 ≤ 30 %, в этих случаях может быть назначена таргетная терапия +/- пролонгированные аналоги соматостатина.

Предпочтительные режимы первой линии терапии — TemCap, араноза, XELOX, FOLFOX. При высоком уровне ki67 ≥ 55 % возможно назначение в первой линии терапии комбинированных режимов на основе платиновых препаратов I поколения (цисплатин и карбоплатин).

Таблица 8. Рекомендуемые режимы химиотерапии НЭО G2–G3

Режим	Схема	Интервал между циклами
TemCap[1]	Темозоломид 150 мг/м² внутрь в 10–14-й дни + капецитабин 2000 мг/м² внутрь в сутки за 2 приема в 1–14-й дни	Каждые 4 недели
XELOX[1]	Оксалиплатин 130 мг/м² в/в в 1-й день + капецитабин 2000 мг/м² внутрь в сутки за 2 приема в 1–14-й дни	Каждые 3 недели
FOLFOX[1]	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[1]	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
mFOLFIRINOX при G3[1]	Оксалиплатин 85 мг/м² в/в в 1-й день + иринотекан 150 мг/м² в/в в 1 день + кальция фолинат 400 мг/м² в/в в 1-й день + 5-фторурацил 2400 мг/м² в/в 46 часов	Каждые 2 недели
mGEMOX[1]	Оксалиплатин 85 мг/м² в/в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м² в/в 1-й день	Каждые 2 недели
EP[1] при ki67 ≥ 55% или исчерпанность описанных выше режимов[1]	Этопозид 100 мг/м² в/в в 1–3-й дни + цисплатин 75 мг/м² в/в инф. с гидратацией в 1-й день	Каждые 3 недели
EC[1] при ki67 ≥ 55% или исчерпанность описанных выше режимов[1]	Этопозид 100 мг/м² в/в в 1–3-й дни + карбоплатин AUC5 в/в в 1-й день	Каждые 3 недели
Капецитабин[1]	Капецитабин 2500 мг/м² внутрь в сутки за 2 приема в 1–14-й дни	Каждые 3 недели
Капецитабин (метрономный режим)[1,2]	Капецитабин 500 мг внутрь 2–3 раза в день	Ежедневно
Темозоломид[1]	Темозоломид 150–200 мг/м²/сут. внутрь в 1–5-й дни	Каждые 4 недели
Темозоломид (метрономный режим)[1,2]	Темозоломид 75 мг/м² внутрь	Ежедневно

Режим	Схема	Интервал между циклами
Араноза (арабинопиранозилметил нитрозомочевина)[1,3]	500–650 мг/м² в/в струйно 1–3 дни[2]	Каждые 3–4 недели
Бевацизумаб[4] **+ химиотерапия**	Бевацизумаб 5–7,5 мг/кг в/в в комбинации с химиотерапией	Каждые 2–3 недели

[1] *В схему входят препараты незарегистрированные по показанию терапия НЭО*
[2] *Для ослабленных пациентов*
[3] *Курсовая доза не более 3 г*
[4] *Для препарата не зарегистрировано показание НЭО; В клинических исследованиях бевацизумаб изучался в комбинации с капецитабином и химиотерапией по схеме FOLFIRI, XELOX.*

При положительной экспрессии рецепторов соматостатина 2А и 5 типов по данным иммуногистохимического исследования или радиоизотопных методов исследования, либо при повышении биохимических маркеров НЭО (хромогранин А, серотонин) показано добавление аналогов соматостатина к проводимой химиотерапии.

Лечебные подходы к пациентам с метастазами НЭО с невыявленной первичной локализацией аналогичны таковым для нейроэндокринных неоплазий ЖКТ (см. соответствующие разделы Клинических рекомендаций RUSSCO).

3.2.4.2. Химиотерапия НЭО G3 ki67 ≥ 55% и нейроэндокринных карцином

Химиотерапия при НЭР является основным методом лечения. В I линии стандартно назначаются режимы на основе препаратов платины (цисплатин/карбоплатин) или режим mFOLFIRINOX. Рекомендованные режимы химиотерапии приведены в таблице 9.

При положительной экспрессии рецепторов соматостатина 2А и 5 типов по данным иммуногистохимического исследования или радиоизотопных методов исследования, либо при повышении биохимических маркеров НЭО (хромогранин А, серотонин) целесообразно добавление аналогов соматостатина к проводимой химиотерапии.

Таблица 9. Рекомендуемые режимы 1-й линии терапии нейроэндокринного рака

EP[1]	Этопозид 100 мг/м² в/в в 1–3-й дни + цисплатин 75 мг/м² в/в инф. с гидратацией в 1-й день 1 раз в 3 нед., 6 циклов
EC[1]	Этопозид 100 мг/м² в/в в 1–3-й дни + карбоплатин AUC5 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 6 циклов
mFOLFIRINOX[1]	Оксалиплатин 85 мг/м² в/в в 1-й день + иринотекан 150 мг/м² в/в в 1 день + кальция фолинат 400 мг/м² в/в в 1-й день + 5-фторурацил 2400 мг/м² в/в 46-часовая инфузия, каждые 2 нед., 9 циклов
Карбоплатин + иринотекан[1]	Карбоплатин AUC5 в/в в 1-й день + иринотекан 65 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни, каждые 3 недели

Цисплатин + иринотекан[1]	Цисплатин 60 мг/м² в/в в 1-й день + иринотекан 65 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни, каждые 3 недели
XELOX[1]	Оксалиплатин 130 мг/м² в/в в 1-й день + капецитабин 2000 мг/м² внутрь в 1–14-й дни 1 раз в 3 нед., 6 циклов
FOLFOX[1]	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-часовая инфузия 1 раз в 2 нед., 9 циклов
EC + атезолизумаб[2] **только при мелкоклеточном раке по решению врачебной комиссии**	Этопозид 100 мг/м² в/в в 1–3-й дни + карбоплатин AUC5 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. — 4 курса + 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
EP + атезолизумаб[2] **только при мелкоклеточном раке по решению врачебной комиссии**	Этопозид 100 мг/м² в/в в 1–3-й дни + цисплатин 75 мг/м² в/в инф. с гидратацией в 1-й день 1 раз в 3 нед. — 4 курса + 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

[1] *В схему входят препараты, не зарегистрированные по показанию НЭК.*

[2] *Режим зарегистрирован в качестве 1-й линии терапии мелкоклеточного рака легкого, ожидаются результаты исследований II–III фаз при нейроэндокринных карциномах внелегочной локализации. Для EC + атезолизумаб — МКЗ I-D, для EP + атезолизумаб — МКЗ II-D.*

В случае прогрессирования после I линии, наступившего более чем через 6 мес., рекомендуется ре-индукция режима I линии. В случае более раннего прогрессирования во II и последующих линиях могут быть назначены режимы с включением темозоломида, иринотекана, доксорубицина, циклофосфамида, винкристина, иринотекана, гемцитабина таксанов, (табл. 10). Предпочтительные режимы 2-й и последующих линий терапии при резистентности к препаратам платины (бесплатиновый интервал менее 6 мес.) — FOLFIRI или TemCap.

Таблица 10. Рекомендуемые режимы химиотерапии 2-й и последующих линий нейроэндокринного рака

FOLFIRI[1]	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-часовая инфузия 1 раз в 2 нед., 9 циклов
TemCap[1]	Темозоломид 150 мг/м² внутрь в 10–14-й дни + капецитабин 2000 мг/м² внутрь в сутки за 2 приема в 1–14-й дни 1 раз в 28 дней
Темозоломид[2]	Темозоломид 150–200 мг/м²/сут. внутрь в 1–5-й дни 1 раз в 28 дней
Темозоломид[2,3]	Темозоломид 75 мг/м²/сут. внутрь в 1–7-й дни 1 раз в 14 дней
CAV[1]	Доксорубицин 50 мг/м² в/в в 1 день + циклофосфамид 800–1000 мг/м² в/в в 1 день + винкристин 1,4 мг/м², но не более 2 мг в/в струйно в 1 день, каждые 3 недели

XELOX[1]	Оксалиплатин 130 мг/м² в/в в 1-й день + капецитабин 2000 мг/м² внутрь в сутки за 2 приема в 1–14-й дни 1 раз в 3 нед., 6 циклов
GEMOX[1]	Оксалиплатин 100 мг/м² в/в в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 2 нед., 9 циклов
FOLFOX[1]	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-часовая инфузия 1 раз в 2 нед., 9 циклов
Капецитабин (метрономный режим)[2,3]	Капецитабин 500 мг внутрь 2–3 раза в день ежедневно
Иринотекан[2]	Иринотекан 125 мг/м² в/в в 1, 8, 15, 22-й дни каждые 4 нед. либо 350 мг/ м² в/в в 1-й день каждые 3 нед.
Доцетаксел[1]	Доцетаксел 75–100 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед.
Паклитаксел + карбоплатин[1]	Паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день + карбоплатин AUC5 в/в в 1-й день, каждые 3 нед.
Паклитаксел[1] **+ цисплатин**[1]	Паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день + цисплатин 75 мг/м² в/в инф. с гидратацией в 1-й день, каждые 3 недели
Доцетаксел + цисплатин[1]	Доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день + цисплатин 75 мг/м² в/в инф. с гидратацией в 1-й день, каждые 3 недели
Гемцитабин + цисплатин[1]	Гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1-й, 8-й день + цисплатин 70 мг/м² в/в инф. с гидратацией в 1-й день, каждые 3 недели
Паклитаксел + рамуцирумаб[1] **только при НЭК желудка**	Паклитаксел 80 мг/м² в/в кап в 1, 8, 15-й дни + рамуцирумаб 8 мг/кг в/в кап в 1-й, 15-й дни, цикл 28 дней (МКЗ II-A)

[1] *В данный режим входят препараты, не зарегистрированные по показанию НЭК/НЭО.*
[2] *Для препарата не зарегистрировано показание НЭО/НЭК.*
[3] *Для ослабленных пациентов.*

3.3. ЛОКАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ НЕОПЕРАБЕЛЬНЫХ И МЕТАСТАТИЧЕСКИХ НЭН

3.3.1. Хирургическое лечение

При неоперабельных НЭО хирургический метод используется для уменьшения опухолевой массы (циторедуктивные операции), что особенно актуально при гормонопродуцирующих опухолях и может использоваться последовательно или совместно с лекарственной терапией. К другим циторедуктивным методам относятся РЧА, эмболизация и химиоэмболизация метастазов в печени. У большинства больных удается достичь значительного уменьшения проявлений карциноидного синдрома.

3.3.2. 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. Алгоритм наблюдения приведен в таблице 2.

Приложение

Таблица 10. 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	ХгА	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	ХгА, 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			ХгА, гастрин, B12, ПТГ, Ca + 2	6–12 мес. или при наличии симптомов	12	12–24	–	
	Тип 3, G1–G3 NEC/NET		2–3	ХгА		2–6		12–24	
Двенадцатиперстная кишка	Гастринома G1–G2	Резецированная	6–12	ХгА, гастрин, Ca + 2, ПТГ	12 мес. или при наличии симптомов	12	12–24	–	pH-метрия ЖС или секретиновый тест, эндоскопическое УЗИ при подозрении на рецидив
	Гастринома 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	ХгА, соматостатин	12 мес. или при наличии симптомов	6–12		–	Эндоскопическое УЗИ при подозрении на прогрессирование или рецидив
	G3 NEC/NET		3	ХгА		3		12–24	

Локализация	Тип НЭО	Статус опухоли	Сроки наблюдения (мес.)	Биохимические маркеры	Эндоскопия	КТ/МРТ/УЗИ (мес.)	СРС (мес.)	ФДГ-ПЭТ (мес.)	Комментарии
Поджелудочная железа	Инсулинома G1–G2 NET	Резецированная	3–6	Гликемия, инсулин, С-пептид, про-инсулин, ХгА	–	–	–	–	Эндоскопическое УЗИ при подозрении на рецидив
		Нерезецированная			–	3–6	12	–	Эндобронхиальное УЗИ при подозрении на прогрессирование
	Гастринома G1–G2 NET	Резецированная	3–6	ХгА, гастрин, ПП, Са + 2, ПТГ, В12	–	6–12	12–24	–	рН-метрия ЖС или секретиновый тест, эндоУЗИ при подозрении на рецидив
		Нерезецированная			–	3–6	12–24	–	Эндоскопическое УЗИ при подозрении на прогрессирование
	Другие функционирующие G1–G2 NET	Резецированная/нерезецированная	3–6	ХгА, ВИП, глюкагон, соматостатин, серотонин, 5-ГИУК, АКТГ, кортизол	–	3–6	12–24	–	Эндоскопическое УЗИ при подозрении на прогрессирование или рецидив

Локализация	Тип НЭО	Статус опухоли	Сроки наблюдения (мес.)	Биохимические маркеры	Эндоскопия	КТ/МРТ/УЗИ (мес.)	СРС (мес.)	ФДГ-ПЭТ (мес.)	Комментарии
	Нефункционирующие G1–G2 NET	Резецированная/нерезецированная	3–6	ХгА, ПП	–	3–6	12–24	–	Эндобронхиальное УЗИ при подозрении на прогрессирование или рецидив
	G3 NEC/NET	Резецированная/нерезецированная	3	ХгА, ВИП, глюкагон, соматостатин, серотонин, 5-ГИУК, АКТГ, кортизол	–	2–3	12–24	12–24	
Тонкая кишка	G1–G2	Резецированная	6–12	ХгА, серотонин, 5-ГИУК, proBNP	–	6–12	24	–	–
	G1–G2	Резидуальная/МТС	3–6		–	3–6	12	–	При КС анализ proBNP и эхоКГ ежегодно
	G3 NEC/NET	Резецированная/нерезецированная	3		–	2–3	12–24	12–24	
Аппендикс	G1–G2 < 2 см (без МТС и инвазии)	Резецированная	–	–	–	–	–	–	Аппендэктомия
	G1–G2 > 2 см (МТС и инвазия)	Резецированная/нерезецированная	3–6	ХгА, серотонин, 5-ГИУК, proBNP	–	3–12	24	–	Правосторонняя гемиколэктомия
	G3 NEC/NET		3		–	2–3	12–24	12–24	При КС анализ proBNP и эхоКГ ежегодно

Локализация	Тип НЭО	Статус опухоли	Сроки наблюдения (мес.)	Биохимические маркеры	Эндоскопия	КТ/МРТ/УЗИ (мес.)	СРС (мес.)	ФДГ-ПЭТ (мес.)	Комментарии
Ободочная кишка	G1–G2	Резецированная	6–12	ХгА, серотонин, 5-ГИУК	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				12 мес. или при наличии симптомов	3–12	12–24	–	Эндоскопическое УЗИ при подозрении на прогрессирование или рецидив
	G1–G2, > 2 см		3–12		6–12 мес. или при наличии симптомов	3–12	12–24	–	
	G3 NEC/NET		3			3	12	12–24	
НПО	G1–G2	Резецированные	3–6	ХгА, серотонин, 5-ГИУК	–	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 — сцинтиграфия рецепторов к соматостатину, ХгА — хромогранин А, 5-ГИУК — 5-гидроксииндолуксусная кислота, АКТГ — адренокортикотропный гормон, ПТГ — паратиреоидный гормон, ПП — панкреатический полипептид, ВИП — вазоактивный интестинальный полипептид, МТС — метастазы, pH ЖС — pH-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.

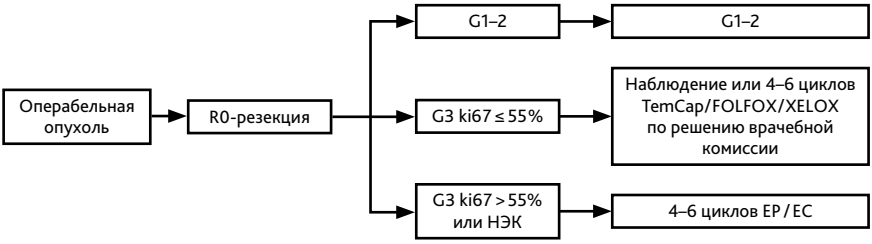


Рисунок 1. Алгоритм лечения операбельных НЭО

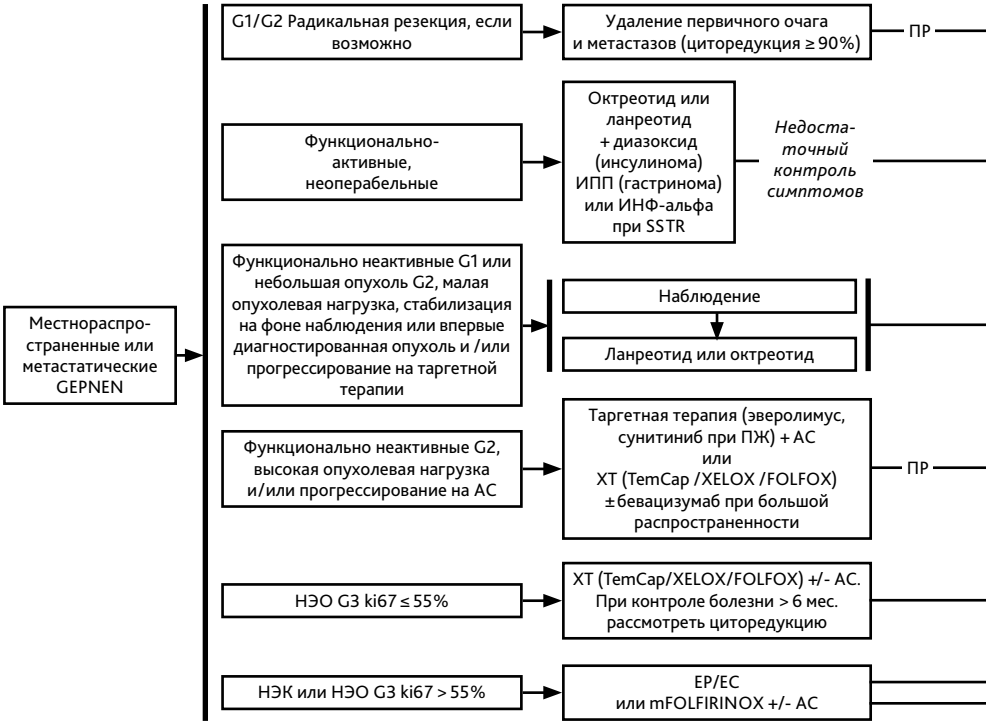
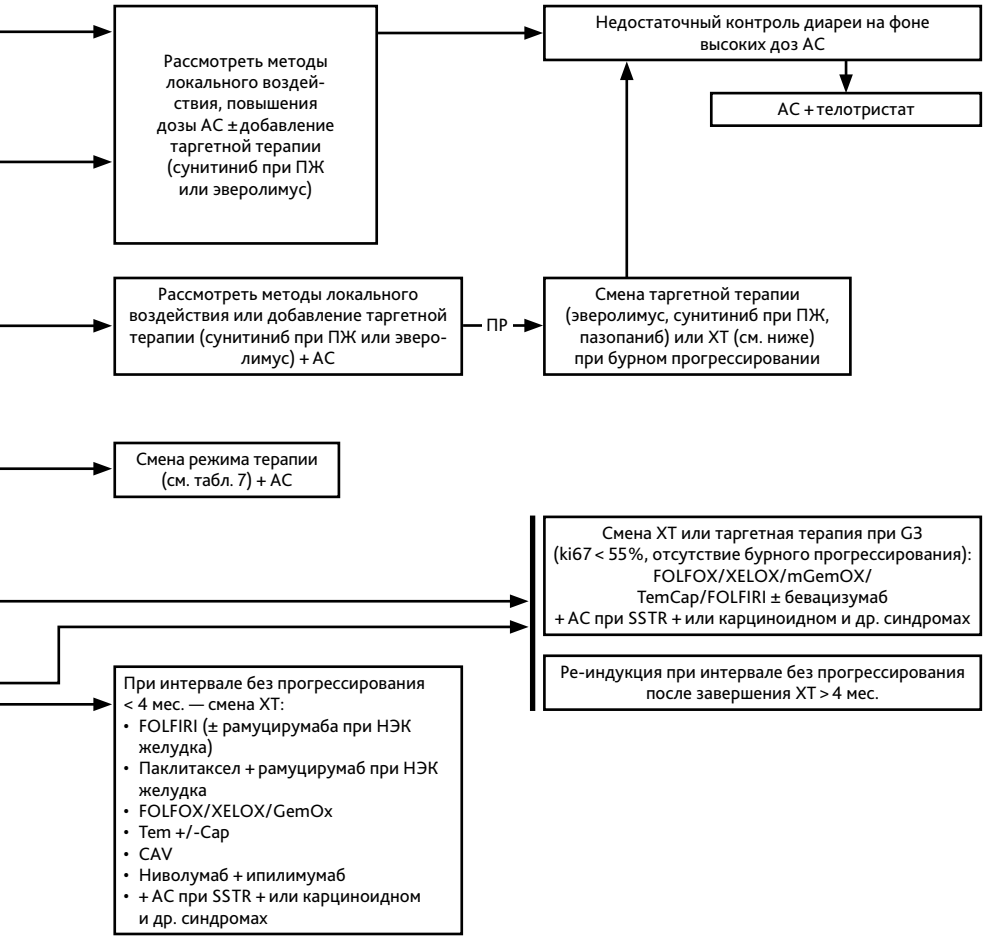


Рисунок 2. Алгоритм лечения местнораспространенных и метастатических НЭО ЖКТ


Рассмотреть методы локального воздействия, повышения дозы АС ± добавление таргетной терапии (сунитиниб при ПЖ или эверолимус)
Недостаточный контроль диареи на фоне высоких доз АС
АС + телотристат
Рассмотреть методы локального воздействия или добавление таргетной терапии (сунитиниб при ПЖ или эверолимус) + АС
ПР
Смена таргетной терапии (эверолимус, сунитиниб при ПЖ, пазопаниб) или ХТ (см. ниже) при бурном прогрессировании
Смена режима терапии (см. табл. 7) + АС
Смена ХТ или таргетная терапия при G3 (ki67 < 55%, отсутствие бурного прогрессирования): FOLFOX/XELOX/mGemOX/ TemCap/FOLFIRI ± бевацизумаб + АС при SSTR + или карциноидном и др. синдромах
Ре-индукция при интервале без прогрессирования после завершения ХТ > 4 мес.
При интервале без прогрессирования < 4 мес. — смена ХТ:
• FOLFIRI (± рамуцирумаба при НЭК желудка)
• Паклитаксел + рамуцирумаб при НЭК желудка
• FOLFOX/XELOX/GemOx
• Tem +/-Cap
• CAV
• Ниволумаб + ипилимумаб
• + АС при SSTR + или карциноидном и др. синдромах

DOI: https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.1-21

Цитирование: Калинин А.Е., Доманский А.А., Кузнецова О.А. и соавт. Псевдомиксома брюшины. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 1.1. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):514–523.

ПСЕВДОМИКСОМА БРЮШИНЫ

Коллектив авторов: Калинин А.Е., Доманский А.А., Кузнецова О.А., Рыбаков Е.Г., Шаленков В.А.

Ключевые слова: псевдомиксома брюшины, муцинозная опухоль аппендикса, опухоль аппендикса, циторедуктивная операция, циторедукция, гипертермическая внутрибрюшинная химиотерапия, HIPEC

1. ПСЕВДОМИКСОМА БРЮШИНЫ (ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА)

Псевдомиксома брюшины (ПМБ) — это вторичное поражение брюшины, обусловленное гетерогенной группой опухолей как с пограничным потенциалом злокачественности, так и карциномами (злокачественная опухоль эпителиальной природы). Источником ПМБ в большинстве случаев является муцинозная опухоль аппендикса. Значительно реже ПМБ развивается из первичной муцинозной опухоли урахуса, поджелудочной железы, яичников. ПМБ характеризуется скоплением в брюшной полости муцинозных масс, продуцируемых опухолевыми клетками, попадающих на поверхность брюшины в результате разрыва стенки червеобразного отростка. Муцин не всасывается с поверхности брюшины, вызывает воспалительную реакцию окружающих тканей, что приводит к нарушению кишечной проходимости и гибели пациентов, несмотря на отсутствии инвазивного роста ПМБ и отдалённых метастазов

1.1. Клиническая картина

Клинические проявления ПМБ связанны с накоплением в брюшной полости муцина и характеризуется следующими основными симптомами: увеличение размера живота 19%, увеличение яичников по УЗИ/КТ 39%, грыжа 25% – 40%, клиническая картина острого аппендицита 20%, асцит 4%, другие симптомы 13%.

Многие пациенты нередко подвергаются необоснованным операциям: например, правосторонней гемиколэктомии или овариоэктомии с сохранением опухоли аппендикса, что ухудшает результаты последующей циторедуктивной операции. Иногда пациентам проводят множество циклов неэффективной полихимиотерапии в надежде «уменьшить опухоль и улучшить «резектабельность».

1.2. Кодирование по МКБ-10

По МКБ-10 диагноз формируется следующим образом: при морфологически подтвержденной связи опухоли червеобразного отростка и псевдомиксомы брюшины (ПМБ) диагноз классифицируется кодом C18.1 или указывается другой морфологически идентифицированный источник (яичники, толстая кишка). В случае, если источник возникновения ПМБ не идентифицирован, код заболевания выставляется C48.2.

1.3. Классификация, стадирование

ПМБ — гетерогенная группа опухолей включает как новообразования с пограничным, так и со злокачественным биологическим потенциалом (карциномы). Исторически, источником ПМБ у женщин считались муцинозные опухоли яичника, и только в 1990-х годах было установлено, что подавляющее большинство ПМБ происходит из первичных опухолей желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). На практике это означает, что при выявлении «желеобразного живота» при лапароскопии или лапаротомии гинекологам следует тщательно осматривать аппендикс и другие органы ЖКТ. Более того, если аппендектомия не представляет сложности, ее следует выполнить как эксцизионную биопсию, тотально исследовать удаленный отросток, что во многих случаях может способствовать установлению диагноза.

Стадирование по системе TNM зависит от локализации первичного очага, гистологического типа и степени дифференцировки опухоли аппендикса. Для стадирования муцинозной опухоли аппендикса используется классификация AJCC, 8 издание, 2017 г. В случае роста муцинозной опухоли со слабой атипией (*low grade*) в пределах мышечного слоя аппендикса (в т. ч. в виде бесклеточного муцина), она стадируется как pTis. Градации pT1-T2 для данного типа опухолей отсутствуют. При распространении в субсерозный слой — как pT3, при выходе на поверхность серозной оболочки отростка (в т. ч. в виде бесклеточного муцина) — pT4a. Наличие бесклеточного муцина на поверхности брюшины вне аппендикса классифицируется как pM1a (при наличии опухолевых клеток среди муцина — pM1b) (табл. 1). Для муцинозной опухоли аппендикса с тяжелой атипией (*high grade*) используется классификация TNM, аналогичная инвазивной аденокарциноме аппендикса. Градация pTis применима для внутрислизистой карциномы, градации pT1-T2 могут быть использованы (табл. 1). Муцинозные опухоли, отличные от аппендикса локализации, стадируются в соответствии с критериями TNM, применимыми для данной нозологии.

Таблица 1. Классификация муцинозных опухолей аппендикса низкой и высокой степеней злокачественности (AJCC, 8-я редакция) и критерии установления стадии

Стадия	Определение	Критерии
pTis	Опухоль ограничена мышечным слоем аппендикса в случае опухоли низкой степени злокачественности	• Бесклеточная слизь может распространяться в мышечную оболочку, но без выхода на серозу • Аппендикс должен быть исследован тотально для выявления небольших фокусов опухоли или слизи на серозной оболочке
	Опухоль ограничена слизистой оболочкой аппендикса в случае опухоли высокой степени злокачественности	• Опухоль проникает в собственную пластинку или распространяется в мышечную пластинку слизистой оболочки, но не через нее
pT1	Опухоль или бесклеточный муцин присутствуют в подслизистом слое	• Применима только для муцинозного рака аппендикса высокой степени злокачественности • Опухоль проникает через мышечную пластинку слизистой оболочки, но не в мышечный слой
pT2	Опухоль или бесклеточный муцин присутствуют в мышечном слое	• Применима только для муцинозного рака аппендикса высокой степени злокачественности
pT3	Опухоль или бесклеточный муцин присутствуют в субсерозном слое аппендикса или его брыжейке, но без выхода на поверхность	• Фокусы опухоли или муцина, пенетрирующие мышечную оболочку в субсерозный слой, следует оценивать как pT3
pT4a	Опухоль или бесклеточный муцин присутствуют на серозной оболочке аппендикса или брыжейки аппендикса	• Даже кластеры опухоли следует классифицировать как T4a • Бесклеточный муцин должен демонстрировать реактивные изменения, такие как гиперплазия мезотелия или неоваскуляризация для исключения контаминации серозной оболочки инструментами при вырезке операционного материала
pT4b	Опухоль напрямую проникает в соседние органы или структуры или прикрепляется к ним	
pN1	Поражение опухолью 1–3 региональных лимфатических узлов (опухоль в лимфатическом узле размером ≥ 0,2 мм) или любое количество опухолевых депозитов	• Регионарные лимфатические узлы включают подвздошно-ободочные узлы • pN1a: поражение опухолью 1 регионарного лимфатического узла • pN1b: поражение опухолью 2 или 3 региональных лимфатических узлов • pN1c: нет опухолевого поражения регионарных лимфатических узлов, но есть опухолевые отложения в субсерозной оболочке или брыжейке
pN2	Поражение опухолью 4 или более региональных лимфатических узлов	

Стадия	Определение	Критерии
M1a	Бесклеточный муцин в брюшной полости	• Отсутствие опухолевого эпителия среди масс муцина при тщательном исследовании
M1b	Муцин в брюшной полости с опухолевыми клетками	• Тщательное исследование опухолевых клеток (депозитов) должно быть проведено с целью установления степени злокачественности G1, G2 и G3
M1c	Поражение других органов, кроме брюшины	• Необходимо микроскопическое подтверждение

Таблица 2. Группировка рака аппендикса по стадиям

Стадия	T	N	M	G
0	Tis or Tis (LAMN)	N0	M0	любой G
I	T1–2	N0	M0	любой G
IIA	T3	N0	M0	любой G
IIB	T4a	N0	M0	любой G
IIC	T4b	N0	M0	любой G
IIIA	T1–2	N1	M0	любой G
IIIB	T3–4	N1	M0	любой G
IIIC	любой T	N2	M0	любой G
IVA	любой T любой T	любой N любой N	M1a M1b	любой G G1
IVB	любой T	любой N	M1b	G2, G3, GX
IVC	любой T	любой N	M1c	любой G

2. ДИАГНОСТИКА

Диагноз ПМБ устанавливается на основании гистологического исследования материала. С учетом редкости ПМБ и особенностям ведения целесообразно подтверждение диагноза в референсом центре. В подавляющем большинстве случаев источником ПМБ является опухоль аппендикса. Наиболее часто встречается аппендикулярная муцинозная опухоль низкой степени злокачественности (*low grade* appendiceal mucinous neoplasm/LAMN), заметно реже в стенке органа могут развиться аппендикулярная муцинозная опухоль высокой степени злокачественности (*high grade* appendiceal mucinous neoplasm/HAMN), муцинозная аденокарцинома с/без перстневидноклеточным компонентом. В табл. 3 представлена классификация ВОЗ 2019 г. муцинозных опухолей аппендикса.

Таблица 3. Градация псевдомиксомы брюшины в зависимости от вида опухоли-источника (Классификации ВОЗ, 2019 г.)

Нозологическая единица (ВОЗ 2019)	Гистологическая градация перитонеальной диссеминации (псевдомиксомы)
Аппендикулярная муцинозная опухоль низкой степени злокачественности (LAMN)	Псевдомиксома брюшины низкой степени злокачественности/*low grade* (устаревший синоним — диссеминированный аденомуциноз брюшины/DPAM)
Аппендикулярная муцинозная опухоль высокой степени злокачественности (HAMN)	Псевдомиксома брюшины высокой степени злокачественности/*high grade* (устар. син. — диссеминированный аденомуциноз брюшины/DPAM)
Инвазивная муцинозная аденокарцинома без перстневидноклеточного компонента	Псевдомиксома брюшины высокой степени злокачественности/*high grade* (устар. син. — муцинозный перитонеальный карциноматоз/PMCA)
Муцинозная аденокарцинома с перстневидноклеточным компонентом	Псевдомиксома брюшины высокой степени злокачественности/*high grade* (устар. син. — муцинозный перитонеальный карциноматоз/PMCA)

Устар. син. — устаревший синоним.

Первичное обследование должно быть проведено до начала любого вида лечения и включает в себя:

- Сбор жалоб, анамнеза, пальпация живота, ректальный и вагинальный осмотр;
- СКТ органов грудной клетки, брюшной полости с внутривенным и пероральным контрастированием;
- СКТ малого таза и\или МРТ с внутривенным контрастированием;
- тотальная колоноскопия;
- ЭГДС;
- Определение уровня онкомаркеров: РЭА, СА19-9, СА125.

Выполнение позитронно-эмиссионной томографии с ПЭТ-КТ не рекомендуется.

Диагноз ПМБ уточняется патоморфологическим исследованием. Забор материала для исследования может быть сделан чрескожно под ультразвуковым или КТ наведением или при лапароскопии. В обоих случаях проколы брюшной стенки, которые следует выполнять по средней линии, что не всегда удобно для лапароскопии (это позволит в дальнейшем иссечь имплантационные метастазы при срединной лапаротомии и предотвращает обширные резекции брюшной стенки).

Обследование направлено: а) на выявление неаппендикулярных первичных опухолей, вызывающих похожий на ПМБ синдром (муцинозная опухоли яичника, рак желудка, рак желчного пузыря, рак тонкой и толстой кишок), б) оценку возможности полной циторедукции: степень вовлеченности тонкой кишки, признаки нарушения кишечной проходимости, обструкции мочеточников и желчных путей.

С учетом схожести клинической картины ПМБ с раком яичников при выявлении «желеобразного живота» при лапароскопии или лапаротомии гинекологам следует тщательно осматривать аппендикс и другие органы ЖКТ. Более того, если аппендэктомия не представляет сложности, ее следует выполнить как эксцизионную биопсию, тотально исследовать удаленный отросток, что во многих случаях может способствовать установлению диагноза.

Хороший функциональный статус и отсутствие симптомов непроходимости ЖКТ при наличии больших опухолевых масс в животе обычно говорит о неинвазивном характере роста опухоли, возможности полной циторедукции (особенно у пациентов без предварительных хирургических попыток удалить опухоль) и аппендикулярном происхождении карциноматоза.

3. ЛЕЧЕНИЕ

Учитывая высокую курабельность опухоли и редкость патологии, лечение пациентов псевдомиксомой брюшины должно проводиться в специализированных онкологических центрах, имеющих соответствующий опыт и компетенции.

3.1 Хирургическое лечение

3.1.1. Хирургическое лечение ± внутрибрюшинная гипертермическая химиотерапия (HIPEC)

Основным методом лечения ПМБ является хирургический — циторедуктивная операция с полным удалением всей видимой опухоли — CC0-CC1 (CC0 — отсутствие визуализируемой опухоли, CC1 — присутствуют опухолевые узлы до 0,25 см; нет понятия невовлечённого края резекции). У пациентов с ПМБ низкой степени злокачественности, после полной циторедукции в сочетании с гипертермической внутрибрюшинной химиотерапией, 10-летняя выживаемость достигает 80%, при инвазивном муцинозном раке — 45%.

В связи с важностью достижения полной циторедукции операции могут длиться длительное время (более 10 часов) и сопровождаться послеоперационными осложнениями, их частота достигает 50–60%. Основным лимитирующим фактором, ограничивающим выполнение полной циторедукции, является тотальное поражение тонкой кишки метастазами.

Выполнение неполного удаления опухоли (CC2–3) не улучшает отдаленные результаты и не должно быть целью циторедуктивного лечения.

3.1.2. Внутрибрюшинная гипертермическая химиотерапия

При достижении полной циторедукции целесообразно дополнить ее HIPEC. Несмотря на то, что роль последней остается неясной, ретроспективные исследования указывают

на эффективность выполнения полной циторедукции в комбинации с HIPEC. Так, проведение HIPEC предотвращает накопление асцита в 90% случаев. Проспективное рандомизированное исследование для ответа на этот вопрос в настоящее время невыполнимо, однако имеется широкий консенсус среди цитоторедуктивных хирургов и пациентов о необходимости HIPEC.

3.1.3. Рецидивы ПМБ

Как при ранних, так и при поздних рецидивах ПМБ показано выполнение повторной циторедуктивной операции. Медиана ОВ после повторных полных циторедукций составляет 80,2 мес.: при ПМБ низкой степени злокачественности — 174,1 мес., при псевдомиксоме высокой степени злокачественности — 42 мес. Также целесообразно выполнить повторную гипертермическую внутрибрюшинную химиотерапию HIPEC после выполнения полной циторедукции, с применением химиопрепарата, отличного от того, который был использован ранее.

Паллиативная циторедукция с целью устранения конкретного симптома опухоли — допустимый и часто единственно возможный вид оперативного лечения ПМБ, когда полная циторедукция невозможна

3.2 Системная лекарственная терапия

Системная лекарственная терапия при ПМБ имеет ограниченные показания к применению. Учитывая, что в большинстве случаев изначальным субстратом ПМБ являются опухоли аппендикса различного потенциала злокачественности, наиболее применимыми схемами являются режимы, применяемые в лечении колоректального рака (содержащие фторпиримидины, оксалиплатин, иринотекан, анти-VEGF препарат бевацизумаб) (таблица 3).

3.2.1. ПМБ низкой степени злокачественности (*low grade*)

Проведение системной лекарственной терапии (неоадъювантной, адъювантной, паллиативной) не улучшает отдаленные результаты лечения пациентов (ВБП, ОВ) и не рекомендовано. В случае нерезектабельной ПМБ назначение системной лекарственной терапии также несет больше токсичности, нежели потенциальной пользы, в связи с чем в случае отсутствия выраженных симптомов пациентам может быть предложено динамическое наблюдение. Целями такого наблюдения являются определение необходимости для паллиативной операции или другого симптоматического лечения.

3.2.2. ПМБ высокой степени злокачественности (*high grade*)

При ПМБ высокой степени злокачественности системная терапия может быть назначена в адъювантном режиме, а также как паллиативная опция. Назначение химиотерапии

в неоадъювантном режиме при ПМБ высокой степени злокачественности не рекомендовано, т. к. по имеющимся данным не улучшает ни ВБП, ни ОВ. При нерезектабельной ПМБ целесообразно добавление анти-VEGF препарата бевацизумаб к химиотерапии, т. к. это позволяет увеличить как ВБП, так и ОВ. Рекомендуемые режимы лекарственной терапии представлены в табл. 4.

Таблица 4. Рекомендуемые режимы лекарственной терапии ПМБ *high grade*

FOLFOX-6	Оксалиплатин 85 мг/м² 2-часовая инфузия в 1-й день, кальция фолинат 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
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)
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
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
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.
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
de Gramont	Кальция фолинат 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

4. ПРОФИЛАКТИКА

В настоящее время не существует стратегий профилактики ПМБ.

5. ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Большинство рецидивов ПМБ низкой степени злокачественности выявляются в сроке от 3 до 7 лет после операции.

Под наблюдением подразумевают регулярный сбор жалоб и физикальный осмотр больных, выполнение СКТ грудной клетки, СКТ с двойным контрастированием брюш-

ной полости и малого таза, а также исследование маркеров крови (РЭА, CA19-9, CA125) по определенному графику. Первое исследование рекомендуется сделать через 3 месяца после операции, когда послеоперационные изменения (например, скопление жидкости) минимальны, как минимален и риск рецидива, а в последующем проводить каждые 6 мес. в течение первых 5 лет, далее — ежегодно до 10 лет. Цель наблюдения — диагностика рецидива, оценка возможности повторной циторедукции, паллиативной химиотерапии, симптоматических манипуляций, лекарственного симптоматического лечения.

Выполнение ПЭТ-КТ в качестве метода мониторинга не целесообразно.

6. ПРОГНОЗ

Прогноз аппендикулярной муцинозной опухоли определяется стадией заболевания: опухоли, растущие в пределах аппендикса, отличаются очень хорошим прогнозом, тогда как выживаемость больных снижается при перитонеальной диссеминации. В свою очередь, прогноз диссеминированных аппендикулярных муцинозных опухолей определяется степенью злокачественности эпителиального компонента, распространенностью опухоли по брюшине, возможностью достижения максимальной видимой циторедукции при операции.

7. ПАЛЛИАТИВНАЯ ПОМОЩЬ ПАЦИЕНТАМ С ПМБ

Сложности паллиативной помощи пациентам с псевдомиксомой обусловлены биологическими особенностями ПМБ: постепенным развитием симптомов многоуровневой непроходимости ЖКТ, отсутствием паренхиматозных метастазов, медленным и деструктивным ростом скоплений муцина, приводящих к перфорациям ЖКТ и деструкции передней брюшной стенки. Эффективное хирургическое лечение кишечной непроходимости возможно только тогда, когда удается локализовать один или два доминирующих очага непроходимости. При выполнении резекции кишечника по поводу непроходимости или формировании обходного анастомоза хирург должен быть уверен в отсутствии непроходимости в проксимальном и дистальном направлениях от линий швов анастомоза. Нарушение проходимости пилорического отдела желудка и толстой кишки может быть купировано самораскрывающимися стентами. При развитии неукротимой рвоты использование чрескожной гастростомы с целью декомпрессии ведет к улучшению качества жизни пациентов, выписываемых на домашнее лечение. В случаях, когда возможно организовать амбулаторное парентеральное питание, пациенты могут жить от многих месяцев до нескольких лет. Медикаментозное паллиативное лечение пациентов со злокачественной хронической кишечной непроходимостью включает применение аналогов соматостатина (октреотид), антиэметиков (галоперидол, другими опциями могут быть оланзапин, ондансетрон, или метоклопрамид (следует избегать у пациентов с схваткообразными болями в животе), а также блокаторов холинэстеразы (скополамин). Пациентов с хроническим болевым синдромом необходимо обеспечить адекватной

анальгетической терапией. Не рекомендуется проводить ревизии ран брюшной стенки с муцинозным отделяемым и свищами ЖКТ. В данном случае уход должен осуществляться с использованием калоприёмников, собирающих отделяемое, а также барьерных присыпок и плёнок, защищающих кожу от отделяемого из ран и свищей.

Более подробные рекомендации и методики внутрибрюшной гипертермической химиотерапии изложены в виде Консенсуса по лечению больных псевдомиксомой брюшины (Калинин А.Е., Гущин В., Доманский А.А. и соавт. Консенсус по лечению больных псевдомиксомой брюшины. Злокачественные опухоли 2024;14(3s1):4–13. DOI: https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s1-4-13).

Благодарность

Весь авторский коллектив выражает огромную благодарность Вадиму Гущину за наставничество и помощь в написании Клинических рекомендаций RUSSCO (Vadim Gushchin, MD, FACS, Director of Peritoneal Surface Malignancy Program, Institute for Cancer Care at Mercy, Baltimore).

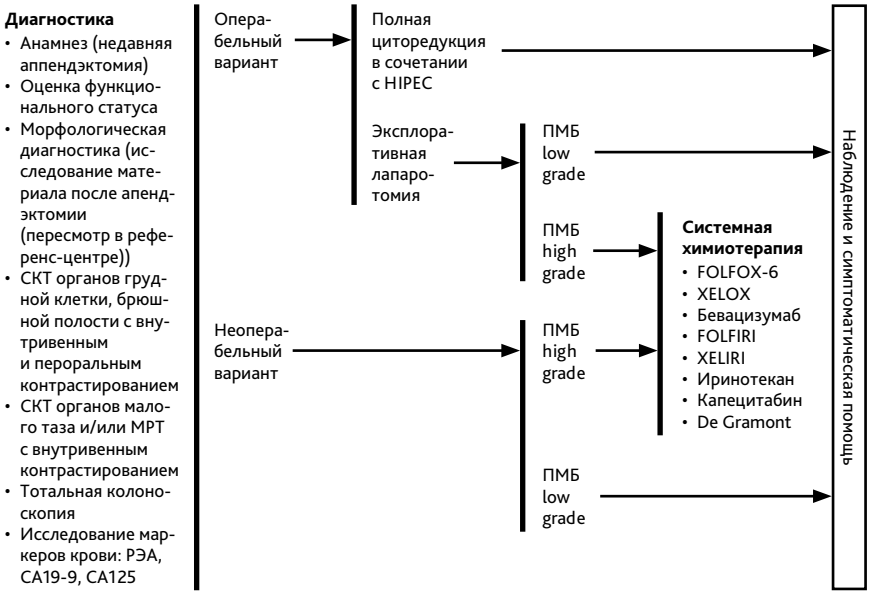


Рисунок 1. Алгоритм обследования и лечения пациентов.

DOI: https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.1-22

Цитирование: Горбунова В.А., Бельцевич Д.Г., Бохян В.Ю. и соавт. Рак коры надпочечника. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 1.1. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):524–532.

РАК КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКА

В данном разделе указаны критерии оценки клинической значимости применения дорогостоящей противоопухолевой лекарственной терапии в соответствии со шкалой, разработанной экспертной группой (см. стр. 7). В тексте они обозначены, как магнитуда клинической значимости (МКЗ).

Коллектив авторов: Горбунова В.А., Бельцевич Д.Г., Бохян В.Ю., Жуликов Я.А., Коломейцева А.А., Мельниченко Г.А., Феденко А.А.

Ключевые слова: рак коры надпочечника, кортизол, митотан

Рак коры надпочечника — редкая 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. Частота гормонально активных опухолей колеблется по различным данным от 30 до 60%, включая также так называемую субклиническую активность. В преобладающем большинстве случаев гормональная активность проявляется гиперкортицизмом (продукция глюкокортикостериодов). 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

T — первичная опухоль	
Tx	Первичная опухоль не может быть оценена
T0	Отсутствуют данные о первичной опухоли
T1	Опухоль не более 5 см в наибольшем измерении
T2	Опухоль более 5 см в наибольшем измерении
T3	Опухоль любого размера с выходом за пределы капсулы, 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 (аортокавальные/паранефральные)
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 T3–4	N1 N0–1	M0 M0
IV	T1–4	N0–1	M1

Прогностически более достоверной считается классификация по ENSAT (табл. 3).

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 нижней полой вены
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.

Диагностика адренокортикального рака основывается на лучевых методах диагностики, в первую очередь на КТ с динамическим внутривенным контрастированием

и оценкой злокачественного потенциала опухоли на основании изучения плотностных характеристик опухоли на разных фазах контрастирования.

Дооперационная морфологическая диагностика при подозрении на первичную злокачественную опухоль надпочечника проводится редко. Пункционная биопсия целесообразна лишь при подозрении на метастатическое поражение надпочечников. 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 стероидных гормонов сыворотки крови (дегидроэпиандростеронсульфат, 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;
- КТ органов брюшной полости с в/в контрастированием;
- КТ органов грудной клетки;
- МРТ брюшной полости при противопоказаниях к проведению КТ с внутривенным контрастированием;
- сцинтиграфию костей скелета (при подозрении на метастатическое поражение костей скелета);
- МРТ/КТ головного мозга с в/в контрастированием (при подозрении на метастатическое поражение головного мозга);
- ПЭТ с ^{18}ФДГ/ПЭТ-КТ при неоднозначных данных КТ;
- определение уровня MSI в опухоли (ПЦР, ИГХ) при местнораспространенном или метастатическом раке коры надпочечника.

Рекомендуемый алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при раке коры надпочечника представлен на рис. 1.

3. ЛЕЧЕНИЕ

3.1. Лечение локализованных стадий рака коры надпочечника

Хирургическое радикальное удаление опухоли единым блоком без повреждения капсулы опухоли при локализованных стадиях болезни (I–III ст.) — единственный метод, позволяющий излечить больного раком коры надпочечника. Адреналэктомию при раке коры надпочечника следует выполнить лапаротомным доступом. При низком риске рецидива заболевания после выполнения радикальной резекции (R0) и при Ki-67 ≤ 10%, I–II стадии рекомендовано динамическое наблюдение.

При высоком риске рецидива (микроскопическая инвазия в сосуды, капсулу опухоли, Ki-67 > 10%, повреждение капсулы опухоли во время операции, III стадия, резекция R1) рекомендована адъювантная терапия митотаном. Продолжительность приема митотана в качестве адъювантной терапии составляет от 2 до 5 лет. Длительность определяется индивидуально, исходя из переносимости и рисков прогрессирования.

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% и T3/4 или N1). В качестве адъювантной терапии в сочетании с митотаном может быть назначена химиотерапия по схеме EP/EC или EDP в количестве от 4 до 6 курсов.

Адъювантная ЛТ может быть рекомендована при высоком риске локального рецидива, например, при резекции R1 или Rx, или III ст.

3.2. Лечение распространенного рака коры надпочечника

У больных с метастатическим АКР и опухолевым тромбозом нижней полой вены на первом этапе необходимо рассмотреть возможность хирургического вмешательства с тромбэктомией.

Пациентам с медленным прогрессированием, олигометастатической болезнью в качестве первичного лечения может быть назначена терапия митотаном в монорежиме, возможно в комбинации с циторедуктивными операциями.

Пациенты с неоперабельным раком коры надпочечника, наличием распространённого метастатического процесса после резекции первичной опухоли, быстрым прогрессированием заболевания должны получать цитотоксическую терапию в комбинации с митотаном. Наиболее эффективной схемой ХТ при распространенном раке коры надпочечника является комбинация этопозида, доксорубицина и цисплатина на фоне постоянного приема митотана (EDP-M). При наличии противопоказаний к назначению антрациклинов рекомендуется проводить цитотоксическую терапию по схеме этопозид + цисплатин/карбоплатин на фоне постоянного приема митотана (табл. 4).

Паллиативная ЛТ является методом выбора при метастазах в костях и головном мозге (30–40 Гр).

Таблица 4. Рекомендуемые режимы химиотерапии I линии распространенного рака коры надпочечника

	Режим	Класс клинической значимости
EDP-M[1]	Этопозид 100 мг/м² в/в во 2–4-й дни + доксорубицин 40 мг/м² в/в в 1-й день + цисплатин 40 мг/м² в/в в 3-й и 4-й дни, 1 раз в 28 дней, 6–8 курсов + митотан ежедневно в дозе, обеспечивающей его содержание в сыворотке крови на уровне 14–20 мкг/мл, непрерывно	IIB
EP-M[1]	Этопозид 100 мг/м² в/в в 1–3-й дни + цисплатин 75 мг/м² в/в в 1-й день каждые 21 день + митотан ежедневно в дозе, обеспечивающей его содержание в сыворотке крови на уровне 14–20 мкг/мл, непрерывно	IIB
EC-M[1]	Этопозид 100 мг/м² в/в в 1–3-й дни + карбоплатин AUC5 в/в в 1-й день каждые 21 день + митотан ежедневно в дозе, обеспечивающей его содержание в сыворотке крови на уровне 14–20 мкг/мл, непрерывно	IIB

[1] *В данный режим (кроме митотана) входят препараты, не зарегистрированные по показанию адренокортикальный рак.*

Следует рассмотреть добавление локальных методов контроля (хирургическое лечение, стереотаксическая лучевая терапия/хирургия, интервенционные вмешательства) у пациентов с олигометастатическим заболеванием при длительности контроля заболевания на фоне системной терапии не менее 6 мес.

Пациентам с прогрессированием в сроки ≥ 6 мес. после завершения платиносодержащей ХТ по поводу метастатического рака коры надпочечника следует рассмотреть проведение реиндукции платиносодержащей ХТ на фоне продолжающегося приема митотана.

. Рекомендуется сохранять терапию митотаном как минимум в течение двух линий лечения. В третьей и последующих линиях терапии у пациентов с бесплатиновым интервалом < 6 мес. при отсутствии признаков гиперкортицизма и плохой переносимости митотана, возможна его отмена, при этом заместительная терапия гидрокортизоном продолжается.

В качестве 2-й и последующих линий лечения рака коры надопочечника могут применяться: комбинация гемцитабина и капецитабина, темозоломид, пембролизумаб и кабозантиниб (табл. 5).

В качестве II и последующих линий может быть рекомендован пембролизумаб (табл. 5). 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 варьирует от 14 до 23%, а контроль болезни наблюдается примерно у 50% больных. Препарат может быть назначен по решению врачебной комиссии.

Кабозантиниб продемонстрировал свою эффективность в качестве второй и последующих линий терапии АКР в одном ретроспективном и одном проспективном исследовании

II фазы, ЧОО 11%, частота контроля болезни ≥ 4 мес. — 72%, медиана выживаемости без прогрессирования 6 мес. Назначение кабозантиниба требует отмены митотана, поскольку митотан является индуктором экспрессии CYP3A4, что приводит к быстрому метаболизму и снижению концентрации кабозантиниба. При этом заместительная терапия гидрокортизоном продолжается. В клиническом исследовании кабозантиниб назначался только пациентам с концентрацией митотана в плазме крови < 2 мкг/мл. Поскольку продолжение митотана в комбинации с химиотерапией во второй линии лечения повышает эффективность терапии, кабозантиниб может быть назначен в качестве третьей и последующих линий терапии по решению врачебной комиссии.

Рекомендуемый алгоритм лечения распространенного рака коры надпочечника представлен на рис. 1

Таблица 5. Рекомендуемые режимы химиотерапии, применяемые во II–III линиях лечения распространенного рака коры надпочечника

Режим	Уровень клинической значимости
Гемцитабин[1] 800 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 21 день + капецитабин 1650–2000 мг/м² внутрь 1–14-й дни каждые 21 день + митотан ежедневно в дозе, обеспечивающей его содержание в сыворотке крови на уровне 14–20 мкг/мл, непрерывно	IID
Гемцитабин[1] 800 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 21 день + капецитабин 1500 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности + митотан ежедневно в дозе, обеспечивающей его содержание в сыворотке крови на уровне 14–20 мкг/мл, непрерывно	IID
Темозоломид[1] 150–200 мг/м² внутрь в 1–5-й дни цикла каждые 28 дней ± митотан ежедневно в дозе, обеспечивающей его содержание в сыворотке крови на уровне 14–20 мкг/мл, непрерывно	IID
Пембролизумаб[1] 200 мг в/в кап. 1 раз в 3 нед. или 400 мг 1 раз в 6 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности, но не более 2 лет ± митотан ежедневно в дозе, обеспечивающей его содержание в сыворотке крови на уровне 14–20 мкг/мл, непрерывно	IID
Кабозантиниб[1,2,3] 60 мг внутрь 1 раз в сутки ежедневно до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности	IID

[1] *В данный режим входят препараты (кроме митотана), не зарегистрированные по показанию адренокортикальный рак.*

[2] *Третья и последующие линии терапии после прогрессирования на платиносодержащей химиотерапии.*

[3] *Назначение кабозантиниба требует отмены митотана, поскольку митотан является индуктором экспрессии CYP3A4, что приводит к быстрому метаболизму и снижению концентрации кабозантиниба. При этом гормонзаместительная терапия гидрокортизоном продолжается. В клиническом исследовании кабозантиниб назначался только пациентам с концентрацией митотана в плазме крови < 2 мкг/мл.*

3.3. Рекомендации по лечению митотаном

Терапию митотаном начинают с дозы 1–2 г/сут. с последующим повышением 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:

- через 4 недели от момента выхода на дозу 4 или 6 г/сут;
- каждые 6–8 нед. до достижения целевой концентрации;
- при сохранении концентрации митотана в пределах терапевтического диапазона в течение ≥ 6 мес. в дальнейшем возможен контроль концентрации митотана 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 надпочечникового стероидогенеза и опасностью развития острой надпочечниковой недостаточности все пациенты без гиперкортицизма, получающие митотан, должны также получать заместительную терапию ГКС, она начинается с первого дня терапии митотаном и продолжается после завершения его приема. У пациентов с гиперкортицизмом заместительная терапия должна быть назначена при появлении клинических или лабораторных признаков надпочечниковой недостаточности. В небольшом наблюдательном исследовании было показано, что у 78,3% больных гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система полностью восстанавливается после отмены митотана, а медиана времени до ее восстановления — 2,5 года. Таким образом заместительная терапия ГКС продолжается даже после завершения адъювантной терапии митотаном. Решение вопроса о снижении суточной дозы или отмене ГКС возможно только после лабораторного обследования под контролем эндокринолога. Рекомендуемые дозы ГКС, используемые для заместительной терапии:

- гидрокортизон 50–75 мг/сут. или
- кортизона ацетат 75–100 мг/сут. или
- преднизолон 12.5–25 мг/сут.

При присоединении интеркуррентных заболеваний, стрессе (психологические или тяжелые физические нагрузки) необходимо увеличивать дозу ГКС в 1.5–3 раза на время острой фазы заболевания или момент воздействия стресса. В дальнейшем целесообразен возврат к обычной заместительной дозе, которую пациент принимал до болезни.

В случае невозможности перорального приема ГКС по любым причинам, возникновения любых острых состояний необходим переход на парентеральный путь введения ГКС.

Оценка эффективности заместительной терапии производится по клиническим критериям. Оценивать минералокортикоидную недостаточность необходимо с учетом параметров гемодинамики по уровню электролитов и ренина 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 или снижен, свободный Т4 снижен, свободный Т3 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. В объем обследований входит КТ. ПЭТ-КТ рекомендуется проводить только при подозрении на метастатический процесс по данным КТ.

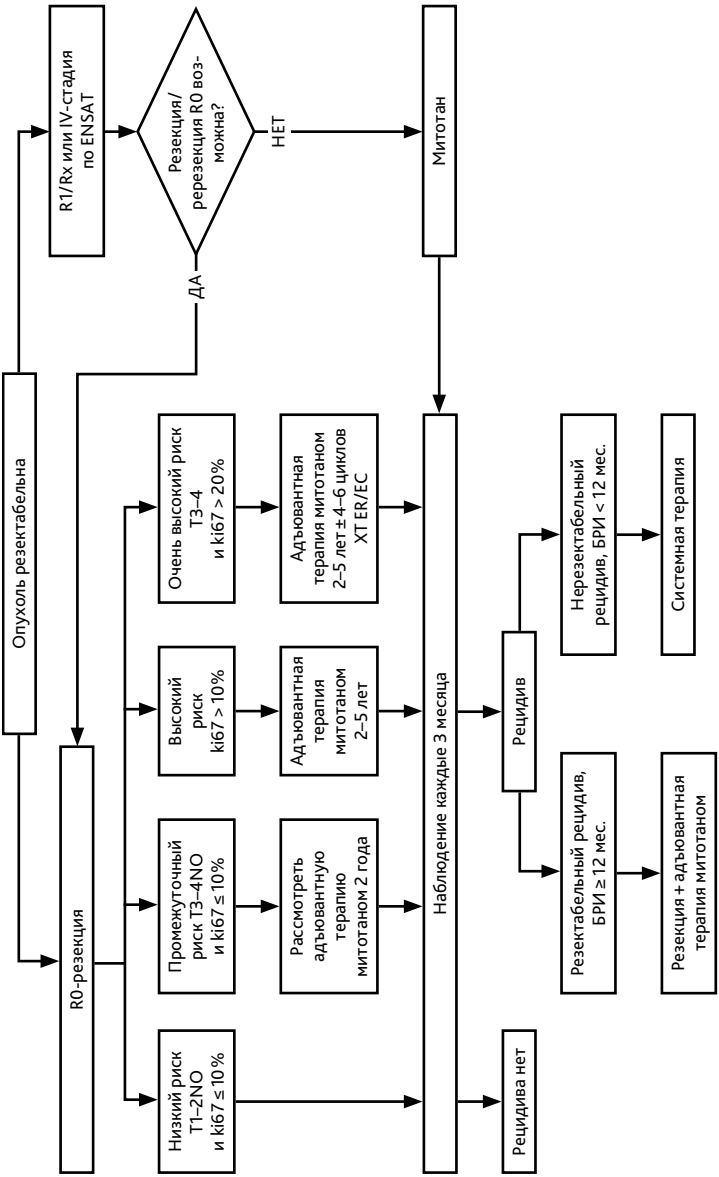


Рисунок 1. Алгоритм лечения адренокортикального рака

ПЕРЕЧЕНЬ ЖИЗНЕННО НЕОБХОДИМЫХ И ВАЖНЕЙШИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ НА 2025 ГОД

Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты (ЖНВЛП) — перечень лекарственных препаратов, утверждаемый Правительством Российской Федерации в целях государственного регулирования цен на лекарственные средства.

Перечень ЖНВЛП содержит список лекарственных средств под международными непатентованными наименованиями и охватывает практически все виды медицинской помощи, предоставляемой гражданам Российской Федерации в рамках государственных гарантий, в частности, скорую медицинскую помощь, стационарную помощь, специализированную амбулаторную и стационарную помощь, а также включает в себя значительный объём лекарственных средств, реализуемых в коммерческом секторе.

Кроме того, перечень ЖНВЛП служит основой для разработки клинических рекомендаций, региональных перечней субъектов Российской Федерации и формулярных перечней лекарственных средств медицинских организаций стационарного типа. Он сформирован с использованием международной Анатомо-терапевтической и химической классификации лекарственных средств (АТХ).

Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения (ЖНВЛП) на 2025 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 распоряжениями Правительства РФ от 23.11.2020, 23.12.2021, 24.08.2022, 09.06.2023, 16.04.2024, 15.01.2025

Перечень ЖНВЛП утверждается ежегодно. В этом году он пополнился за счёт:

L01E	*ингибиторы протеинкиназы*	
	ингибиторы протеинкиназы Брутона	**занубрутиниб**
L01F	*моноклональные антитела и конъюгаты антител*	
	ингибиторы CD38 (кластеры дифференцировки 38)	**даратумумаб** **изатуксимаб**
L01X	*другие противоопухолевые препараты*	
	моноклональные антитела	**инотузумаб озогамицин** **полатузумаб ведотин**

	прочие противоопухолевые препараты	**алпелисиб**
	комбинации противоопухолевых препаратов	**нурулимаб + пролголимаб**
L04	*иммунодепрессанты*	
	селективные иммунодепрессанты	**анифролумаб**
		иммуноглобулин антитимоцитарный лошадиный

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; • порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий
		мелфалан	• лиофилизат для приготовления раствора для внутрисосудистого введения; • таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		хлорамбуцил	• таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		циклофосфамид	• лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного 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 пленочной оболочкой
L01AD	производные нитрозомочевины	кармустин	• лиофилизат для приготовления раствора для инфузий
		ломустин	• капсулы

Код АТХ	АТХ	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
L01AX	другие алкилирующие средства	дакарбазин	• лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения
		темозоломид	• капсулы; • лиофилизат для приготовления раствора для инфузий
L01B	антиметаболиты		
L01BA	аналоги фолиевой кислоты	метотрексат	• концентрат для приготовления раствора для инфузий; • лиофилизат для приготовления раствора для инфузий; • лиофилизат для приготовления раствора для инъекций; • раствор для инъекций; • раствор для подкожного введения • таблетки; • таблетки, покрытые оболочкой; • таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		пеметрексед	• лиофилизат для приготовления раствора для инфузий
		ралтитрексид	• лиофилизат для приготовления раствора для инфузий
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 пленочной оболочкой
L01BC	аналоги пиримидина	азацитидин	• лиофилизат для приготовления суспензии для подкожного введения
		гемцитабин	• лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий • лиофилизат для приготовления раствора для инфузий • концентрат для приготовления раствора для инфузий
		капецитабин	• таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Код АТХ	АТХ	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
		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; • концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения
		доксорубицин	• концентрат для приготовления раствора для внутриартериального, внутривенного 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	• липофилизат 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 внутрипузырного введения; • липофилизат для приготовления раствора для внутрисосудистого и внутрипузырного введения; • липофилизат для приготовления раствора для внутриартериального, внутрипузырного введения и инфузий
L01DC	другие противоопухолевые антибиотики	блеомицин	• липофилизат для приготовления раствора для инъекций
		иксабепилон	• липофилизат для приготовления раствора для инфузий
		митомицин	• липофилизат для приготовления раствора для инъекций;
L01E	ингибиторы протеинкиназы		
L01EL	ингибиторы тирозинкиназы Брутона	занубрутиниб	• капсулы
L01F	моноклональные антитела и конъюгаты антител		
L01FC	ингибиторы CD38 (кластеры дифференцировки 38)	даратумумаб	• концентрат для приготовления раствора для инфузий; • раствор для подкожного введения
		изатуксимаб	• концентрат для приготовления раствора для инфузий
L01X	другие противоопухолевые препараты		
L01XA	препараты платины	карбоплатин	• концентрат для приготовления раствора для инфузий; • липофилизат для приготовления раствора для инфузий
		оксалиплатин	• концентрат для приготовления раствора для инфузий; • липофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий; • липофилизат для приготовления раствора для инфузий

Код АТХ	АТХ	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
		цисплатин	• концентрат для приготовления раствора для инфузий; • 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	• лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий; • порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий
		брентуксимаб ведотин	• лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий
		дурвалумаб	• концентрат для приготовления раствора для инфузий
		инотузумаб озогамицин	• лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий
		ипилимумаб	• концентрат для приготовления раствора для инфузий
		ниволумаб	• концентрат для приготовления раствора для инфузий
		обинутузумаб	• концентрат для приготовления раствора для инфузий
		панитумумаб	• концентрат для приготовления раствора для инфузий
		пембролизумаб	• концентрат для приготовления раствора для инфузий
		пертузумаб	• концентрат для приготовления раствора для инфузий
		полатузумаб ведотин	• лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий
		пролголимаб	• концентрат для приготовления раствора для инфузий

Код АТХ	АТХ	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
		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 пленочной оболочкой
		акалабрутиниб	• капсулы
		акситиниб	• таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		алектиниб	• капсулы
		афатиниб	• таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		бозутиниб	• таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		вандетаниб	• таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		вемурафениб	• таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		гефитиниб	• таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		дабрафениб	• капсулы
		дазатиниб	• таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		ибрутиниб	• капсулы
		иматиниб	• капсулы; • таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		кабозантиниб	• таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		кобиметиниб	• таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		кризотиниб	• капсулы
		лапатиниб	• таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		ленватиниб	• капсулы
		мидостаурин	• капсулы

Код АТХ	АТХ	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
		нилотиниб	• капсулы
		нинтеданиб	• капсулы мягкие
		осимертиниб	• таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		пазопаниб	• таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		палбоциклиб	• капсулы
		регорафениб	• таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		рибоциклиб	• таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		руксолитиниб	• таблетки
		сорафениб	• таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		сунитиниб	• капсулы
		траметиниб	• таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		церитиниб	• капсулы
		эрлотиниб	• таблетки, покрытые пленочной оболочкой
L01XX	прочие противоопухолевые препараты	алпелисиб	• таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		аспарагиназа	• лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения
		афлиберцепт	• концентрат для приготовления раствора для инфузий; • раствор для внутриглазного 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 пленочной оболочкой
		висмодегиб	• капсулы
		гидроксикарбамид	• капсулы
		иксазомиб	• капсулы
		иринотекан	• концентрат для приготовления раствора для инфузий
		карфилзомиб	• лиофилизат для приготовления раствора для инфузий
		митотан	• таблетки

Код АТХ	АТХ	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
		олапариб	• таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		пегаспаргаза	• лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения и инфузий
		талазопариб	• капсулы
		третиноин	• капсулы
		фактор некроза опухоли альфа-1 (тимозин рекомбинантный)	• лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения
		эрибулин	• раствор для внутривенного введения
L01XY	комбинации противоопухолевых препаратов	нурулимаб + пролголимаб	• концентрат для приготовления раствора для инфузий
L02	противоопухолевые гормональные препараты		
L02A	гормоны и родственные соединения		
L02AB	гестагены	медроксипрогестерон	• суспензия для внутримышечного введения; • таблетки
L02AE	аналоги гонадотропин-рилизинг гормона	бусерелин	• лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия
		гозерелин	• имплантат; • 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

Код АТХ	АТХ	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
		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
L03	иммуностимуляторы		
L03A	иммуностимуляторы		
L03AA	колониестимулирующие факторы	филграстим	• раствор для внутривенного и подкожного введения; • раствор для подкожного введения
		эмпэгфилграстим	• раствор для подкожного введения

Код АТХ	АТХ	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
L03AB	интерфероны	интерферон альфа	• гель для местного и наружного применения; • капли назальные; • спрей назальный дозированный; • лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного субконъюктивального введения и закапывая 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; • суппозитории ректальные
		интерферон бета-1a	• лиофилизат для приготовления раствора 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 бета-1a	• раствор для подкожного введения

Код АТХ	АТХ	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
		сампэгинтерферон бета-1а	• раствор для внутримышечного введения
		цепэгинтерферон альфа-2b	• раствор для подкожного введения
L03AX	другие иммуностимуляторы	азоксимера бромид	• лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения; • суппозитории вагинальные и ректальные; • таблетки
		вакцина для лечения рака мочевого пузыря БЦЖ	• лиофилизат для приготовления суспензии для внутрипузырного введения
		глатирамера ацетат	• раствор для подкожного введения
		глутамил-цистеинил-глицин динатрия	• раствор для инъекций
		меглюмина акридонацетат	• раствор для внутривенного и внутримышечного введения;
		тилорон	• капсулы; • таблетки, покрытые оболочкой; • таблетки, покрытые пленочной 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
		анифролумаб	• концентрат для приготовления раствора для инфузий
		апремиласт	• таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		барицитиниб	• таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		белимумаб	• лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий
		ведолизумаб	• лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий
		дивозилимаб	• концентрат для приготовления раствора для инфузий;

Код АТХ	АТХ	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
		иммуноглобулин антитимоцитарный	• концентрат для приготовления раствора для инфузий; • лиофилизат для приготовления раствора для инфузий
		иммуноглобулин антитимоцитарный лошадиный	• концентрат для приготовления раствора для инфузий
		кладрибин	• таблетки
		лефлуномид	• таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		микофенолата мофетил	• капсулы; • таблетки, покрытые пленочной 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 пленочной оболочкой
		терифлуномид	• таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		тофацитиниб	• таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		упадацитиниб	• таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой
		финголимод	• капсулы
		эверолимус	• таблетки; • таблетки диспергируемые
		экулизумаб	• концентрат для приготовления раствора для инфузий
L04AB	ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа)	адалимумаб	• 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
		цертолизумаба пэгол	• раствор для подкожного введения
		этанерцепт	• лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения; • раствор для подкожного введения

Код АТХ	АТХ	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
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 подкожного 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
		секукинумаб	• лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения; • раствор для подкожного введения
		тоцилизумаб	• концентрат для приготовления раствора для инфузий; • раствор для подкожного введения
		устекинумаб	• раствор для подкожного введения
L04AD	ингибиторы кальциневрина	такролимус	• капсулы; • капсулы пролонгированного действия; • концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения; • мазь для наружного применения
		циклоспорин	• капсулы; • капсулы мягкие; • концентрат для приготовления раствора для инфузий; • раствор для приёма внутрь
L04AX	другие иммунодепрессанты	азатиоприн	• таблетки
		диметилфумарат	• капсулы кишечнорастроримые
		леналидомид	• капсулы
		пирфенидон	• капсулы; • таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		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-го 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 ямочки
- **C09.1** Дужки нёбной миндалины (передней) (задней)
- **C09.8** Поражение миндалины, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
- **C09.9** Миндалины неуточненной

C10 Злокачественное новообразование ротоглотки

Исключено: миндалины (C09.-)

- **C10.0** Ямки надгортанника
- **C10.1** Передней поверхности надгортанника

  Исключено: надгортанника (участка над подъязычной костью) БДУ (C32.1)
- **C10.2** Боковой стенки ротоглотки
- **C10.3** Задней стенки ротоглотки
- **C10.4** Жаберных щелей
- **C10.8** Поражение ротоглотки, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
- **C10.9** Ротоглотки неуточненное

C11 Злокачественное новообразование носоглотки

- **C11.0** Верхней стенки носоглотки
- **C11.1** Задней стенки носоглотки
- **C11.2** Боковой стенки носоглотки
- **C11.3** Передней стенки носоглотки

C11.8 Поражение носоглотки, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
C11.9 Носоглотки неуточненное

C12 Злокачественное новообразование грушевидного синуса
C13 Злокачественное новообразование нижней части глотки
Исключено: грушевидного синуса (C12)
C13.0 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/3*

C45.0 Мезотелиома плевры

Исключено: *другие злокачественные новообразования плевры (C38.4)*

C45.1 Мезотелиома брюшины

Исключено: *другие злокачественные новообразования брюшины (C48.-)*

C45.2 Мезотелиома перикарда

Исключено: *другие злокачественные новообразования перикарда (C38.0)*

C45.7 Мезотелиома других локализаций

C45.9 Мезотелиома неуточненная

C46 Саркома Капоши

Включено: морфологический код M9140 с кодом характера новообразования/3

C46.0 Саркома Капоши кожи
C46.1 Саркома Капоши мягких тканей
C46.2 Саркома Капоши нёба
C46.3 Саркома Капоши лимфатических узлов
C46.7 Саркома Капоши других локализаций
C46.8 Саркома Капоши множественных органов
C46.9 Саркома Капоши неуточненной локализации

C47 Злокачественное новообразование периферических нервов и вегетативной нервной системы

Включено: симпатических и парасимпатических нервов и ганглиев

C47.0 Периферических нервов головы, лица и шеи

Исключено: периферических нервов глазницы (C69.6)

C47.1 Периферических нервов верхней конечности, включая область плечевого пояса
C47.2 Периферических нервов нижней конечности, включая тазобедренную область
C47.3 Периферических нервов грудной клетки
C47.4 Периферических нервов живота
C47.5 Периферических нервов таза
C47.6 Периферических нервов туловища неуточненное
C47.8 Поражение периферических нервов и вегетативной нервной системы, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
C47.9 Периферических нервов и вегетативной нервной системы неуточненной локализации

C48 Злокачественное новообразование забрюшинного пространства и брюшины

Исключено: мезотелиома (C45.-)
саркома Капоши (C46.1)

C48.0 Забрюшинного пространства
C48.1 Уточнённых частей брюшины
C48.2 Брюшины неуточненной части
C48.8 Поражение забрюшинного пространства и брюшины, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

C49 Злокачественное новообразование других типов соединительной и мягких тканей

Включено: *жировой ткани*
кровеносного сосуда
лимфатического сосуда
мышцы
связки, кроме маточной
синовиальной оболочки
суставной сумки
сухожилия (сухожильного влагалища)
фасции
хряща

Исключено: *брюшины (C48.-)*
забрюшинного пространства (C48.0)
мезотелиома (C45.-)
периферических нервов и вегетативной нервной системы (C47.-)
саркома Капоши (C46.-)
соединительной ткани молочной железы (C50.-)
хряща:
– гортани (C32.3)
– носа (C30.0)
– суставного (C40–C41)

C49.0 Соединительной и мягких тканей головы, лица и шеи
Исключено: *соединительной ткани глазницы (C69.6)*

C49.1 Соединительной и мягких тканей верхней конечности, включая область плечевого пояса

C49.2 Соединительной и мягких тканей нижней конечности, включая тазобедренную область

C49.3 Соединительной и мягких тканей грудной клетки
Исключено: *вилочковой железы [тимуса] (C37)*
молочной железы (C50.-)
сердца (C38.0)
средостения (C38.1-C38.3)

C49.4 Соединительной и мягких тканей живота

C49.5 Соединительной и мягких тканей таза

C49.6 Соединительной и мягких тканей туловища неуточненной локализации

C49.8 Поражение соединительной и мягких тканей, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

C49.9 Соединительной и мягких тканей неуточненной локализации

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (C50)

C50 Злокачественное новообразование молочной железы
Включено: соединительной ткани молочной железы
Исключено: кожи молочной железы (C43.5, C44.5)
- **C50.0** Соска и ареолы
- **C50.1** Центральной части молочной железы
- **C50.2** Верхневнутреннего квадранта молочной железы
- **C50.3** Нижневнутреннего квадранта молочной железы
- **C50.4** Верхненаружного квадранта молочной железы
- **C50.5** Нижненаружного квадранта молочной железы
- **C50.6** Подмышечной задней части молочной железы
- **C50.8** Поражение молочной железы, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
- **C50.9** Молочной железы неуточненной части

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ (C51–C58)

Включено: кожи женских половых органов

C51 Злокачественное новообразование вульвы
- **C51.0** Большой срамной губы
- **C51.1** Малой срамной губы
- **C51.2** Клитора
- **C51.8** Поражение вульвы, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
- **C51.9** Вульвы неуточненной части

C52 Злокачественное новообразование влагалища

C53 Злокачественное новообразование шейки матки
- **C53.0** Внутренней части
- **C53.1** Наружной части
- **C53.8** Поражение шейки матки, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
- **C53.9** Шейки матки неуточненной части

C54 Злокачественное новообразование тела матки
- **C54.0** Перешейка матки
- **C54.1** Эндометрия
- **C54.2** Миометрия
- **C54.3** Дна матки

C54.8 Поражение тела матки, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
C54.9 Тела матки неуточненной локализации

C55 Злокачественное новообразование матки неуточненной локализации
C56 Злокачественное новообразование яичника
C57 Злокачественное новообразование других и неуточненных женских половых органов
C57.0 Фаллопиевой трубы
C57.1 Широкой связки
C57.2 Круглой связки
C57.3 Параметрия
C57.4 Придатков матки неуточненных
C57.7 Других уточнённых женских половых органов
C57.8 Поражение женских половых органов, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
C57.9 Женских половых органов неуточненной локализации

C58 Злокачественное новообразование плаценты
Исключено: пузырный занос:
– БДУ (O01.9)
– злокачественный (D39.2)
– инвазивный (D39.2)
хорионаденома (деструирующая) (D39.2)

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ МУЖСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ (C60–C63)

Включено: кожи мужских половых органов

C60 Злокачественное новообразование полового члена
C60.0 Крайней плоти
C60.1 Головки полового члена
C60.2 Тела полового члена
C60.8 Поражение полового члена, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
C60.9 Полового члена неуточненной локализации

C61 Злокачественное новообразование предстательной железы
C62 Злокачественное новообразование яичка
C62.0 Неопустившегося яичка
C62.1 Опущенного яичка
C62.9 Яичка неуточненное

C63 Злокачественное новообразование других и неуточненных мужских половых органов
- **C63.0** Придатка яичка
- **C63.1** Семенного канатика
- **C63.2** Мошонки
- **C63.7** Других уточнённых мужских половых органов
- **C63.8** Поражение мужских половых органов, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
- **C63.9** Мужских половых органов неуточненной локализации

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ (C64–C68)

C64 Злокачественное новообразование почки, кроме почечной лоханки

Исключено: почечной:
– лоханки (C65)
– чашки (C65)

C65 Злокачественное новообразование почечных лоханок

C66 Злокачественное новообразование мочеточника

Исключено: мочеточникового отверстия мочевого пузыря (C67.6)

C67 Злокачественное новообразование мочевого пузыря
- **C67.0** Треугольника мочевого пузыря
- **C67.1** Купола мочевого пузыря
- **C67.2** Боковой стенки мочевого пузыря
- **C67.3** Передней стенки мочевого пузыря
- **C67.4** Задней стенки мочевого пузыря
- **C67.5** Шейки мочевого пузыря
- **C67.6** Мочеточникового отверстия
- **C67.7** Первичного мочевого протока (урахуса)
- **C67.8** Поражение мочевого пузыря, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
- **C67.9** Мочевого пузыря неуточненной части

C68 Злокачественное новообразование других и неуточненных мочевых органов

Исключено: мочеполового тракта БДУ:
– у женщин (C57.9)
– у мужчин (C63.9)

C68.0 Уретры
Исключено: уретрального отверстия мочевого пузыря (C67.5)
C68.1 Парауретральных желез
C68.8 Поражение мочевых органов, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
C68.9 Мочевых органов неуточненное

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ГЛАЗА, ГОЛОВНОГО МОЗГА И ДРУГИХ ОТДЕЛОВ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ (C69–C72)

C69 Злокачественное новообразование глаза и его придаточного аппарата
Исключено: века (кожи) (C43.1, C44.1)
зрительного нерва (C72.3)
соединительной ткани века (C49.0)
C69.0 Конъюнктивы
C69.1 Роговицы
C69.2 Сетчатки
C69.3 Сосудистой оболочки
C69.4 Ресничного [цилиарного] тела
C69.5 Слёзной железы и протока
C69.6 Глазницы
Исключено: костей глазницы (C41.0)
C69.8 Поражение глаза и его придаточного аппарата, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
C69.9 Глаза неуточненной части

C70 Злокачественное новообразование мозговых оболочек
C70.0 Оболочек головного мозга
C70.1 Оболочек спинного мозга
C70.9 Мозговых оболочек неуточненных

C71 Злокачественное новообразование головного мозга
Исключено: ретробульбарной ткани (C69.6)
черепных нервов (C72.2-C72.5)
C71.0 Большого мозга, кроме долей и желудочков
C71.1 Лобной доли
C71.2 Височной доли
C71.3 Теменной доли
C71.4 Затылочной доли

C71.5 Желудочка мозга
Исключено: четвёртого желудочка (C71.7)
C71.6 Мозжечка
C71.7 Ствола мозга
C71.8 Поражение, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций головного мозга
C71.9 Головного мозга неуточненной локализации

C72 Злокачественное новообразование спинного мозга, черепных нервов и других отделов центральной нервной системы
Исключено: мозговых оболочек (C70.-)
периферических нервов и вегетативной нервной системы (C47.-)
C72.0 Спинного мозга
C72.1 Конского хвоста
C72.2 Обонятельного нерва
C72.3 Зрительного нерва
C72.4 Слухового нерва
C72.5 Других и неуточненных черепных нервов
C72.8 Поражение головного мозга и других отделов центральной нервной системы, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
C72.9 Центральной нервной системы неуточненного отдела

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ДРУГИХ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ (C73–C75)

C73 Злокачественное новообразование щитовидной железы
C74 Злокачественное новообразование надпочечника
C74.0 Коры надпочечника
C74.1 Мозгового слоя надпочечника
C74.9 Надпочечника неуточненной части

C75 Злокачественное новообразование других эндокринных желез и родственных структур

Исключено: *вилочковой железы [тимуса] (C37)*
надпочечника (C74.-)
островковых клеток поджелудочной железы (C25.4)
щитовидной железы (C73)
яичка (C62.-)
яичника (C56)

C75.0 Паращитовидной [околощитовидной] железы
C75.1 Гипофиза
C75.2 Краниофарингеального протока
C75.3 Шишковидной железы
C75.4 Каротидного гломуса
C75.5 Аортального гломуса и других параганглиев
C75.8 Поражение более, чем одной эндокринной железы, неуточненное

Примечание: *если локализации множественных поражений известны, они должны кодироваться раздельно.*

C75.9 Эндокринной железы неуточненной

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ НЕТОЧНО ОБОЗНАЧЕННЫХ, ВТОРИЧНЫХ И НЕУТОЧНЕННЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ (C76–C80)

C76 Злокачественное новообразование других и неточно обозначенных локализаций

Исключено: *злокачественное новообразование:*
– лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей (C81–C96)
– мочеполового тракта БДУ:
– у женщин (C57.9)
– у мужчин (C63.9)
– неуточненной локализации (C80)

C76.0 Головы, лица и шеи
C76.1 Грудной клетки
C76.2 Живота
C76.3 Таза
C76.4 Верхней конечности
C76.5 Нижней конечности
C76.7 Других неуточненных локализаций

C76.8 Поражение других и неточно обозначенных локализаций, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

C77 Вторичное и неуточненное злокачественное новообразование лимфатических узлов

Исключено: злокачественные новообразования лимфатических узлов, уточнённые как первичные (C81–C88, C96.-)

- **C77.0** Лимфатических узлов головы, лица и шеи
- **C77.1** Внутригрудных лимфатических узлов
- **C77.2** Внутрибрюшных 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
C79.9 Вторичное злокачественное новообразование неуточненной локализации

C80 Злокачественное новообразование без уточнения локализации
C80.0 Злокачественное новообразование неизвестной первичной локализации, так обозначенное
C80.9 Злокачественное новообразование неуточненное

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
C81.4 Классическая лимфома Ходжкина, богатая лимфоцитами
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
C82.3 Фолликулярная лимфома IIIa степени
C82.4 Фолликулярная лимфома IIIb степени
C82.5 Диффузная центрофолликулярная лимфома
C82.6 Кожная центрофолликулярная лимфома
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
C84.6 Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-позитивная
C84.7 Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-негативная
C84.8 Кожная Т-клеточная лимфома неуточненная
C84.9 Зрелая T/NK-клеточная лимфома неуточненная

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.
C85.2 Средостенная (тимусная) большая В-клеточная лимфома
C85.7 Другие уточнённые типы неходжкинской лимфомы
C85.9 Неходжкинская лимфома неуточненного типа

C86 Другие уточненные типы Т/NK-клеточной лимфомы
C86.0 Экстранодальная Т/NK-клеточная лимфома, назальный тип
C86.1 Печеночно-селезеночная Т-клеточная лимфома
C86.2 Т-клеточная лимфома энтеропатического (кишечного) типа
C86.3 Подкожная панникулитоподобная Т-клеточная лимфома
C86.4 Бластическая NK-клеточная лимфома
C86.5 Ангиоиммунобластическая Т-клеточная лимфома
C86.6 Первичные кожные СИЗО-позитивные Т-клеточные пролиферации

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
C88.4 Экстранодальная В-клеточная лимфома краевой зоны, ассоциированная с лимфоидной тканью слизистой оболочки
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
C90.3 Одиночная плазмоцитома

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
C91.6 Пролимфоцитарная лейкемия Т-клеточного типа
C91.7 Другой уточнённый лимфоидный лейкоз
C91.8 Зрелая В-клеточная лейкемия типа Беркитта
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
C92.6 Острая миелоидная лейкемия с аномалиями 11q23
C92.7 Другой миелоидный лейкоз
C92.8 Острая миелоидная лейкемия с мультилинеарной дисплазией
C92.9 Миелоидный лейкоз неуточненный

C93 Моноцитарный лейкоз
Включено: моноцитоидный 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
C93.3 Юношеская миеломоноцитарная лейкемия
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: лейкемический ретикулоэндотелиоз (C91.4) плазмоклеточный лейкоз (C90.1)
C94.0 Острая эритремия и эритролейкоз
C94.1 Хроническая эритремия
C94.2 Острый мегакариобластный лейкоз
C94.3 Тучноклеточный лейкоз
C94.4 Острый панмиелоз
C94.5 Острый миелофиброз
C94.6 Миелодиспластическое и миелопролиферативное заболевание, не классифицированное в других рубриках
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
C96.4 Саркома из дендритных (вспомогательных) клеток
C96.5 Многоочаговый и односистемный гистиоцитоз из клеток Лангерганса
C96.6 Одноочаговый гистиоцитоз из клеток Лангерганса
C96.8 Гистиоцитарная саркома
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:

Клинические рекомендации RUSSCO.
Часть 1.1
Лекарственное лечение злокачественных опухолей

Главный редактор Моисеенко В. М.
Научный редактор Гладков О. А.
Редакторы спецвыпуска:
Барболина Т. Д., Дудина И. А., Карабина Е. В.,
Тарарыкова А. А., Семенова А. И.
Технический редактор-координатор Плыкина А. А.

Российское общество
клинической онкологии (RUSSCO)
127051, г. Москва, Трубная улица, д. 25, корп. 1, этаж 2
+7 (499) 685-02-37, plykina@russco.org
www.malignanttumors.org

© RUSSCO, 2025

malignanttumors.org

Часть 1.1

Общие принципы противоопухолевой терапии 38
Лекарственное лечение пациентов старшего возраста 54
Солидные опухоли на фоне беременности 73
Немелкоклеточный рак легкого 90
Мелкоклеточный рак легкого 133
Мезотелиома плевры 144
Нейроэндокринные неоплазии легких и тимуса 160
Тимические эпителиальные опухоли 177
Опухоли головы и шеи 193
Первичные опухоли ЦНС 220
Метастатическое поражение ЦНС 255
Рак пищевода 267
Рак желудка 289
Рак ободочной и прямой кишки 310
Рак тонкой кишки и ампулы Фатерова сосочка 373
Рак анального канала 395
Опухоли печени и желчевыводящей системы 414
Рак поджелудочной железы 464
Гастроинтестинальные стромальные опухоли 480
НЭН ЖКТ и поджелудочной железы 492
Псевдомиксома брюшины 514
Рак коры надпочечника 524