

Malignant Tumors

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Спецвыпуск № 2

Том 15
№ 3s2 • 2025

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ



Российского общества
клинической онкологии

Часть 1.2

✦ 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 RUSSCO Российского общества клинической онкологии

Часть 1.2

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 1.2

◆ Лекарственное лечение злокачественных опухолей

Москва • 2025

Злокачественные опухоли [спецвыпуск журнала] : Клинические рекомендации Российского общества клинической онкологии. Часть 1.2. Лекарственное лечение злокачественных опухолей / под редакцией: В. М. Моисеенко .— М. Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», 2025 .— 496 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 высокочастотных 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, продолжают 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 А, минимальный — уровень С. 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 (А, В или С) добавляется цифра 1. Соответственно, максимальный уровень клинической значимости с учетом токсичности для каждого уровня — А1, В1 и С1.
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

А	Достоверное увеличение 3-летней (и более) ОВ на $> 5\%$ при медиане наблюдения 3 и более лет ИЛИ HR для ОВ $< 0,5$
В	Улучшение 3-летней ОВ на $\geq 3\%$, $НО \leq 5\%$ при медиане наблюдения не менее 3-х лет ИЛИ HR для ОВ $\geq 0,5$, но $\leq 0,65$ 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 $\geq 30\%$ в относительном выражении и на $\geq 15\%$ 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 А–С	Критерии оценки RUSSCO
С	<p>Достоверное улучшение ОВ на < 3% при наблюдении в течение ≥ 3 лет при незрелых данных или отсутствие улучшения при зрелости данных</p> <p><i>ИЛИ</i></p> <p>Улучшение только показателя ВБП (первичная конечная точка) с HR > 0,5 в исследованиях без зрелых или со зрелыми данными по ОВ</p> <p><i>ИЛИ</i></p> <p>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</p> <p><i>ИЛИ</i></p> <p>HR для ОВ > 0,65.</p>

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 ИТТ 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 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 В, С 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%) <i>ИЛИ</i> Улучшение 2-летней ОВ ≥ 10% (при медиане наблюдения > 24 мес.) <i>ИЛИ</i> 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 $\leq 0,65$ И увеличение медианы ОВ $\geq 2,0$ мес. — < 3 мес.
C	HR $\leq 0,65$ И увеличение медианы ОВ $\geq 1,5$ мес. — $< 2,0$ мес. HR $> 0,65 - < 0,70$ И увеличение медианы ОВ $\geq 1,5$ мес.
D	HR $> 0,70$ <i>ИЛИ</i> Увеличение медианы ОВ $< 1,5$ мес.
Если медиана ОВ при стандартном лечении > 12 мес., но ≤ 24 мес.	
A	HR $\leq 0,70$ И увеличение мОВ ≥ 6 мес. (если медиана ОВ не достигнута в одной из групп, то увеличение 3-летней ОВ должно быть $> 10\%$) <i>ИЛИ</i> Увеличение медианы ОВ > 9 мес. <i>ИЛИ</i> Увеличение 3-летней ОВ $\geq 10\%$ при медиане наблюдения > 36 мес. <i>ИЛИ</i> 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 $\leq 0,70$ И увеличение медианы ОВ от 3 до 6 мес. <i>ИЛИ</i> Увеличение мОВ > 6 мес., но < 9 мес.
C	HR $\leq 0,70$ И увеличение медианы ОВ от 1,5 до 3 мес. HR $> 0,70 - < 0,75$ И увеличение медианы ОВ $\geq 1,5$ мес.
D	HR $> 0,75$ ИЛИ увеличение медианы ОВ $< 1,5$ мес.
Если медиана ОВ при стандартном лечении > 24 мес.	
A	HR $\leq 0,70$ И увеличение мОВ ≥ 9 мес. (если медиана ОВ не достигнута в одной из групп или обеих группах, то увеличение 3-летней ОВ должно быть $> 10\%$) <i>ИЛИ</i> Увеличение 5-летней ОВ $\geq 10\%$ при медиане наблюдения > 48 мес. <i>ИЛИ</i> Увеличение мОВ > 12 мес. <i>ИЛИ</i> 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

А–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%) <i>ИЛИ</i> Увеличение мОВ > 9 мес., но < 12 мес.
C	HR ≤ 0,75 И увеличение мОВ ≥ 4 мес. – < 6 мес. <i>ИЛИ</i> 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 А, 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 А, В, С 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.

- с. 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

А–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 А, минимальная степень — уровень С. 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 А, В или С, 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:
 - а. Частота отмены терапии из-за НЯ, связанных с приемом препарата, составляет < 15%*ИЛИ*
 - б. Частота отмены одного из препаратов в комбинации из-за НЯ, связанной с проведением терапии, составляет < 20 % случаев.
3. Правило подгруппового анализа
 - а. 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.
 - б. 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 II 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 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 27

Рак молочной железы 35

Рак яичников 84

Неэпителиальные опухоли яичников 105

Пограничные опухоли яичников 128

Рак шейки матки 140

Рак тела матки 170

Злокачественные трофобластические опухоли 195

Почечноклеточный рак 214

Рак мочевого пузыря 229

Рак предстательной железы 251

Герминогенные опухоли у мужчин 287

Меланома кожи 322

Немеланоцитарные опухоли кожи 355

Первичные злокачественные опухоли костей 393

Саркомы мягких тканей 420

Опухоли невыявленной первичной локализации 443

ЖНВЛП 454

МКБ-10 468

КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ

Главный редактор: **Моисеенко В. М.**, директор Санкт-Петербургского клинического научно-практического центра специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова», член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук, Санкт-Петербург

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Председатель: **Тюляндин С. А.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Экспертная группа:

- **Артамонова Е. В.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
- **Жигулев А. Н.**, ГБУЗ ПК «Пермский краевой онкологический диспансер», Пермь
- **Жукова Л. Г.**, ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А. С. Логинова ДЗМ», Москва
- **Карабина Е. В.**, ГУЗ «Тульский областной онкологический диспансер», Тула
- **Королева И. А.**, Медицинский университет «Реавиз», Самара
- **Парокодная А. А.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
- **Семиглазова Т. Ю.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург
- **Стенина М. Б.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
- **Фролова М. А.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

РАК ЯИЧНИКОВ, ПЕРВИЧНЫЙ РАК БРЮШИНЫ И РАК МАТОЧНЫХ ТРУБ

Председатель: **Покатаев И. А.**, Онкологический центр №1 ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ, Москва

Экспертная группа:

- **Дудина И. А.**, ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62» ДЗМ, Москва
- **Колониец Л. А.**, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск
- **Морхов К. Ю.**, ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва
- **Нечушкина В. М.**, Научно-образовательный центр «Евразийская онкологическая программа "ЕАФО"», Москва; Экспертный совет "Health Direct", Москва; ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород
- **Румянцев А. А.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
- **Тюляндин С. А.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
- **Урманчеева А. Ф.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург
- **Хохлова С. В.**, ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НЕЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКОВ

Председатель: **Гуторов С. Л.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Экспертная группа:

- **Анохин А. Ю.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
- **Новикова Е. Г.**, МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва
- **Румянцев А. А.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
- **Трякин А. А.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

	<ul style="list-style-type: none"> • Урманчеева А. Ф., ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург • Хохлова С. В., ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва
<p>ПОГРАНИЧНЫЕ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКОВ</p>	<p>Председатель: Давыдова И. Ю., ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А. С. Логинова ДЗМ», Москва</p> <p>Экспертная группа:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ашрафян Л. А., ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва • Валиев Р. К., ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А. С. Логинова ДЗМ», Москва • Карселадзе А. И., ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва • Новикова Е. Г., МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва • Урманчеева А. Ф., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург
<p>РАК ШЕЙКИ МАТКИ</p>	<p>Председатель: Хохлова С. В., ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва</p> <p>Экспертная группа:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Кравец О. А., Институт ядерной медицины АО «Медицина», Москва • Морхов К. Ю., ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва • Нечушкина В. М., Научно-образовательный центр «Евразийская онкологическая программа "EAFO"», Москва; Экспертный совет "Health Direct", Москва; ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород • Саевец В. В., ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск • Румянцев А. А., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Ульрих Е. А., ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург
<p>РАК ТЕЛА МАТКИ И САРКОМЫ МАТКИ</p>	<p>Председатель: Нечушкина В. М., Научно-образовательный центр «Евразийская онкологическая программа "EAFO"», Москва; Экспертный совет "Health Direct", Москва; ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород</p> <p>Экспертная группа:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Коломиец Л. А., ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск • Кравец О. А., Институт ядерной медицины АО «Медицина», ФДПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва • Морхов К. Ю., ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва • Новикова Е. Г., МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва • Новикова О. В., руководитель Центра лечения гинекологического рака, ООО «Клиника Фомина», Москва • Покатев И. А., Онкологический центр №1 ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ, Москва • Ульрих Е. А., ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург • Феденко А. А., МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва • Хохлова С. В., ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва



ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКИЕ ОПУХОЛИ

Председатель: **Ульрих Е. А.**, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Экспертная группа:

- **Румянцев А. А.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва
- **Телетаева Г. М.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург
- **Хохлова С. В.**, ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова» Минздрава России, Москва
- **Урманчеева А. Ф.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

ПОЧЕЧНОКЛЕТОЧНЫЙ РАК

Председатель: **Волкова М. И.**, Онкологический центр №1 ГКБ им. С. С. Юдина ДЗМ, кафедра онкологии и паллиативной медицины им. А. И. Савицкого, Москва

Экспертная группа:

- **Алексеев Б. Я.**, МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва
- **Гладков О. А.**, ООО «ЭВИМЕД», Челябинск
- **Матвеев В. Б.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва
- **Носов Д. А.**, ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента России, Москва

РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Председатель: **Румянцев А. А.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Экспертная группа:

- **Булычкин П. В.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва
- **Волкова М. И.**, Онкологический центр №1 ГКБ им. С. С. Юдина ДЗМ, Москва, кафедра онкологии и паллиативной медицины им. А. И. Савицкого, Москва
- **Гладков О. А.**, ООО «ЭВИМЕД», Челябинск
- **Зуков Р. А.**, КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А. И. Крыжановского», Красноярск
- **Матвеев В. Б.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва
- **Носов Д. А.**, ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента России, Москва

РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Председатель: **Носов Д. А.**, ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента России, Москва

Экспертная группа:

- **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
- **Карабина Е. В.**, ГУЗ «Тюльский областной онкологический диспансер», Тула
- **Крылов В. В.**, МРНЦ им. А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва
- **Матвеев В. Б.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва
- **Усичкин С. В.**, Институт онкологии Хадасса, Москва

ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Председатель: **Матвеев В. Б.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Экспертная группа:

- **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
- **Климов А. В.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва
- **Семенова А. И.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург
- **Румянцев А. А.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

- **Трякин А. А.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
- **Тюляндин С. А.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
- **Федянин М. Ю.**, ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ», ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, кафедра онкологии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

МЕЛАНОМА КОЖИ

Председатель: **Строяковский Д. Л.**, ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62» ДЗМ, Москва

Экспертная группа:

- **Абдулова Н. Х.**, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург
- **Демидов Л. В.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
- **Жукова Н. В.**, СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург
- **Новик А. В.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург
- **Орлова К. В.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
- **Самойленко И. В.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
- **Харкевич Г. Ю.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
- **Утяшев И. А.**, Институт онкологии Хадасса, Группа компаний Медскан, Москва
- **Юрченков А. Н.**, ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62» ДЗМ, Москва

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ
НЕМЕЛАНОЦИТАРНЫЕ
ОПУХОЛИ КОЖИ
(БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНЫЙ
РАК КОЖИ,
ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫЙ
РАК КОЖИ, КАРЦИНОМА
МЕРКЕЛЯ)

Председатель: **Утяшев И. А.**, Институт онкологии Хадасса, Группа компаний Медскан, Москва

Экспертная группа:

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

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ
ОПУХОЛИ КОСТЕЙ

Председатель: **Валиев А. К.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Экспертная группа:

- **Конов А. А.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
- **Мачак Г. Н.**, ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва
- **Мусаев Э. Р.**, ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62» ДЗМ, Москва
- **Рогожин Д. В.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
- **Сушенцов Е. А.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
- **Тарарыкова А. А.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
- **Тепляков В. В.**, ФГБУ «Российский научный центр рентгенрадиологии» Минздрава России, Москва

САРКОМЫ МЯГКИХ
ТКАНЕЙ

- **Федорова А. В.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
- **Федосеенко Д. И.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

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

Экспертная группа

- **Бохан А. Ю.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
- **Конов А. А.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
- **Нестерова А. И.**, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер им. проф. М.З. Сигала» Минздрава Республики Татарстан, Казань
- **Оганесян А. П.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург
- **Тарарыкова А. А.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
- **Шарабура Т. М.**, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург
- **Шелехова К. В.**, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург
- **Феденко А. А.**, МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

ОПУХОЛИ НЕВЯВЛЕННОЙ
ПЕРВИЧНОЙ
ЛОКАЛИЗАЦИИ

Председатель: **Новик А. В.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

Экспертная группа:

- **Гладков О. А.**, ООО «ЭВИМЕД», Челябинск
- **Имянитов Е. Н.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург
- **Новиков С. Н.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург
- **Семенова А. И.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

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 гипертензия
ЛАЭ — лимфаденэктомия
ЛГ — лютеинизирующий гормон
ЛДГ — лактатдегидрогеназа
ЛЖ — левый желудочек
ЛПС — ладонно-подошвенный синдром
ЛТ — лучевая терапия
МAB — 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 компьютерная томография
МэВ — мегаэлектронвольт
МЭН — множественная эндокринная неоплазия (синдром)
НАХТ — неоадъювантная химиотерапия
НГН — нижняя граница нормы
НОШ — нумерологическая оценочная шкала
НПВ — нижняя полая вена
НПВС — нестероидные противовоспалительные средства
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
ТЗ — 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 доплерография
УЗИ — ультразвуковое исследование
УФ — ультрафиолетовые (лучи)
ФБС — фибробронхоскопия
ФВД — функция внешнего дыхания
ФВлж — фракция выброса левого желудочка
ФДГ — фтордезоксиглюкоза
ФДТ — фотодинамическая терапия
ФСГ — фолликулостимулирующий гормон
ХБС — хронический болевой синдром
ХЛТ — химиолучевая терапия
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)
- EMA — Европейское агентство лекарственных средств (The European Medicines Agency)
- ENETS — Европейское общество по изучению нейроэндокринных опухолей (European Neuroendocrine Tumor Society)
- ENSAT — Европейская сеть по изучению опухолей надпочечника (European Network for the Study of Adrenal Tumors)
- EONS — Европейское общество онкологических медсестёр (European Oncology Nursing Society)
- EORTC — Европейская организация по исследованию и лечению рака (European Organization for Research and Treatment of Cancer)
- 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 Internationale Pharmaceutique)
- FISH — флюоресценция *in situ* гибридизации (fluorescence *in situ* hybridization)
- 5-HT3 — мембранный рецептор 5-гидрокситриптамина (5-hydroxytryptamine receptors)
- FLT-3 — FMS-подобная тирозинкиназа 3 (FMS-like tyrosine kinase 3)
- G — степень злокачественности (Grade)
- GLS — общая продольная деформация (миокарда) (global longitudinal strain)
- GTV — общий объем опухоли (gross tumor volume)
- Hb — гемоглобин
- HBV — вирус гепатита В (hepatitis B virus)
- HBcAg — ядерный антиген гепатита В (hepatitis B core Antigen)
- HBcAg — антиген е вируса гепатита В (hepatitis Be Antigen)
- HBcAb — антитела к HBcAg (antibody to hepatitis Be antigen)
- HBsAg — австралийский антиген (hepatitis B surface antigen)
- HCV — вирус гепатита С (hepatitis C virus)
- HE4 — человеческий эпидидимальный секреторный белок 4 (human epididymus protein 4)
- HER2 — 2-й рецептор эпидермального фактора роста человека (human epidermal growth factor receptor 2)
- HNF — ядерный фактор гепатоцитов (hepatocyte nuclear factor)
- 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 осуществляя 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/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.2-01>

Цитирование: Тюляндин С.А., Артамонова Е.В., Жигулев А.Н. и соавт. Рак молочной железы. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):35–83.

РАК МОЛОЧНОЙ 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 магниту́да клинической значимости (МКЗ).

Коллектив авторов: Тюляндин С.А., Артамонова Е.В., Жигулев А.Н., Жукова Л.Г., Карбина Е.В., Королева И.А., Пароконная А.А., Семиглазова Т.Ю., [Стенина М.Б.] Фролова М.А.

Ключевые слова: рак молочной железы, химиотерапия, гормонотерапия, рецепторы эстрогенов и прогестерона, мутация BRCA, Ki-67, HER2

При планировании и проведении лекарственной терапии следует руководствоваться стремлением обеспечить всех больных максимально качественным и экономически доступным лечением. Лечение должно планироваться при участии нескольких специалистов, включая врача-хирурга, врача-онколога (химиотерапевта) и врача-радиотерапевта, а также по возможности патоморфолога и врача-репродуктолога (при планировании терапии пациенток репродуктивного возраста, желающих сохранить фертильность). Больные должны быть информированы о плане лечебно-диагностических мероприятий, целях различных видов помощи, возможных побочных эффектах и влиянии на функциональную, эмоциональную и социальную сферы. При невозможности проведения рекомендованных методов лечения (наличие противопоказаний) необходимо составить индивидуальный план лечения. Общими противопоказаниями являются случаи тяжелых соматических заболеваний в стадии декомпенсации, когда риск возможных осложнений для жизни в процессе лечения выше риска прогрессирования рака молочной железы (РМЖ).

1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Для стадирования РМЖ следует использовать TNM-классификацию AJCC (8-е издание, 2017 г.). Выделяют клиническую и патоморфологическую стадии РМЖ, которые могут существенно различаться. Клиническое стадирование (обозначается префиксом "с", от англ. "clinical") проводится на основании результатов клинического обследования, патоморфологическое (определяется префиксом "р", от англ. "pathologic") — на основании заключения морфолога после изучения удаленных во время операции тканей. Патоморфологическое стадирование по значимости превосходит клиническое. Категории Т

и N, оцениваемые после неoadъювантной терапии, обозначаются префиксом "у": "ус" — при клиническом стадировании или "ур" — при патоморфологическом стадировании, например, "урТ" или "урN".

1.1. Клинико-патологическая классификация

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

Категория Т	Характеристика
Tx	Недостаточно данных для оценки опухоли
T0	Нет признаков первичной опухоли
Tis (DCIS)	Протоковая карцинома <i>in situ</i>
Tis (Педжета)	Рак Педжета (соска), не ассоциированный с инвазивным раком и/или раком <i>in situ</i> (DCIS) подлежащей паренхимы молочной железы. Опухоль паренхимы молочной железы, ассоциированную с раком Педжета, следует классифицировать на основании ее размеров и характеристик; присутствие рака Педжета в этом случае обязательно должно быть зафиксировано
T1	Опухоль ≤ 20 мм в наибольшем измерении
T1mi	Микроинвазия ≤ 1 мм в наибольшем измерении
T1a	Опухоль > 1 мм, но ≤ 5 мм в наибольшем измерении
T1b	Опухоль > 5 мм, но ≤ 10 мм в наибольшем измерении
T1c	Опухоль > 10 мм, но ≤ 20 мм в наибольшем измерении
T2	Опухоль > 20 мм, но ≤ 50 мм в наибольшем измерении
T3	Опухоль > 50 мм в наибольшем измерении
T4	Опухоль любого размера с прямым распространением на грудную стенку и/или кожу (изъязвление или макроскопические узелки); изолированная инвазия дермы не классифицируется как T4 ¹
T4a	Распространение на грудную стенку; инвазия или тесное прилегание к грудным мышцам в отсутствие вовлечения в процесс элементов грудной стенки не классифицируется как T4a
T4b	Изъязвление и/или ипсилатеральные макроскопические сателлитные узелки и/или отек кожи (включая положительный симптом «апельсиновой корочки»), который не соответствует критериям воспалительного рака
T4c	Признаки T4a и T4b
T4d	Воспалительный рак

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

1.1.2. Регионарные лимфатические узлы (N)

1.1.2.1. Клиническая классификация (cN)¹

Категория cN	Характеристика
cNx	Состояние регионарных лимфатических узлов не может быть оценено (удалены ранее)
cN0	Нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов по данным клинического осмотра и обследования
cN1	Метастазы в смещаемых ипсилатеральных подмышечных лимфатических узлах I, II уровней
cN1mi	Микрометастазы (комплексы около 200 клеток с наибольшим размером более 0,2 мм, но менее 2 мм) ²
cN2	Метастазы в ипсилатеральных подмышечных лимфатических узлах I, II уровней, спаянные между собой или фиксированные к близлежащим структурам, или метастазы в ипсилатеральных внутренних маммарных (парастеральных) лимфатических узлах в отсутствие клинически явного поражения подмышечных лимфатических узлов
cN2a	Метастазы в ипсилатеральных подмышечных лимфатических узлах I, II уровней, спаянные между собой или фиксированные к близлежащим структурам
cN2b	Метастазы в ипсилатеральных внутренних маммарных (парастеральных) лимфатических узлах в отсутствие клинически явного поражения подмышечных лимфатических узлов
cN3	Метастазы в ипсилатеральных подключичных (III уровень) лимфатических узлах в сочетании или без вовлечения подмышечных лимфатических узлов (I, II уровни) или метастазы в ипсилатеральных внутренних маммарных (парастеральных) лимфатических узлах и подмышечных лимфатических узлах (I, II уровни) или метастазы в ипсилатеральных надключичных лимфатических узлах (независимо от состояния подмышечных и внутренних маммарных (парастеральных) лимфатических узлов)
cN3a	Метастазы в ипсилатеральных подключичных (III уровень) лимфатических узлах
cN3b	Метастазы в ипсилатеральных внутренних маммарных (парастеральных) лимфатических узлах и подмышечных лимфатических узлах (I, II уровни)
cN3c	Метастазы в ипсилатеральных надключичных лимфатических узлах

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

² Используется при постановке диагноза с помощью БСЛУ.

1.1.2.2. Патологическая классификация (pN)¹

Категория pN	Характеристика
pNx	Состояние лимфатических узлов не может быть оценено (не удалены для патологического исследования или удалены ранее)
pN0	Метастазы в регионарных лимфатических узлах отсутствуют или имеются только изолированные опухолевые клетки

Категория pN	Характеристика
pN0 (i+)	Только изолированные опухолевые клетки (скопления опухолевых клеток не более 0,2 мм в наибольшем измерении) в лимфатических узлах
pN0 (mol+)	Позитивный молекулярный ПЦР тест; изолированные опухолевые клетки не определяются
pN1	Микрометастазы или метастазы в 1–3 подмышечных лимфатических узлах и/или микро- или макрометастазы в клинически негативных внутренних маммарных (парастеральных) лимфатических узлах, выявленные с помощью БСЛУ на стороне поражения
pN1mi	Микрометастазы (скопления около 200 клеток более 0,2 мм, но менее 2,0 мм в наибольшем измерении)
pN1a	Метастазы в 1–3 подмышечных лимфатических узлах, один из которых более 2,0 мм в наибольшем измерении
pN1b	Метастазы в ипсилатеральных внутренних маммарных (парастеральных) сентинальных лимфоузлах, исключая изолированные опухолевые клетки
pN1c	Признаки pN1a и pN1b
pN2	Метастазы в 4–9 подмышечных лимфатических узлах или клинически определяемое поражение ипсилатеральных внутренних маммарных (парастеральных) лимфатических узлов при отсутствии поражения подмышечных лимфатических узлов
pN2a	Метастазы в 4–9 подмышечных лимфатических узлах (как минимум одно скопление опухолевых клеток ≥ 2 мм)
pN2b	Клинически определяемое поражение ипсилатеральных внутренних маммарных (парастеральных) лимфатических узлов (\pm микроскопическое подтверждение) при отсутствии поражения подмышечных лимфатических узлов
pN3	Метастазы в 10 и более подмышечных лимфоузлах или подключичных (III уровень) лимфатических узлах или клинически определяемое поражение ипсилатеральных внутренних маммарных (парастеральных) и подмышечных лимфатических узлов (I, II уровни) или поражение 4 и более подмышечных лимфатических узлов в сочетании с микро- или макроскопическим поражением по данным БСЛУ ипсилатеральных клинически интактных внутренних маммарных (парастеральных) лимфатических узлов или поражение ипсилатеральных надключичных лимфатических узлов
pN3a	Метастазы в 10 и более подмышечных лимфоузлах или подключичных (III уровень) лимфатических узлах
pN3b	pN1a или pN2a в сочетании с cN2b (клинически определяемым поражением внутренних маммарных (парастеральных) лимфоузлов) или pN2a в сочетании с pN1b
pN3c	Метастазы в ипсилатеральных надключичных лимфоузлах

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

1.1.3. Отдаленные метастазы (М)

Категория М	Характеристика
сМ0 ¹	Нет клинических или радиографических признаков отдаленных метастазов
сМ0 (i+)	Нет клинических или радиографических признаков отдаленных метастазов в сочетании с наличием опухолевых клеток или комплексов опухолевых клеток размером не более 0,2 мм, определяемых микроскопически или с помощью молекулярных технологий в крови, костном мозге или иных не регионарных тканях при отсутствии клинических симптомов или признаков метастазов
сМ1	Есть отдаленные метастазы, определяемые клинически или с помощью методов визуализации
рМ1	Любые гистологически доказанные отдаленные метастазы или метастазы более 0,2 мм в нерегионарных лимфоузлах

¹ Категория сМ0 не требует подтверждения с помощью методов визуализации.

1.2. Клиническая (анатомическая) классификация

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

1.3. Гистологическая степень злокачественности опухоли (G)

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

¹ SBR — шкала Scarff–Bloom–Richardson, Хоммингемская модификация.

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

2.1. Диагностика

Диагноз РМЖ основывается на данных осмотра, результатах инструментальных методов обследования и патологоанатомического исследования биопсийного/операционного материала. Первичное обследование должно быть проведено до всех видов лечебных воздействий и включает в себя:

- выяснение жалоб и сбор анамнеза с целью выявления клинико-анамнестических особенностей пациента и заболевания, а также факторов, которые могут повлиять на тактику дальнейшего обследования и лечения;
- общий осмотр, пальпацию молочных желез и зон регионарного метастазирования (подмышечных, над-, подключичных) с целью оценки общего состояния пациента и определения клинической стадии заболевания;
- общий (клинический) анализ крови развернутый;
- биохимический общетерапевтический анализ крови, включая показатели функции печени (билирубин, АЛТ, АСТ, ЩФ), почек (мочевина, креатинин), уровень глюкозы;
- исследование свертывающей системы крови (коагулограмма);
- общий (клинический) анализ мочи;
- билатеральную маммографию + УЗИ молочных желез и лимфатических узлов регионарных зон; МРТ молочных желез — по показаниям¹;

¹ Показаниями к выполнению МРТ молочных желез являются возраст до 30 лет; наличие герминальных мутаций в генах BRCA1–2; высокая рентгенологическая плотность молочных желез; наличие имплантатов молочных желез при невозможности выполнения качественного маммографического исследования; отсутствие первичной опухоли в молочной железе по данным МГ и УЗИ молочных желез.

- R-графию органов грудной клетки; КТ органов грудной клетки — по показаниям¹;
- УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза; КТ/МРТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза с контрастированием — по показаниям¹;
- радиоизотопное исследование скелета + рентгенографию и/или КТ/МРТ зон накопления РФП — по показаниям¹;
- биопсию опухоли с патологоанатомическим исследованием биопсийного/операционного материала, включая определение гистологического варианта опухоли и степени злокачественности;
- определение в опухолевой ткани РЭ, РП, HER2 и Ki-67, а также E-cadherin при подозрении на инвазивный дольковый вариант;
- исследование уровня ФСГ и общего эстрадиола в сыворотке крови для оценки функции яичников² (см. раздел 2.2.1.5, «Критерии менопаузы»);
- определение герминальных мутаций BRCA1/2 методом ПЦР при наличии, по крайней мере, одного из следующих факторов:
 - РМЖ в возрасте ≤ 50 лет;
 - РМЖ с тройным негативным фенотипом в любом возрасте;
 - второй (синхронный или метасинхронный) РМЖ в любом возрасте;
 - первично множественный рак: РМЖ + эпителиальный рак яичников (включая рак маточных труб и первичный рак брюшины) или экзокринный рак поджелудочной железы в любом возрасте;
 - РМЖ у мужчин в любом возрасте;
 - отягощенный семейный анамнез:
- наличие у кровных родственников 1–2 степени родства в возрасте ≤ 50 лет РМЖ, рака яичников, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, РМЖ у мужчины;
- наличие у кровных родственников герминальных мутаций BRCA1/2.

Примечание: больным с вышеперечисленными факторами при отсутствии мутаций BRCA1/2 по данным ПЦР показано выполнение высокопроизводительного секвенирования (NGS) при наличии такой возможности. Для лиц неславянской этнической группы предпочтительным методом определения мутаций BRCA является высокопроизводительное секвенирование (NGS) при наличии такой возможности.

Патоморфологический диагноз устанавливается с помощью биопсии первичной опухоли, которая должна быть выполнена до всех видов лечебных воздействий (при

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

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

невозможности биопсии первичной опухоли может быть выполнена биопсия регионарного лимфоузла либо любого доступного для биопсии патологического очага). Для адекватного клинического стадирования и определения оптимальной тактики лечения в дополнение к верификации опухоли в молочной железе рекомендуется морфологическое исследование подозрительных в отношении метастатического поражения регионарных лимфатических узлов (цитологическое или гистологическое и ИГХ). Биопсию опухоли рекомендуется выполнять, даже если на первом этапе планируется оперативное лечение. При назначении неоадъювантной системной терапии полноценное клиническое стадирование должно быть проведено до начала лечения.

Определение в опухоли уровня экспрессии РЭ, РП, HER2 и Ki-67 является обязательным; предпочтение отдается ИГХ методу. Оценку рецепторного статуса предпочтительно проводить по методу Allred, который включает данные не только о процентном содержании клеток, положительных по РЭ и РП, но и об интенсивности их окрашивания. Итоговый показатель по каждому рецептору представляет собой сумму баллов, полученных при определении доли окрашенных ядер клеток и интенсивности их окрашивания. Таким образом, результат может колебаться от 0 до 8, при этом уровень экспрессии 0–2 балла соответствует негативному значению, 3–4 балла — слаболожительному, 5–6 баллов — умеренному и 7–8 баллов — выраженному. Опухоли с содержанием окрашенных на РЭ ядер от 1 до 10 % считаются слаболожительными и отличаются низкой чувствительностью к ГТ. Определение РП дополняет прогностическую характеристику опухоли и служит контролем возможного ложноотрицательного результата определения РЭ. Случаи положительных РП при отрицательных РЭ требуют повторного определения РП и исключения фонового окрашивания. Больные с опухолями, положительными по РП и отрицательными по РЭ, могут быть кандидатами для ГТ, однако, данные об эффективности этого метода в данной подгруппе больных ограничены.

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

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

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

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

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

Рекомендуемый алгоритм диагностики при подозрении на РМЖ представлен на рис. 1.

2.2. Лечение

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

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

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

- тамоксифен 20 мг внутрь ежедневно в течение 5 лет у больных в пре- и постменопаузе;
- тамоксифен 5 мг внутрь ежедневно или 10 мг внутрь через день в течение 3 лет у больных в пре- и постменопаузе в случае плохой переносимости стандартной дозы тамоксифена (является не зарегистрированным в РФ показанием);
- ингибиторы ароматазы (летрозол 2,5 мг или анастрозол 1 мг или эксеместан 25 мг внутрь ежедневно) в течение 5 лет у больных в стойкой менопаузе.

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

2.2.1.2. Общие принципы адъювантной/постнеоадъювантной лекарственной терапии инвазивного РМЖ

Адъювантная/постнеоадъювантная лекарственная терапия проводится в дополнение к локальным (хирургическому и лучевому) методам лечения и позволяет снизить риск рецидива болезни и смерти. При планировании адъювантной/постнеоадъювантной лекарственной терапии необходимо учесть прогноз, эффективность неоадъювантной терапии (если таковая проводилась), ожидаемую пользу данного вида лечения, возможные побочные эффекты, сопутствующую патологию, а также предпочтения больной. Возраст сам по себе не является ограничением для лекарственной терапии при отсутствии сопутствующей патологии.

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

План адъювантной/постнеоадъювантной лекарственной терапии основывается на принадлежности опухоли к одному из молекулярно-биологических подтипов, стадии заболевания и факторах прогноза (табл. 2, 3). Адъювантная лекарственная терапия должна начинаться с ХТ, если таковая показана. Не рекомендуется одновременное введение антрациклинов и анти-HER2-препаратов ввиду высокого риска кардиотоксичности; адъювантная ХТ таксан-содержащими режимами должна проводиться одновременно с анти-HER2-терапией, если таковая показана. ГТ должна начинаться после завершения ХТ и проводиться одновременно с продолжающейся анти-HER2-терапией, включая постнеоадъювантную терапию трастузумабом эмтанзином (у больных с положительным HER2-статусом опухоли). ЛТ должна начинаться после завершения ХТ и проводиться одновременно с ГТ и анти-HER2-терапией, включая постнеоадъювантную терапию трастузумабом эмтанзином, а также одновременно с постнеоадъювантной терапией капецитабином при тройном негативном РМЖ и перед олапарибом при BRCA-ассоциированном тройном негативном РМЖ.

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

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

Молекулярно-биологический подтип	Клинико-патологическое (суррогатное) определение подтипа
Люминальный А	Наличие всех факторов: <ul style="list-style-type: none">• РЭ положительные• HER2-отрицательный• Ki-67 низкий¹ ($\leq 20\%$)• РП высокие² ($\geq 20\%$)
Люминальный В (HER2-отрицательный)	<ul style="list-style-type: none">• РЭ положительные• HER2-отрицательный и наличие одного из следующих факторов:<ul style="list-style-type: none">– Ki-67 высокий ($\geq 30\%$)– РП низкие ($< 20\%$)
Люминальный В (HER2-положительный)	<ul style="list-style-type: none">• РЭ положительные• HER2-положительный• Ki-67 любой• РП любые
HER2-положительный (не люминальный)	<ul style="list-style-type: none">• HER2-положительный• РЭ и РП отрицательные• Ki-67 любой
Базальноподобный	<ul style="list-style-type: none">• отрицательные РЭ, РП, HER2 (тройной негативный протоковый)

¹ Значение Ki-67 следует оценивать, исходя из опыта локальной патоморфологической лаборатории: например, если медиана значений Ki-67 при гормонозависимом РМЖ составляет в данной лаборатории 20%, то значение этого показателя, равное $\leq 10\%$, следует расценивать как низкое, а $\geq 30\%$ — как высокое; при уровне Ki-67 от 20 до 30% при решении вопроса о тактике лечения следует учитывать другие, клинико-морфологические факторы прогноза (стадию, степень злокачественности, морфологический вариант и др.).

² Пороговым значением при определении РП считается 20%.

Таблица 3. Рекомендуемый алгоритм назначения адъювантной системной терапии в зависимости от молекулярно-биологического подтипа и стадии

Молекулярно-биологический подтип	Рекомендуемая адъювантная системная терапия	Примечания
Люминальный А (табл. 4, рис. 3)	Только ГТ в большинстве случаев	Назначение адъювантной ХТ (в дополнение к адъювантной ГТ) должно быть рассмотрено при поражении метастазами ≥ 4 регионарных лимфатических узлов; в качестве ХТ рекомендуются режимы: <ul style="list-style-type: none">• DC (доцетаксел + циклофосфамид, 4 цикла; предопределяемый режим) или• AC/EC (4 цикла)

Молекулярно-биологический подтип	Рекомендуемая адъювантная системная терапия	Примечания
Люминальный В (HER2-отрицательный) (табл. 4, рис. 3)	ХТ в большинстве случаев + ГТ	<ul style="list-style-type: none"> При T1a-b (≤ 10 мм) и N0 показана только адъювантная ГТ; для остальных больных (в дополнение к адъювантной ГТ): <ol style="list-style-type: none"> при T1c-T2 и N0-1: рассмотреть назначение ХТ при G3, низком уровне РЭ, высоком уровне Ki67; в качестве ХТ могут быть использованы режимы: <ul style="list-style-type: none"> DC (доцетаксел + циклофосфамид, 4 цикла; предпочтительный режим) или АС/ЕС (4 цикла); у больных в менопаузе возможен отказ от адъювантной ХТ в пользу овариальной супрессии (в сочетании с тамоксифеном или ингибиторами ароматазы); при T3 или N2: в большинстве случаев ХТ: <ul style="list-style-type: none"> DC (доцетаксел + циклофосфамид, 6 циклов) или АС/ЕС 4 цикла с последующими 4 циклами доцетаксела/12 еженедельными введениями паклитаксела; при инвазивном дольковом РМЖ (для констатации долькового варианта требуется ИГХ исследование с E-cadherin) с N0-1 проведение адъювантной ХТ нецелесообразно в связи с низкой чувствительностью данного морфологического варианта к ХТ; уровень Ki-67 ($< 10\%$ или $> 30\%$) после короткого (в течение 2-3 нед.) «тестового» курса предоперационной ГТ имеет большее прогностическое значение, чем исходное значение этого показателя (см. раздел 2.2.1.7)
Люминальный В (HER2-положительный) (табл. 5, 7; рис. 2)	ХТ + анти-HER2-терапия + ГТ	<ul style="list-style-type: none"> При T1a (≤ 5 мм) и N0: только адъювантная ГТ; ХТ и анти-HER2-терапия не показаны; при T1b, c (> 5 мм, но ≤ 20 мм) и N0-трастузумаб в течение 12 мес. в сочетании с одним из следующих режимов ХТ без антрациклинов: <ul style="list-style-type: none"> паклитаксел 12 еженедельных введений или DC (доцетаксел + циклофосфамид) 4 цикла; при T2-3N0-1: трастузумаб в течение 12 мес. в сочетании с одним из следующих режимов ХТ: <ul style="list-style-type: none"> доцетаксел + карбоплатин (6 циклов) или АС/ЕС (4 цикла), далее — доцетаксел 4 цикла/12 еженедельных введений паклитаксела; при T любая N2-3: трастузумаб + пертузумаб в течение 12 мес. в сочетании с одним из следующих режимов ХТ: <ul style="list-style-type: none"> доцетаксел + карбоплатин (6 циклов) или АС/ЕС (4 цикла), далее — доцетаксел 4 цикла/12 еженедельных введений паклитаксела; после завершения ХТ назначается адъювантная ГТ (одновременно с анти-HER2-терапией)

Молекулярно-биологический подтип	Рекомендуемая адъювантная системная терапия	Примечания
HER2-положительный (не люминальный) (табл. 5; рис. 2);	ХТ + анти-HER2-терапия	<ul style="list-style-type: none">• При T1a (≤ 5 мм) и N0 системная терапия не показана;• при T1b, c (> 5 мм, но ≤ 20 мм) и N0-трастузумаб в течение 12 мес. в сочетании с одним из следующих режимов ХТ без антрациклинов:<ul style="list-style-type: none">– паклитаксел 12 еженедельных введений или– DC (доцетаксел + циклофосфамид) 4 цикла;• при T2–3N0–1: трастузумаб в течение 12 мес. в сочетании с одним из следующих режимов ХТ:<ul style="list-style-type: none">– доцетаксел + карбоплатин (6 циклов) или– AC/EC (4 цикла), далее — доцетаксел 4 цикла/12 еженедельных введений паклитаксела• При T любая N2–3: трастузумаб + пертузумаб в течение 12 мес. в сочетании с одним из следующих режимов ХТ:<ul style="list-style-type: none">– доцетаксел + карбоплатин (6 циклов) или– AC/EC (4 цикла), далее — доцетаксел 4 цикла/ 12 еженедельных введений паклитаксела)
Тройной негативный (рис. 4)	ХТ с включением антрациклинов и таксанов	<ul style="list-style-type: none">• При T1a (≤ 5 мм) и N0: системная терапия не показана;• при T1b и N0 возможно проведение 4 циклов ХТ DC (доцетаксел + циклофосфамид);• при T1c–T3 или N (+) — ХТ антрациклинами и таксанами: 4 цикла AC/EC (предпочтительно 1 раз в 2 нед.) → 12 еженедельных введений паклитаксела ± карбоплатин/4 цикла паклитаксела 1 раз в 2 нед./4 цикла доцетаксела (при невозможности назначения паклитаксела) (табл. 4, рис. 5)

2.2.1.3. Адъювантная/постнеоадъювантная химиотерапия HER2-отрицательного рака молочной железы (рис. 3 и 4)

Основными принципами адъювантной/постнеоадъювантной ХТ являются:

- использование стандартных режимов с соблюдением рекомендуемой дозовой интенсивности: необходимо избегать необоснованной (в отсутствие токсичности) редукции доз препаратов и увеличения интервалов между курсами;
- последовательное (а не одновременное!) использование антрациклинов и таксанов;
- еженедельное (а не 1 раз в 3 нед.) введение паклитаксела; при невозможности еженедельного введения паклитаксела следует использовать доцетаксел или паклитаксел 175 мг/м² 1 раз в 2 нед (+ Г-КСФ);
- начало адъювантной/постнеоадъювантной ХТ — не позднее 4–6 нед. после оперативного вмешательства в отсутствие хирургических осложнений; в случае хирургических осложнений — после их разрешения; проведение адъювантной ХТ по прошествии 3 и более месяцев после хирургического лечения нецелесообразно.

Больным РМЖ с тройным негативным фенотипом, получившим неоадъювантную ХТ антрациклинами и таксанами в стандартном объеме, при наличии инвазивной резидуальной опухоли любого объема рекомендуется назначение капецитабина (табл. 4).

Больным BRCA-ассоциированным тройным негативным РМЖ, получившим стандартную неоадъювантную ХТ, при наличии инвазивной резидуальной опухоли, соответствующей урТ ≥ 1b или урN+ или RCB II–III, рекомендуется назначение олапариба с адъювантной целью (табл. 4) [МКЗ 0-B1].

При наличии показаний к проведению адъювантной ЛТ рекомендуется проводить ее одновременно с приемом капецитабина. Олапариб следует назначать после окончания ЛТ. Рекомендуемые режимы адъювантной/постнеоадъювантной лекарственной терапии HER2-отрицательного РМЖ представлены в табл. 4.

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

ddAC × 4 → ddP × 4 ^{1,2,3}	АС (доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 2 нед. с первичной Г-КСФ профилактикой, 4 цикла → паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 2 нед., 4 цикла с первичной Г-КСФ профилактикой
ddAC × 4 → P × 12 ^{1,2,3,4,5}	АС (доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 2 нед., 4 цикла с первичной Г-КСФ профилактикой → паклитаксел 80 мг/м ² в/в еженедельно, 12 введений
ddAC × 4 → P + C × 12 ^{1,2,3,4,5}	АС (доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 2 нед., 4 цикла с первичной Г-КСФ профилактикой → паклитаксел 80 мг/м ² в/в + карбоплатин AUC2 в/в еженедельно, 12 введений
DC × 4–6 ³	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4–6 циклов с первичной Г-КСФ профилактикой
АС × 4 ¹	Доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла
АС × 4 → D × 4 ¹	АС (доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 цикла → доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла
АС × 4 → P × 12 ^{1,4,5}	АС (доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 цикла → паклитаксел 80 мг/м ² в/в еженедельно, 12 введений
Капецитабин (монотерапия) ^{6,7,8}	Капецитабин 2000–2500 мг/м ² внутрь в 1-й — 14-й дни каждые 3 нед. в течение 6 мес. Капецитабин 1300 мг/м ² /сут. внутрь ежедневно в течение 1 года
Олапариб ⁹	Олапариб (в таблетках) по 300 мг внутрь × 2 раза в день ежедневно в течение 1 года

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

² Режим с уплотненным введением химиопрепаратов (dd — dose-dense) следует рассмотреть при быстро пролиферирующих (с высоким Ki-67 и/или G3) вариантах РМЖ, в первую очередь — при тройном негативном РМЖ.

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

⁴ При использовании еженедельных введений паклитаксела объем стандартной премедикации может быть сокращен (на усмотрение лечащего врача) и проводится по схеме: 1–2-й курсы — за 30–60 мин. до введения паклитаксела дексаметазон 10 мг в/м или внутрь, блокаторы рецепторов H1 (дифенгидрамин 25–50 мг или эквивалентные дозы аналогов) в/в струйно, блокаторы рецепторов H2 (фамотидин 20 мг или циметидин 300 мг в/в струйно). При возникновении реакции гиперчувствительности на фоне сокращенной премедикации рекомендуется использовать стандартную премедикацию дексаметазоном по 20 мг в/м или внутрь за 12 и 6 часов до введения паклитаксела в сочетании с блокаторами рецепторов H1/H2. При отсутствии реакций гиперчувствительности на первых двух курсах в дальнейшем возможно ограничиться введением блокаторов H1 гистаминовых рецепторов (дифенгидрамин 25–50 мг или эквивалентные дозы аналогов). Введение паклитаксела может проводиться при $АЧН \geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ и количестве тромбоцитов $\geq 100,0 \times 10^9/\text{л}$.

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

⁶ Рекомендуется больным РМЖ с тройным негативным фенотипом (отрицательные РЭ, РП и HER2), получившим неоадьювантную ХТ антрациклинами и таксанами в стандартном объеме, при наличии инвазивной резидуальной опухоли.

⁷ Адьювантная ХТ капецитабином может проводиться как совместно с ЛТ (при показаниях к ее назначению), так и после ее окончания.

⁸ В исследовании OlupriA (посвящено оценке эффективности олапариба в адьювантной терапии BRCA-ассоциированного РМЖ) больные тройным негативным РМЖ не получали капецитабин с пост-неоадьювантной целью, в связи с этим данных о целесообразности использования и капецитабина, и олапариба, а также преимуществах того или иного препарата у больных тройным негативным BRCA-ассоциированным РМЖ при резидуальной болезни нет.

⁹ Назначение олапариба с адьювантной целью следует рассмотреть при BRCA-ассоциированном тройном негативном подтипе РМЖ после стандартной неоадьювантной ХТ при наличии инвазивной резидуальной опухоли, соответствующей уТ \geq 1b или урN+ или RCB II–III [МКЗ 0–B1]. Олапариб следует назначать после окончания лучевой терапии.

2.2.1.4. Адьювантная/постнеоадьювантная терапия HER2-положительного рака молочной железы (рис. 2)

Адьювантная/постнеоадьювантная терапия HER2-положительного РМЖ включает анти-HER2-терапию, ХТ (если она не назначалась неоадьювантно) и ГТ (при наличии в опухоли РЭ и РП) и назначается по следующим принципам:

- 1) больные, не получавшие никакой неоадьювантной лекарственной терапии:
 - при pT1N0 — трастузумаб в течение 12 мес. в сочетании с одним из следующих режимов ХТ без антрациклинов (\pm ГТ в зависимости от РЭ и РП):
 - паклитаксел 12 еженедельных введений или
 - DC (доцетаксел + циклофосфамид) 4 цикла (табл. 5);

- при pT любая N1M0–T2N0M0 трастузумаб в течение 12 мес. в сочетании с одним из следующих режимов химиотерапии (\pm ГТ в зависимости от РЭ):
 - доцетаксел + карбоплатин (6 циклов) или
 - AC/EC (4 цикла), далее — доцетаксел 4 цикла/12 еженедельных введений паклитаксела \pm карбоплатина;
 - при pT любая N2–3 — трастузумаб \pm пертузумаб в течение 12 мес. в сочетании с одним из следующих режимов химиотерапии (\pm ГТ в зависимости от РЭ) [МКЗ 0–С1]:
 - доцетаксел + карбоплатин (6 циклов) или
 - AC/EC (4 цикла), далее — доцетаксел 4 цикла/12 еженедельных введений паклитаксела (табл. 5);
- 2) больные, получавшие неоадъювантную лекарственную терапию антрациклинами и/или таксанами в сочетании с анти-HER2-терапией:
- при ypT0–laupN0 или RCB 0–I — постнеоадъювантная терапия трастузумабом до общей продолжительности 12 мес., включая дооперационный этап (17 введений за вычетом количества введений анти-HER2-препаратов на дооперационном этапе) (\pm адъювантная ГТ в зависимости от уровня РЭ);
 - при ypT \geq 1b или ypN (+) или RCB II–III — постнеоадъювантная терапия трастузумабом эмтанзином, 14 циклов (\pm ГТ в зависимости от РЭ) [МКЗ 0–B1]; при наличии показаний к проведению адъювантной ГТ и адъювантной ЛТ рекомендуется проводить их одновременно с введением трастузумаба эмтанзина; при досрочном прекращении введения трастузумаба эмтанзина (например, в связи с токсичностью) следует продолжить введение трастузумаба в стандартной дозе до общей продолжительности анти-HER2-терапии 1 год, включая дооперационный этап;
 - при потере гиперэкспрессии HER2 в резидуальной опухоли после проведения неоадъювантной терапии рекомендуется продолжать анти-HER2-терапию адъювантно.

Рекомендуемые режимы адъювантной/постнеоадъювантной лекарственной терапии HER2-положительного РМЖ представлены в табл. 5.

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

(DC + трастузумаб) $\times 4-6^{1,2,3,4}$	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла; далее — трастузумаб до общей длительности 12 мес.
DCH $\times 6^{1,2,4}$	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + карбоплатин AUC6 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 6 циклов с первичной Г-КСФ профилактикой; далее — трастузумаб 6 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед. до общей длительности 12 мес.

(DCH + пертузумаб) × 6 ^{1,2,4,5,10}	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + карбоплатин AUC6 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 6 циклов с первичной Г-КСФ профилактикой; общая длительность введения трастузумаба и пертузумаба составляет 12 мес.
(P + трастузумаб) × 12 ^{1,2,3,6}	Паклитаксел 80 мг/м ² в/в еженедельно, 12 введений + трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно 12 введений; далее — трастузумаб 6 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед. до общей длительности 12 мес.
АС × 4 → (D + трастузумаб) × 4 ^{1,2,7}	АС (доксорубицин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 цикла → доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед.; далее — трастузумаб 6 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед. до общей длительности 12 мес.
АС × 4 → (P + трастузумаб) × 12 ^{1,2,6,7}	АС (доксорубицин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 цикла → паклитаксел 80 мг/м ² в/в еженедельно, 12 введений + трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно 12 введений; далее — трастузумаб 6 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед. до общей длительности 12 мес.
ddAC × 4 → (P + трастузумаб) × 12 ^{1,2,4,7,6,8}	АС (доксорубицин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 2 нед., 4 курса с первичной Г-КСФ профилактикой → паклитаксел 80 мг/м ² в/в еженедельно, 12 введений + трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно 12 введений; далее — трастузумаб 6 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед. до общей длительности 12 мес.
ddAC × 4 → (P + трастузумаб) × 4 ^{1,2,4,7,8}	АС (доксорубицин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 2 нед., 4 цикла → паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 2 нед., 4 цикла с первичной Г-КСФ профилактикой + трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно; далее — трастузумаб 6 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед. до общей длительности 12 мес.
АС × 4 → (таксаны + трастузумаб + пертузумаб) × 4 ^{1,2,5,7,10}	АС (доксорубицин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 цикла → таксаны (доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед. 4 цикла или паклитаксел 80 мг/м ² в/в еженедельно 12 введений) + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед.; общая длительность введения трастузумаба и пертузумаба составляет 12 мес.
Трастузумаб эмтанзин × 14 ⁹	Трастузумаб эмтанзин 3,6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., до 14 циклов

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

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

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

⁴ Требуется профилактическое назначение Г-КСФ (филграстим 5 мкг/кг п/к через 24–72 часа после окончания введения химиопрепаратов минимум в течение 5 дней или до восстановления нормального числа нейтрофилов после надира; пэгфилграстим 6 мг или эмпэгфилграстим 7,5 мг п/к, через 24–72 часа после введения химиопрепаратов однократно, принимая во внимание, что следующий курс ХТ может быть начат не ранее, чем через 14 дней после их введения).

⁵ Режим рекомендуется больным с N2–3, не получавшим неоадъювантной лекарственной терапии; пертузумаб вводится в сочетании с трастузумабом в течение 12 мес. [МКЗ 0–C1].

⁶ При использовании еженедельных введений паклитаксела объем стандартной премедикации может быть сокращен (на усмотрение лечащего врача) (см. табл. 4); введение паклитаксела может проводиться при АЧН $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ и количестве тромбоцитов $\geq 100,0 \times 10^9/\text{л}$.

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

⁸ Режим с уплотненным введением химиопрепаратов рекомендуется использовать при быстро прогрессирующих (с высоким Ki-67 и/или G3) вариантах РМЖ.

⁹ Рекомендуется больным, получившим неоадьювантную ХТ антрациклинами и/или таксанами и трастузумабом (\pm пертузумабом) в стандартном объеме, при наличии инвазивной резидуальной опухоли, соответствующей урТ $\geq 1b$ или урN+ или RCB II–III [МКЗ 0–B1]. В исследовании KATHERINE адьювантная ГТ и адьювантная ЛТ проводились одновременно с введением трастузумаба эмтанзина. При досрочном прекращении введения трастузумаб эмтанзина в связи с токсичностью следует продолжить введение трастузумаба до общей продолжительности анти-HER2-терапии 1 год, включая дооперационный этап.

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

2.2.1.5. Адьювантная гормонотерапия рака молочной железы (рис. 3)

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

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

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

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

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

³ Дольковый рак более чувствителен к ингибиторам ароматазы.

⁴ Больным люминальным HER2-негативным РМЖ III стадии (pN2–3) или с ypN2–3 после неоадъювантной ХТ к ГТ тамоксифеном или ингибиторами ароматазы может быть добавлен абемациклиб 150 мг внутрь 2 раза ежедневно в течение 2 лет [МКЗ 0-С1].

⁵ Рекомендуется использовать только у больных с сохранной функцией яичников при необходимости овариальной супрессии; назначаются в сочетании с антиэстрогенами или ингибиторами ароматазы; аналоги ГРГ рекомендуется вводить 1 раз в 28 дней.

⁶ Все женщины, принимающие тамоксифен, должны быть информированы о риске развития патологии эндометрия и необходимости незамедлительно сообщать врачу о любых вагинальных кровотечениях или кровянистых выделениях любой интенсивности.

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

Режимы гормонотерапии	Примечания
Пременопауза	
Тамоксифен 5 лет	–
Тамоксифен 2–3 года → ингибиторы ароматазы 2–3 года (суммарно — 5 лет)	Для больных, достигших стойкой менопаузы к моменту окончания приема тамоксифена
Тамоксифен 10 лет	При наличии, по крайней мере, одного фактора неблагоприятного прогноза ¹
Тамоксифен 5 лет → ингибиторы ароматазы 2–3 года	Для больных, достигших стойкой менопаузы к моменту окончания приема тамоксифена, при наличии, по крайней мере, одного фактора неблагоприятного прогноза ¹
Овариальная супрессия + тамоксифен или ингибиторы ароматазы 5 лет	При наличии, по крайней мере, одного фактора неблагоприятного прогноза ^{1,2,3,4}
Постменопауза	
Тамоксифен 5 лет	–
Ингибиторы ароматазы 5 лет	–
Ингибиторы ароматазы 2–3 года, далее — тамоксифен 2–3 года	При использовании режимов переключения предпочтительно на первом этапе использовать ингибиторы ароматазы
Тамоксифен 2–3 года → ингибиторы ароматазы 2–3 года (суммарно — 5 лет)	
Ингибиторы ароматазы 7 лет	При наличии, по крайней мере, одного фактора неблагоприятного прогноза ¹
Тамоксифен 10 лет	При наличии, по крайней мере, одного фактора неблагоприятного прогноза ¹
Тамоксифен 5 лет → ингибиторы ароматазы 2 года	При наличии, по крайней мере, одного фактора неблагоприятного прогноза ¹

¹ К факторам неблагоприятного прогноза относятся N+, G3, Ki-67 > 30%.

² Рекомендуемая продолжительность овариальной супрессии составляет от 2 до 5 лет.

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

⁴ При промежуточном прогнозе (T2N0–1 и G2) в случае назначения овариальной супрессии (в сочетании с тамоксифеном или ингибиторами ароматазы) возможен отказ от адъювантной ХТ.

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

Критериями постменопаузы являются:

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

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

Для достижения овариальной супрессии могут быть использованы следующие методы:

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

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

2.2.1.6. Остеомодифицирующие препараты в адъювантной терапии

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

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

Больным с низким риском рецидива (T1N0, G1,2) профилактику остеопороза следует проводить под контролем эндокринолога.

Примечание: оптимальным является начало терапии остеомодифицирующими агентами не позднее 6 мес. после начала адъювантной ГТ.

2.2.1.7. Неоадъювантная лекарственная терапия первично операбельного рака молочной железы

Неоадъювантная лекарственная терапия первично операбельного РМЖ позволяет:

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

Неоадъювантная лекарственная (ХТ ± анти-HER2-терапия) показана при доказанном инвазивном первично операбельном РМЖ стадий T0–1N1M0, T2N0M0, T2N1M0, T3N0M0, T3N1M0 с тройным негативным или HER2-позитивным фенотипом.

Неоадъювантная ХТ не рекомендуется больным первично операбельным люминальным HER2-негативным РМЖ. Лечение этой категории больных должно начинаться с оперативного вмешательства соответствующего объема и патоморфологического стадирования. В отдельных случаях неоадъювантная ХТ может быть рассмотрена у больных первично операбельным люминальным В HER2-негативным РМЖ высокого риска (G3, высокий Ki-67) при наличии четких показаний к проведению ХТ данного объема и желании больной выполнить органосохраняющую операцию; с пациенткой должны быть обсуждены необходимость ЛТ в случае выполнения органосохраняющего лечения, а также вероятность повторной операции при обнаружении резидуальной опухоли в краях резекции.

Лечение первично операбельного РМЖ у больных старше 70 лет, а также у больных с выраженной сопутствующей патологией целесообразно начинать с хирургического лечения независимо от иммунофенотипа, т. к. возможность проведения полноценной неоадъювантной лекарственной терапии у этой категории больных сомнительна.

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

Перед началом неоадъювантной лекарственной терапии, в т. ч. «тестового» курса ГТ должно быть проведено полноценное клинко-лабораторное обследование (см. раздел 2.1. «Диагностика»), в том числе биопсия опухоли с гистологическим исследованием и определением РЭ, РП, HER2 и Ki-67. Желательна маркировка первичной опухоли для определения ее точной локализации после проведенной неоадъювантной терапии у больных с тройным негативным и HER2-позитивным раком. Режимы неоадъювантной лекарственной терапии представлены в табл. 8.

Основные принципы неоадъювантной лекарственной терапии:

- все рекомендуемые курсы ХТ следует проводить до операции в полных дозах с соблюдением заданных интервалов, так как это повышает вероятность достижения полной морфологической регрессии;
- если по каким-либо причинам на дооперационном этапе не удалось провести все запланированные курсы ХТ, то недостающие курсы необходимо провести после операции;
- на 6–8 неделе проведения неоадъювантной терапии целесообразно оценить промежуточный эффект лечения с целью исключения возможного прогрессирования; оценку эффекта следует производить с помощью осмотра и инструментальных методов, зафиксировавших патологические изменения в молочной железе и регионарных зонах до начала лечения; при выявлении прогрессирования на фоне неоадъювантной лекарственной терапии рекомендуется выполнить хирургическое лечение (если процесс остается операбельным) или рассмотреть смену режима лекарственной терапии;
- после завершения неоадъювантной терапии при отсутствии клинических признаков прогрессирования болезни оценку эффекта следует производить с помощью осмотра и инструментальных методов, зафиксировавших патологические изменения в молочной железе и регионарных зонах до начала лечения.

Таблица 8. Рекомендуемые режимы неоадъювантной лекарственной терапии рака молочной железы

HER2-отрицательный	
АС × 4 → D × 4 ¹	АС (доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 цикла → доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла
АС × 4 → P × 12 ^{1,2}	АС (доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 цикла → паклитаксел 80 мг/м ² в/в еженедельно, 12 введений
ddAC × 4 → ddP × 4 ^{1,3,4}	АС (доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 2 нед., 4 цикла с первичной Г-КСФ профилактикой → паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 2 нед., 4 цикла с первичной Г-КСФ профилактикой

ddAC × 4 → P × 12 ^{1, 3, 4, 10}	АС (доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 2 нед., 4 цикла с первичной Г-КСФ профилактикой → паклитаксел 80 мг/м ² в/в в еженедельно, 12 введений
АС × 4 → (P + карбо) × 12 ^{1, 2, 3, 4, 5, 11}	АС (доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 2 или 3 нед., 4 цикла → паклитаксел 80 мг/м ² в/в в еженедельно 12 введений + карбоплатин АUC6 в/в 1 раз в 3 нед. 4 цикла
ddAC × 4 → (P + карбо) × 12 ^{1, 2, 3, 4, 5, 11}	АС (доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 цикла с первичной Г-КСФ профилактикой → паклитаксел 80 мг/м ² в/в + карбоплатин АUC1,5–2 в/в еженедельно, 12 введений
HER2-положительный	
DCH × 6 ^{4, 6, 7}	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + карбоплатин АUC6 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 6 циклов с первичной Г-КСФ профилактикой
(DCH + пертузумаб) × 6 ^{4, 6, 7, 8, 10}	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + карбоплатин АUC6 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 6 циклов [МКЗ 0–С1] с первичной Г-КСФ профилактикой
АС × 4 → (D + трастузумаб) × 12 ^{1, 6, 7, 9}	АС (доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 курса → доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла
АС × 4 → (P + трастузумаб) × 12 ^{1, 2, 6, 7, 9}	АС (доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 курса → паклитаксел 80 мг/м ² в/в еженедельно, 12 введений + трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно 12 введений
ddAC × 4 → (P + трастузумаб) × 12 ^{1, 2, 3, 4, 6, 7, 9}	АС (доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 2 нед., 4 курса с первичной Г-КСФ профилактикой → паклитаксел 80 мг/м ² в/в еженедельно, 12 введений + трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно 12 введений
ddAC × dd4 → (P + трастузумаб) × 4 ^{1, 3, 4, 6, 7, 9}	АС (доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 2 нед., 4 цикла с первичной Г-КСФ профилактикой → паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 2 нед., 4 цикла + трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно, 8 введений с первичной Г-КСФ профилактикой
АС × 4 → (D + трастузумаб + пертузумаб) × 4 ^{1, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10}	АС (доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день) 1 раз в 2–3 нед., 4 цикла → доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. или паклитаксел 80 мг/м ² в/в еженедельно, 12 введений + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла [МКЗ 0–А1]

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

² При использовании еженедельных введений паклитаксела объем стандартной премедикации может быть сокращен (на усмотрение лечащего врача) (см. табл. 4); введение паклитаксела может проводиться при АЧН $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ и количестве тромбоцитов $\geq 100,0 \times 10^9/\text{л}$.

³ Режим с уплотненным введением химиопрепаратов следует рассмотреть при быстро пролиферирующих (с высоким Ki-67 и/или G3) вариантах РМЖ (в первую очередь при тройном негативном РМЖ).

⁴ Рекомендуется профилактическое назначение Г-КСФ (филграстим 5 мкг/кг п/к через 24–72 часа после окончания введения химиопрепаратов и до восстановления нормального числа нейтрофилов после

надира или пэгфилграстим 6 мг или эмпэгфилграстим 7,5 мг п/к, не ранее чем через 24 часа после окончания ХТ и не позднее чем за 14 дней до начала очередного курса ХТ).

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

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

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

⁸ Режим может быть использован в качестве неоадьювантной терапии при опухолях $\geq T2$ или N+ [МКЗ 0-C1].

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

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

¹¹ Для лечения больных тройным негативным раком молочной железы II–III стадий может быть использована схема: Пембролизумаб 200 мг в/в в 1 день каждые 3 недели 8 введений + паклитаксел 80 мг/м² в/в еженедельно 12 недель + карбоплатин AUC5 в/в 1 день каждые 3 недели 4 курса или AUC1,5 еженедельно 12 недель, затем доксорубицин 60 мг/м² в/в + циклофосфан 600 мг в/в 1 день каждые 3 недели 4 курса, после операции — продолжение пембролизумаба в дозе 200 мг в/в каждые 3 недели 9 введений [МКЗ 0-B1]. Эффективность данной схемы по сравнению с оптимальной схемой неоадьювантной химиотерапии (AC 1 раз в 2 недели, карбоплатин AUC6 1 раз в 3 нед. или AUC2 еженедельно + таксан, адьювантная терапия капецитабином при резидуальной опухоли) неизвестна. Также неясна целесообразность продолжения терапии пембролизумабом при достижении pCR, эффективность и безопасность назначения капецитабина и олапариба в сочетании с пембролизумабом в адьювантном режиме.

2.2.1.8. «Тестовая» гормонотерапия у больных первично операбельным люминальным HER2-негативным РМЖ в постменопаузе

Больным в менопаузе первично операбельным (T1–3N0–1 стадии) люминальным HER2-негативным РМЖ при планировании на первом этапе хирургического лечения на период выполнения предоперационных обследований и подготовки к операции может быть назначен короткий (в течение 2–3 нед.) «тестовый» курс ГТ ингибиторами ароматазы. Определение Ki-67 в динамике (в материале биопсии и в послеоперационном материале первичной опухоли после «тестового» курса предоперационной ГТ) является дополнительным фактором прогноза и предсказывающим фактором чувствительности к ГТ (табл. 3). Клинически значимым является уровень Ki-67 в послеоперационном материале < 10%, что позволяет отнести данный клинический случай к прогностически благоприятному и при отсутствии факторов неблагоприятного прогноза (G3, N2) отказаться от адьювантной ХТ в пользу адьювантной ГТ. Уровень Ki-67 в послеоперационном материале > 30% свидетельствует о менее благоприятном прогнозе и меньшей чувствительности к ГТ и является аргументом в пользу назначения адьювантной ХТ в рамках показаний, изложенных в табл. 3, особенно при наличии других факторов неблагоприятного прогноза (G3, N+). Уровень Ki-67 в послеоперационном материале от 10% до 30% имеет неопределенное

прогностическое значение, и решение вопроса о назначении адъювантной ХТ должно приниматься на основании стандартных клинко-морфологических признаков (табл. 3).

Перед началом «тестового» курса ГТ должно быть проведено полноценное клинко-лабораторное обследование (см. раздел 2.1. «Диагностика»), в том числе биопсия опухоли с гистологическим исследованием и определением РЭ, РП, HER2 и Ki-67.

2.2.2. Местнораспространенный первично не операбельный инвазивный рак молочной железы (стадии IIIA (кроме Т3N1M0), IIIB и IIIC, в т. ч. инфильтративно-отечная форма)

Рак молочной железы стадий IIIA (кроме Т3N1M0), IIIB и IIIC, в т. ч. инфильтративно-отечная форма является первично не операбельным и требует лекарственной терапии в качестве первого этапа лечения. Основными целями неоадъювантной лекарственной терапии являются уменьшение размеров опухоли с целью достижения операбельного состояния и получение прогностической информации, основанной на степени выраженности лекарственного патоморфоза и необходимой для индивидуализации постнеоадъювантной терапии. Локальное лечение (хирургическое, лучевое) на первом этапе не рекомендуется. Тактика лечения местно-распространенного первично не операбельного РМЖ представлена на рис. 2–4.

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

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

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

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

- адъювантная анти-HER2-терапия назначается всем больным при HER2-положительных опухолях.

2.2.3. Диспансерное наблюдение после первичного лечения раннего и местнораспространенного рака молочной железы

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

- Клинические группы: третья клиническая группа (пациенты, после завершения лечения, в том числе получающие адъювантную ГТ.
- Кратность: в течение первого года с момента установления диагноза злокачественного новообразования — 1 раз в 3 месяца, в течение второго года — 1 раз в 6 месяцев, в дальнейшем — 1 раз в год (если течение заболевания не требует изменения тактики диспансерного наблюдения). В случае завершения противоопухолевого лечения при прогрессировании и/или рецидиве злокачественного новообразования и нахождения в ремиссии (стабилизация) кратность диспансерного наблюдения сохраняется такой же, как для пациента первого года с момента установления диагноза.

Медицинские услуги, предоставляемые при проведении диспансерного наблюдения:

- диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-онколога, в том числе с использованием телемедицинских технологий. В рамках приема при проведении физикального осмотра необходимо осуществить общий осмотр, пальпацию молочных желез и зон регионарного метастазирования (подмышечных, над-, подключичных лимфатических узлов);
- УЗИ молочных желез не реже 1 раза в 6 месяцев в течение первых 2 лет наблюдения, далее — не реже 1 раза в год;
- УЗИ лимфатических узлов (одна анатомическая зона — подмышечные лимфатические узлы с обеих сторон) не реже 1 раза в 6 месяцев в течение первых 2 лет наблюдения; далее не реже 1 раза в год;
- маммография (с учетом технической возможности в случае органосохраняющей операции) не реже 1 раз в год;
- УЗИ органов брюшной полости (комплексное) не реже 1 раз в год;
- рентгенография легких 1 раз в год;

Дополнительные исследования при наличии медицинских показаний:

- общий (клинический) анализ крови развернутый, анализ крови биохимический общетерапевтический, УЗИ исследование органов малого таза (комплексное), УЗИ кожи (одна анатомическая зона — зона послеоперационного рубца), диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога. Иные лабораторные

и инструментальные методы диагностики в рамках диспансерного наблюдения могут быть проведены по индивидуальным клиническим показаниям;

- не рекомендуется при отсутствии жалоб и симптомов, подозрительных в отношении прогрессирования заболевания, рутинное лабораторное и/или инструментальное обследование (КТ, МРТ, ПЭТ-КТ, сканирование костей, а также определение опухолевых маркеров СА15.3, СА125, РЭА и др.)

Женщины с неудаленной маткой, получающие адъювантно тамоксифен, должны осматриваться гинекологом ежегодно. Любые патологические состояния, подозрительные в отношении рака эндометрия, подлежат максимально быстрой уточняющей диагностике. В отсутствие симптомов не рекомендуется более частое гинекологическое обследование, в том числе с включением лучевых и инвазивных методик исследования эндометрия.

Следует обращать особое внимание на отдаленные нежелательные эффекты, в частности остеопороз, особенно у женщин, длительно получающих ингибиторы ароматазы, а также достигших ранней менопаузы в результате противоопухолевой терапии. Этой категории пациентов показано ежегодное выполнение денситометрии и профилактическое назначение препаратов кальция, витамина D и бисфосфонатов (см. раздел 2.2.1.5). Следует информировать пациенток о пользе здорового образа жизни, включающего рациональную диету, достижение и поддержание идеальной массы тела, ведение активного образа жизни.

Рекомендуемый алгоритм диспансерного наблюдения после первичного первичного лечения раннего и местнораспространенного РМЖ представлен на рис. 5.

3. РЕЦИДИВНЫЙ И МЕТАСТАТИЧЕСКИЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

3.1. Диагностика

При наличии клинических подозрений необходимо подтверждение диагноза с помощью инструментальных методов обследования с выполнением общего и биохимического анализов крови (см. раздел 2.1. «Диагностика»). Морфологическое (гистологическое или цитологическое) исследование первичной опухоли с определением РЭ, РП, HER2 и Ki-67 должно выполняться во всех случаях впервые выявленного метастатического РМЖ, а также во всех возможных случаях в метастатических и рецидивных очагах при прогрессировании после первичного лечения раннего и местно-распространенного РМЖ. Кроме того, для выбора оптимального метода лекарственной терапии:

- всем больным с рецидивным и метастатическим HER2-негативным РМЖ показано генетическое тестирование с определением герминальных мутаций BRCA1/2 (если не проводилось ранее) (см. п. 2.1);
- у больных метастатическим гормонозависимым HER2-негативным РМЖ рекомендуется определение мутаций PIK3CA для решения вопроса о назначении аллелисиба в комбинации с фулвестрантом (табл. 9);

- у больных тройным негативным РМЖ, не получавших лечение по поводу метастатической болезни, рекомендуется определение уровня экспрессии PD-L1 на опухолевых и мононуклеарных клетках (CPS-комбинированный позитивный счет) клоном 22C3 на платформе DACO для решения вопроса о назначении дополнительно к ХТ пембролизумаба (табл. 10);
- при метастатическом секреторном раке рекомендуется определение транслокации NTRK для назначения энтректиниба или ларотрентиниба (табл. 13).

3.2. Лечение изолированных местных рецидивов

Терапия изолированных местных рецидивов имеет целью излечение и должна проводиться аналогично лечению первичной опухоли с подключением необходимых методов диагностики (клиническое обследование с целью уточнения степени распространения болезни, определение РЭ, РП, HER2 и Ki-67 в рецидивной опухоли; см. раздел 2.1 «Диагностика») и лечения (см. раздел 2.2 «Лечение»). После удаления изолированного местного рецидива рекомендуется назначение лекарственной терапии, выбор которой должен быть индивидуальным и учитывать иммунофенотип первичной и рецидивной опухоли, предшествующее нео-/адъювантное лечение и срок ремиссии, общее состояние больного, в т. ч. остаточные явления токсичности ранее проведенного лечения. Рекомендуется:

- при тройном негативном фенотипе: адъювантная ХТ (необходимо учесть суммарную дозу антрациклинов, если они назначались ранее) (табл. 4);
- при люминальном HER2-отрицательном фенотипе: только адъювантная ГТ; выбор препарата определяется предшествующей ГТ, если таковая проводилась, и функцией яичников (табл. 7);
- при HER2-положительном фенотипе: ХТ + анти-HER2-терапия ± ГТ (в зависимости от уровня экспрессии РЭ и РП) (табл. 5).

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

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

3.3. Лечение метастатического рака молочной железы

Лечение метастатической болезни является паллиативным и направлено на улучшение качества жизни и увеличение ее продолжительности. Основным методом лечения метастатической болезни является лекарственная терапия. Единого стандарта лечения метастатического РМЖ не существует. Выбор варианта лекарственной терапии осуществляется с учетом биологических маркеров (экспрессия РЭ и РП, HER2, Ki-67, мутации PIK3CA, транслокации NTRK, экспрессия PD-L1, герминальные мутации BRCA1/2) и кли-

нико-анамнестических особенностей больного. До начала терапии необходимо клинико-лабораторное обследование для определения степени распространенности заболевания и оценки функции внутренних органов, в том числе определение концентрации кальция при наличии (подозрении) метастазов в костях (см. раздел 2.1. «Диагностика»).

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

При метастазах в головном мозге в сочетании с отсутствием иных (экстракраниальных) проявлений болезни, а также при стабилизации или регрессии экстракраниальных метастазов в результате эффективной противоопухолевой лекарственной терапии целесообразно проведение локального лечения метастазов в головном мозге в соответствии с действующими Клиническими рекомендациями Минздрава РФ и сохранение режима проводимой противоопухолевой лекарственной терапии (при отсутствии неприемлемой токсичности).

При метастазах в костях показано назначение ОМА:

- золедроновая кислота 4 мг в/в 1 раз в 4–12 нед.
- деносумаб 120 мг п/к 1 раз в 4 нед.

Подробнее — см. раздел по профилактике и лечению патологии костной ткани (часть 2, стр. 50–63).

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

Методом выбора терапии гормонозависимого (люминального) РМЖ является ГТ даже при наличии висцеральных метастазов. Назначение химиотерапии следует рассмотреть в следующих ситуациях:

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

У пациентов с ГР + HER2-мРМЖ с высоким (> 50 %) уровнем РЭ и положительными РП при множественных висцеральных метастазах или надвигающемся висцеральном кризе в первой линии терапии возможно рассмотреть назначение комбинации ингибиторов ЦЗК4/6 с ингибитором ароматазы (и овариальной супрессией у больных в менопаузе) как альтернативу химиотерапии

Признаками висцерального криза являются:

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

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

После завершения ХТ, назначенной в связи с висцеральным кризом, возможно назначение «поддерживающей» гормонотерапии с учетом предшествующих линий \pm ингибиторы CDK4/6 если не использовался ранее.

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

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

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

Аналоги ГРГ ¹	Гозерелин 3,6 мг п/к 1 раз в 28 дней Бусерелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней Лейпрорелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней Любой из препаратов назначается на весь период ГТ
Ингибиторы ароматазы третьего поколения + ингибиторы CDK4/6 ^{2,3,4,5}	Анастрозол 1 мг или летрозол 2,5 мг или эксеместан 25 мг внутрь ежедневно + рибозиклиб 600 мг/сут. внутрь в 1–21-й дни, интервал 7 дней (длительность цикла 28 дней) [МКЗ I-A1] или абемациклиб по 150 мг 2 раза в день внутрь ежедневно [МКЗ II-A1] или палбоциклиб 125 мг/сут. внутрь в 1–21-й дни, интервал 7 дней [МКЗ II-A1] до прогрессирования или неприемлемой токсичности (длительность цикла 28 дней)
Фулвестрант + ингибиторы CDK4/6 ^{2,3,5}	Фулвестрант 500 мг в/м 1 раз в мес. (в первый месяц — по 500 мг в 1-й и 15-й дни) + рибозиклиб 600 мг однократно. внутрь в 1–21-й дни, интервал 7 дней (длительность цикла 28 дней) [МКЗ I-A1] или абемациклиб по 150 мг 2 раза в день [МКЗ I-C1] или палбоциклиб 125 мг/сут. внутрь в 1–21-й дни, интервал 7 дней до прогрессирования или неприемлемой токсичности (длительность цикла 28 дней) [МКЗ II-B1]

Селективные модуляторы рецепторов эстрогенов ⁶	Тамоксифен 20 мг внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности Торемифен 60 мг внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности
Антагонисты рецепторов эстрогенов ²	Фулвестрант 500 мг в/м 1 раз в мес. (в первый месяц — по 500 мг в 1-й и 15-й дни) (длительность цикла 28 дней) до прогрессирования или неприемлемой токсичности
Ингибиторы ароматазы третьего поколения (нестероидные) ²	Анастрозол 1 мг внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности Летрозол 2,5 мг внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности
Ингибиторы ароматазы третьего поколения (стероидные) ²	Эксеместан 25 мг внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности
Эксеместан + эверолимус ^{2,7}	Эксеместан 25 мг внутрь ежедневно + эверолимус 10 мг внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности
Фулвестрант + алпелисиб ⁸	Фулвестрант 500 мг в/м 1 раз в мес. (в первый месяц — по 500 мг в 1-й и 15-й дни) + алпелисиб 300 мг внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности [МКЗ II-B]
Прогестагены ²	Медроксипрогестерон 500 мг внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности
Абемациклиб ^{9,10}	Абемациклиб 200 мг 2 раза внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности

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

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

³ Комбинации ингибиторов CDK 4/6 с ингибиторами ароматазы или фулвестрантом рекомендуются только при HER2-негативных опухолях и являются предпочтительными опциями первой или второй линий ГТ, поскольку обеспечивают значимый выигрыш в безрецидивной и общей выживаемости и обладают приемлемым профилем токсичности; при прогрессировании на фоне комбинированной ГТ с включением ингибитора CDK4/6 продолжение терапии препаратами этой группы в следующей линии ГТ, в том числе со сменой ингибитора CDK4/6 и/или гормонального партнера, не рекомендуется.

⁴ У пациенток с ГР+HER2-мРМЖ с высоким (> 50%) уровнем РЭ и положительными РП при множественных висцеральных метастазах или надвигающемся висцеральном кризе в первой линии терапии возможно рассмотреть назначение комбинации ингибиторов ЦЗК4/6 с ингибитором ароматазы (и овариальной супрессией у больных в менопаузе) как альтернативу химиотерапии.

⁵ При развитии токсичности рекомендуется редукция ежедневной дозы рибоциклиба — до 400 мг и 200 мг, палбоциклиба — до 100 мг и 75 мг, абемациклиба — до 200 мг и 100 мг внутрь (в два приема) (см. инструкции по применению препаратов). Не рекомендуется назначение Г-КСФ для профилактики и лечения нейтропении, связанной с применением ингибиторов CDK4/6.

⁶ Для больных в менопаузе и менопаузе; определение мутаций гена CYP2D6 для решения вопроса о назначении тамоксифена в рутинной практике не рекомендуется; следует избегать совместного назначения тамоксифена и ингибиторов CYP2D6.

⁷ Для больных в удовлетворительном общем состоянии, с нормальной функцией внутренних органов (в том числе при нормальном уровне глюкозы в крови) при наличии признаков резистентности к не-

стероидным ингибиторам ароматазы (прогрессирование в процессе адъювантной или лечебной терапии летрозолом/анастрозолом или в ближайшие 12 мес. после завершения приема этих препаратов ± одна линия ХТ).

⁸ Рекомендуется при наличии мутаций PIK3CA больным распространенным гормонозависимым HER2-отрицательным РМЖ с прогрессированием на фоне моно- или комбинированной ГТ [МКЗ II-B]. Аллелисиб не следует назначать больным с сахарным диабетом I типа, а также неконтролируемым диабетом II типа. До начала применения аллелисиба следует определить уровень глюкозы плазмы натощак и уровень HbA1c (гликированного гемоглобина). При уровне HbA1c > 7,0% перед назначением терапии аллелисибом требуется консультация эндокринолога.

⁹ При прогрессировании на фоне ГТ и одной или нескольких линий ХТ.

¹⁰ При развитии токсичности возможна редукция дозы абемациклиба до 300 мг, 200 мг и 100 мг внутрь (в два приема) (см. инструкцию по применению препарата). Не рекомендуется назначение Г-КСФ для профилактики нейтропении, связанной с применением абемациклиба. Больным гормонозависимым HER2-положительным РМЖ, не нуждающимся в немедленном начале ХТ, может быть назначена ГТ ингибиторами ароматазы, тамоксифеном или фулвестрантом в сочетании или без анти-HER2-терапии (табл. 9, 12).

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

ХТ показана следующим категориям больных:

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

Стандарта ХТ первой линии рецидивного и метастатического РМЖ нет. Выбор режима должен быть индивидуальным и учитывать особенности опухоли и больного, а также состав и эффективность предшествующей, в т. ч. адъювантной/неoadъювантной ХТ, если таковая проводилась. Наиболее часто в I линии назначаются антрациклины (если не назначались в нео- или адъювантной терапии) и таксаны (могут быть назначены если после назначения в нео- или адъювантной терапии прошло более 12 мес.). Кроме того, вариантами для назначения могут быть капецитабин и винорелбин, особенно если пациентка хочет избежать алопеции. Рекомендуется последовательное назначение химиопрепаратов в монотерапии. В качестве комбинированной терапии могут использоваться антрациклин-содержащие режимы, а также режимы, включающие платиновые производные (с таксанами, гемцитабином), иксабепилон + капецитабин (при тройном негативном РМЖ). Комбинировать между собой антрациклины, таксаны, винорелбин, капецитабин не рекомендуется. Режимы ХТ и рекомендуемый алгоритм назначения лекарственной терапии при метастатическом тройном негативном и люминальном гормонорезистентном HER2-негативном РМЖ представлены в табл. 10 и на рис. 7.

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

Не существует стандартных подходов к проведению второй и последующих линий ХТ, равно как и каких-либо данных, свидетельствующих о преимуществах того или иного препарата или режима (наиболее часто используются капецитабин, эрибулин, винорелбин). Продолжение ХТ после III линии может обсуждаться для больных в удовлетворительном общем состоянии, ответивших на предшествующие линии ХТ.

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

Антрациклиновые ^{1,2}
<ul style="list-style-type: none"> АС: доксорубин 60 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед.; до прогрессирования или неприемлемой токсичности или достижения суммарной дозы доксорубина 400–500 мг/м² (с учетом нео-/адьювантной терапии); ЕС: эпирубин 60–75 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед.; до прогрессирования или неприемлемой токсичности или достижения суммарной дозы эпирубина 900 мг/м² (с учетом нео-/адьювантной терапии); доксорубин 60–75 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности или достижения суммарной дозы доксорубина 400–500 мг/м² (с учетом нео-/адьювантной терапии); эпирубин 60–90 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности или достижения суммарной дозы эпирубина 900 мг/м² (с учетом нео-/адьювантной терапии) пегилированный липосомальный доксорубин 50 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 4 нед., до прогрессирования или неприемлемой токсичности³
Таксановые
<ul style="list-style-type: none"> паклитаксел 80 мг/м² в/в еженедельно; до прогрессирования или неприемлемой токсичности^{4,5}; паклитаксел 90 мг/м² в/в в 1, 8, 15-й дни каждые 4 нед.; до прогрессирования или неприемлемой токсичности⁵; паклитаксел 175 мг/м² в/в 1 раз в 3 нед.; до прогрессирования или неприемлемой токсичности⁴; доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед.; до прогрессирования или неприемлемой токсичности паклитаксел 80 мг/м² в/в + карбоплатин AUC2 в/в еженедельно; до прогрессирования или неприемлемой токсичности⁵; паклитаксел 90 мг/м² в/в в 1, 8, 15-й дни + бевацизумаб 10 мг/кг в/в в 1-й и 15-й дни каждые 28 дней или 15 мг/кг каждые 21 день до прогрессирования или неприемлемой токсичности^{5,6}; доцетаксел 75 мг/м² в/в 1-й день каждые 3 нед. + бевацизумаб 15 мг/кг в/в в 1-й день каждые 3 нед. или до прогрессирования или неприемлемой токсичности⁶
Другие
<ul style="list-style-type: none"> капецитабин 2000–2500 мг/м² внутрь в 1-й — 14-й дни каждые 3 нед.; до прогрессирования или неприемлемой токсичности⁶; эрибулин 1,4 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед.; до прогрессирования или неприемлемой токсичности⁶; винорелбин 25 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни в/в каждые 3 нед.; до прогрессирования или неприемлемой токсичности; винорелбин 60 мг/м² внутрь в 1, 8, 15-й дни; с 22-го дня — 80 мг/м² 1 раз в нед.; гемцитабин 800–1200 мг/м² в/в в 1, 8, 15-й дни каждые 4 нед.; до прогрессирования или неприемлемой токсичности; гемцитабин 800–1000 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни + цисплатин 75 мг/м² в/в в 1-й день (или карбоплатин AUC4–5 в/в в 1-й день или карбоплатин AUC2 в 1-й и 8-й дни) каждые 3 нед.; до прогрессирования или неприемлемой токсичности; цисплатин 75 мг/м² в/в в 1-й день или карбоплатин AUC6 в/в в 1-й день каждые 3 нед.; до прогрессирования или неприемлемой токсичности;

- иксабепилон 40 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед. (при резистентности к антрациклинам, таксанам, капецитабину); до прогрессирования или неприемлемой токсичности;
- иксабепилон 40 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед. + капецитабин 2000 мг/м² внутрь в 1-й — 14-й дни каждые 3 нед.; до прогрессирования или неприемлемой токсичности⁷

Химиоиммунотерапия

- паклитаксел 90 мг/м² в/в в 1, 8, 15-й дни каждые 4 нед. + пембролизумаб 200 мг в/в каждые 3 нед. или 400 мг в/в каждые 6 нед [МКЗ I-C]⁸;
- гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед. + карбоплатин AUC2 в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед. + пембролизумаб 200 мг в/в каждые 3 нед. или 400 мг в/в каждые 6 нед [МКЗ I-C]⁸

¹ Суммарная доза антрациклинов с учетом всех линий терапии, включая нео-/адъювантную, не должна превышать 400–500 мг/м² для доксорубина и 900 мг/м² для эпирубина.

² До и в процессе терапии антрациклинами необходим контроль ФВЛж с помощью ЭхоКГ с частотой 1 раз в 3–6 мес. (или чаще при наличии показаний).

³ При противопоказаниях к назначению доксорубина и эпирубина.

⁴ Предпочтительно еженедельное введение паклитаксела.

⁵ При использовании еженедельных введений паклитаксела объем стандартной премедикации может быть сокращен (на усмотрение лечащего врача) (см. табл. 4); введение паклитаксела может проводиться при АЧН $\geq 1,0 \times 10^9$ /л и количестве тромбоцитов $\geq 100,0 \times 10^9$ /л.

⁶ Бевацизумаб может быть добавлен к режимам ХТ первой или второй линии при HER2-негативном РМЖ; рекомендуемые режимы введения бевацизумаба: 15 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед., 10 мг/кг в/в 1 раз в 2 нед.

⁷ При неэффективности предшествующей терапии таксанами и антрациклинами; не следует назначать данный режим при повышении АЛТ/АСТ более 2,5 ВГН и/или билирубина выше ВГН.

⁸ Для больных тройным негативным РМЖ с прогрессированием по прошествии 6 мес. и более после завершения нео-/адъювантной ХТ в качестве первой линии лечения при CPS ≥ 10 (определение PD-L1 на иммунокомпетентных клетках рекомендуется проводить с помощью клона 22C3 на платформе DACO).

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

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

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

Название препарата	Режим применения
Олапариб [МКЗ II-B1]	В таблетках по 300 мг внутрь \times 2 раза в день ежедневно, до прогрессирования или неприемлемой токсичности
Талазопариб [МКЗ II- B1]	1 мг внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности

3.3.4. Лекарственная терапия метастатического HER2-положительного рака молочной железы

Больные HER2-положительным РМЖ должны получать анти-HER2-терапию в сочетании с ХТ или ГТ (при люминальных опухолях) или в самостоятельном виде. Анти-HER2-терапия должна начинаться как можно раньше (с первой линии терапии) и продолжаться как можно дольше. При первом эпизоде прогрессирования на фоне терапии трастузумабом возможно продолжение лечения этим же препаратом со сменой химио-/гормонотерапевтического компонента. Рекомендуемые режимы и алгоритм анти-HER2-терапии представлены в табл. 12 и на рис. 8.

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

I линия:

- трастузумаб + пертузумаб + таксаны (предпочтительный режим I линии лечения): трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + таксаны (доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. 6 курсов или паклитаксел 80 мг/м² в/в еженедельно 18 введений или паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. 6 циклов); после завершения химиотерапии таксанами — продолжение анти-HER2-терапии трастузумабом 6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. и пертузумабом 420 мг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности [МКЗ I-A1]^{1, 2, 3, 10}

II линия и последующие линии:

- трастузумаб-эмантанзин 3,6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности [МКЗ I-C1]⁴;
- трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно или 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день каждые 3 нед. (± пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., если не назначался ранее) в сочетании с одним из следующих режимов химиотерапии^{5, 6}:
 - 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 токсичности⁶;
 - паклитаксел 80 мг/м² в/в еженедельно до прогрессирования или неприемлемой токсичности⁷;
 - паклитаксел 90 мг/м² в/в в 1, 8, 15-й дни каждые 4 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности⁷;
 - доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности;
 - винорелбин 25 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности;
 - винорелбин 60 мг/м² внутрь в 1, 8, 15-й дни; с 22-го дня — 80 мг/м² 1 раз в нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности;
 - капецитабин 2000 мг/м² внутрь в 1-й — 14-й дни каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности;
 - эрибулин 1,4 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности;
 - гемцитабин 800–1200 мг/м² в/в в 1, 8, 15-й дни каждые 4 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности;
 - гемцитабин 800–1000 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни + цисплатин 75 мг/м² в/в в 1-й день (или карбоплатин AUC4–5 в/в в 1-й день) каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности;
 - циклофосфамид 50 мг внутрь ежедневно + метотрексат по 2,5 мг внутрь 2 раза в день в 1-й и 2-й дни каждой недели (метрономный режим) до прогрессирования или неприемлемой токсичности;
 - иксабепилон 40 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед. (при резистентности к антрациклинам, таксанам, капецитабину) до прогрессирования или неприемлемой токсичности;

- циклофосфамид 50 мг внутрь ежедневно + метотрексат по 2,5 мг внутрь 2 раза в день в 1-й и 2-й дни каждой недели (метрономный режим) до прогрессирования или неприемлемой токсичности;
- иксабепилон 40 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед. (при резистентности к антрациклинам, таксанам, капецитабину) до прогрессирования или неприемлемой токсичности;
- трастузумаб 2 мг/кг в/в еженедельно или 6 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед. в монотерапии (без химиотерапевтического препарата) в качестве продолжения терапии в случае возникновения непереносимой токсичности химиопрепарата;
- лапатиниб 1250 мг внутрь ежедневно + капецитабин 2000 мг/м² внутрь в 1-й — 14-й дни каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности [МКЗ II-B1];
- лапатиниб 1000 мг внутрь ежедневно + трастузумаб 2 мг/кг в/в еженедельно (нагрузочная доза 4 мг/кг в/в) или 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в 1 раз в 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности;
- трастузумаб деруктестан 5,4 мг/кг в/в каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности [МКЗ I-A]⁸

HER2-положительный люминальный РМЖ^{9, 10}

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

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

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

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

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

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

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

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

⁷ При использовании еженедельных введений паклитаксела объем стандартной премедикации может быть сокращен (на усмотрение лечащего врача) (см. табл. 4); введение паклитаксела может проводиться при АЧН $\geq 1,0 \times 10^9$ /л и количестве тромбоцитов $\geq 100,0 \times 10^9$ /л.

⁸ Трастузумаб деруктестан при метастатическом HER2-позитивном РМЖ может быть назначен при прогрессировании после ≥ 2 линий анти-HER2-терапии по поводу метастатической болезни [МКЗ I-A].

⁹ В отсутствие признаков висцерального криза.

¹⁰ Все препараты используются в стандартных дозах и режимах; назначение ингибиторов ароматазы и фулвестранта возможно женщинам в состоянии менопаузы.

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

3.3.5. Лекарственная терапия метастатического рака молочной железы с транслокацией NTRK

При метастатическом секреторном РМЖ с транслокацией NTRK рекомендуется рассмотреть терапию ингибиторами протеинкиназ энтректинибом или ларотректинибом при исчерпанности других возможностей терапии (табл. 13).

Таблица 13. Рекомендуемые режимы терапии метастатического секреторного рака молочной железы с транслокацией NTRK

Название препарата	Режим применения
Энтректиниб	600 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности
Ларотректиниб	200 мг/сут. внутрь (в 2 приема) ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности

3.4. Наблюдение за больными при метастатическом раке молочной железы

3.4.1. Наблюдение в процессе лечения. Оценка эффекта

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

Оценку эффекта рекомендуется проводить после каждые 2–3 мес. ГТ и каждые 2–3 курсов ХТ с помощью данных общего осмотра, выяснения жалоб, анализов крови и результатов инструментальных методов обследования, выявивших патологию на этапе первоначальной диагностики. Интервалы между обследованиями могут быть изменены в зависимости от конкретной клинической ситуации. Результаты осмотра и обследования классифицируются следующим образом:

- объективный эффект: существенное уменьшение размеров и/или количества опухолевых очагов; является показанием для продолжения проводимой терапии в отсутствие серьезной токсичности;
- стабилизация болезни: отсутствие значимых изменений размеров и количества опухолевых очагов; при удовлетворительном общем состоянии и хорошей переносимости лечение может быть продолжено;
- прогрессирование заболевания является показанием к смене лечения. При подозрении на прогрессирование болезни по данным осмотра необходимо выполнить уточняющие обследования, в т. ч. с оценкой зон, не исследовавшихся до начала терапии; признаками прогрессирования являются:

- появление и/или усугубление симптомов, обусловленных опухолевым ростом (например, боли или одышки);
- существенное увеличение размеров или появление новых опухолевых очагов, выявляемых при осмотре;
- ухудшение общего состояния (дифференцировать с токсичностью лечения);
- немотивированная потеря веса (дифференцировать с токсичностью лечения);
- повышение ЩФ, АЛТ, АСТ, билирубина (дифференцировать с токсичностью лечения);
- гиперкальциемия;
- появление новых и/или существенное увеличение имевшихся ранее очагов по данным объективных методов обследования; при оценке результатов рентгенографии, сканирования костей и ПЭТ следует иметь в виду, что процессы репарации метастазов в костях, начавшиеся в результате эффективной противоопухолевой терапии (в сочетании с ОМА), сопровождаются повышенным метаболизмом, что может создавать формальную картину прогрессирования за счет появления на сканограммах новых остеобластических очагов и увеличения накопления РФП в имевшихся ранее очагах, особенно при первом оценочном исследовании.

3.4.2. Наблюдение после окончания лечения

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

4. ОСОБЕННОСТИ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОК МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

4.1. Рак молочной железы у пациенток детородного возраста

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

Пациентки детородного возраста должны использовать надежные средства контрацепции в период лекарственной терапии и ближайшее время после нее. На этапе обследования следует информировать пациенток о возможном негативном влиянии лекарственного лечения на функцию яичников и фертильность. При желании пациентки в будущем иметь детей желательна консультация врача-репродуктолога для обсуждения

возможных вариантов вспомогательных репродуктивных технологий (при потенциально излечимых стадиях РМЖ). Рекомендуемыми методами сохранения фертильности являются:

- криоконсервация эмбрионов;
- криоконсервация ооцитов.

Криоконсервация ткани яичников является экспериментальным методом сохранения фертильности и в рутинной практике не рекомендуется. Безопасность стимуляции суперовуляции у больных люминальным РМЖ не доказана; использование данного метода возможно только в рамках клинических исследований. При невозможности использования рекомендуемых выше методов сохранения фертильности до начала ХТ могут быть назначены аналоги ГРГ в стандартных дозах, однако данный метод не является стандартным и не гарантирует сохранение функции яичников и фертильности. Методы вспомогательных репродуктивных технологий могут применяться только при наличии заключения онколога.

4.2. Рак молочной железы у беременных

При выявлении РМЖ у беременной женщины пациентка должна быть направлена в специализированное лечебное учреждение онкологического профиля и проконсультирована в консультативно-диагностическом отделении или акушерском дистанционном консультативном центре на базе акушерских стационаров третьей группы (уровня) для определения акушерской тактики и дальнейшего наблюдения совместно с врачами-онкологами. Рекомендуемый алгоритм обследования и лечения беременных пациенток с РМЖ представлен на рис. 9. Особенности противоопухолевой и сопроводительной лекарственной терапии при лечении РМЖ на фоне беременности — см. раздел по лекарственной терапии солидных опухолей на фоне беременности (часть 1.1, стр. 73–89).

4.3. Рак молочной железы у мужчин

Рекомендации по лечению РМЖ у мужчин в целом экстраполированы из аналогичных рекомендаций для женщин, однако, имеются некоторые различия. В частности, генетическое тестирование рекомендуется всем мужчинам, страдающим РМЖ. Принципы локальной терапии не отличаются от таковых для женщин. В качестве нео- и адъювантной терапии используются те же режимы ХТ (+ анти-HER2-терапия по показаниям), что и у женщин.

В качестве адъювантной ГТ используется тамоксифен в течение 5–10 лет или, при противопоказаниях к приему тамоксифена, — ингибиторы ароматазы в сочетании с аналогами ГРГ. Адъювантная монотерапия ингибиторами ароматазы не рекомендуется, так как ассоциируется с более низкими отдаленными результатами по сравнению с монотерапией тамоксифеном, возможно вследствие недостаточной супрессии эстрадиола. Системная терапия распространенной болезни проводится в соответствии с аналогичными рекомендациями по лечению женщин. При назначении ингибиторов ароматазы

рекомендуется одновременное введение аналогов ГРГ (или орхидэктомия). Согласно имеющимся данным, монотерапия фулвестрантом у мужчин так же эффективна, как и у женщин. Новые препараты, такие как ингибиторы CDK4/6, m-TOR, PIK3CA, PARP-ингибиторы систематически не изучались в соответствующих клинических исследованиях у мужчин, страдающих РМЖ. Однако доступные данные реальной клинической практики свидетельствуют о сопоставимой эффективности этих препаратов у мужчин и позволяют рекомендовать их по показаниям, аналогичным таковым при лечении женщин. Рекомендации по назначению ХТ, анти-HER2-терапии, иммунотерапии и PARP-ингибиторов аналогичны таковым для женщин.

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

4.4. Рекомендации по поддержанию здорового образа жизни

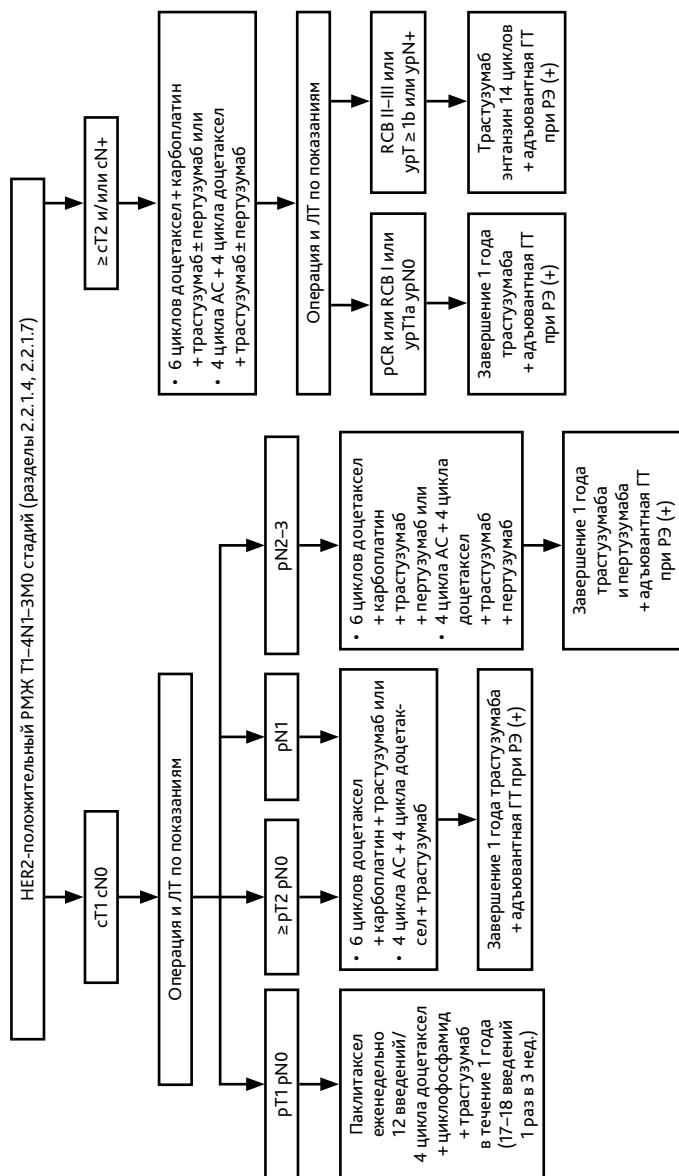
У больных операбельным РМЖ доказано позитивное влияние на прогноз и течение заболевание соблюдения правил здорового образа жизни:

- отказ от курения
- поддержание оптимального веса в зависимости от возраста;
- сохранение физической активности;
- включение в рацион питания овощей и фруктов, цельнозерновых продуктов;
- ограничение потребления красного и обработанного мяса и продуктов быстрого питания ("fast food");
- ограничение сахаросодержащих напитков;
- ограничение употребления спиртных напитков.



1 При T3, N+, агрессивных подтипах, симптомах, подозрительных на наличие метастазов.

Рисунок 1. Рекомендуемый алгоритм обследования при подозрении на рак молочной железы



При сT1–3N0–1 выполнение операции на первом этапе возможно по желанию пациентки, а также при невозможности проведения полноценной неоадъювантной лекарственной терапии в связи с возрастом и/или сопутствующей патологией

Рисунок 2. Рекомендуемый алгоритм нео-/адъювантной/постнеоадъювантной лекарственной терапии раннего и местнораспространенного HER2-положительного рака молочной железы

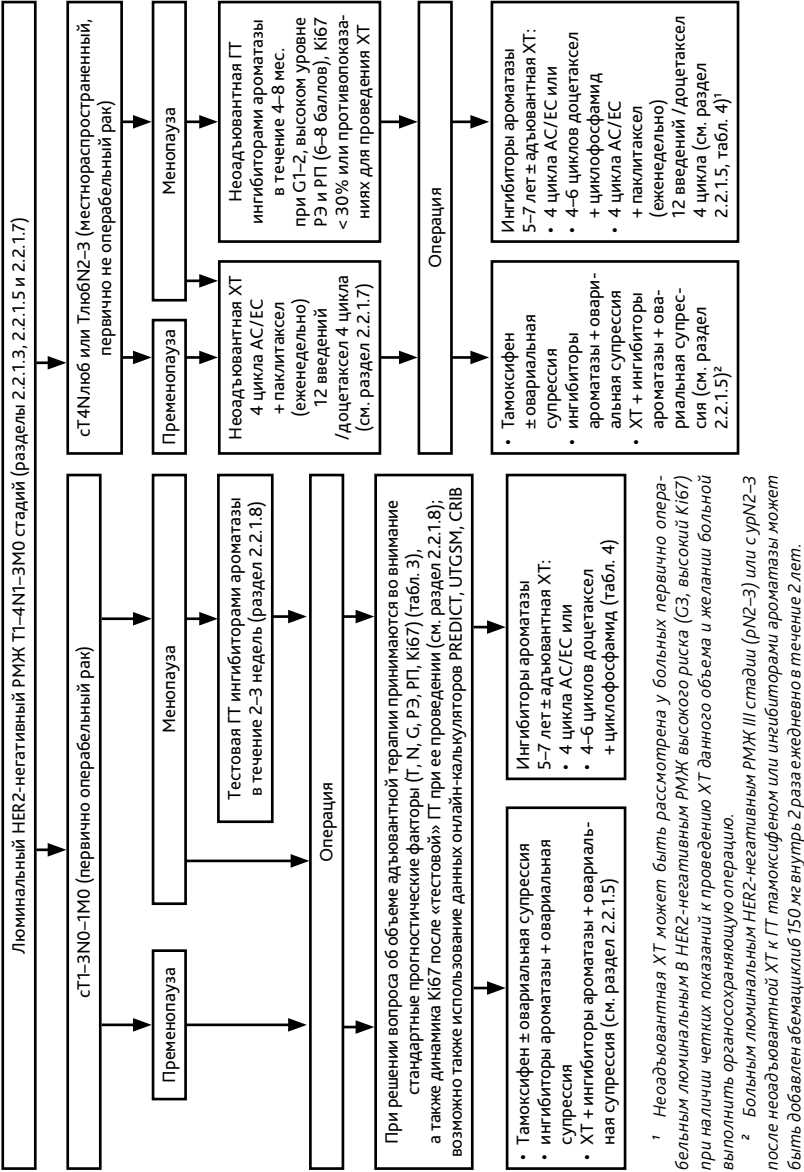
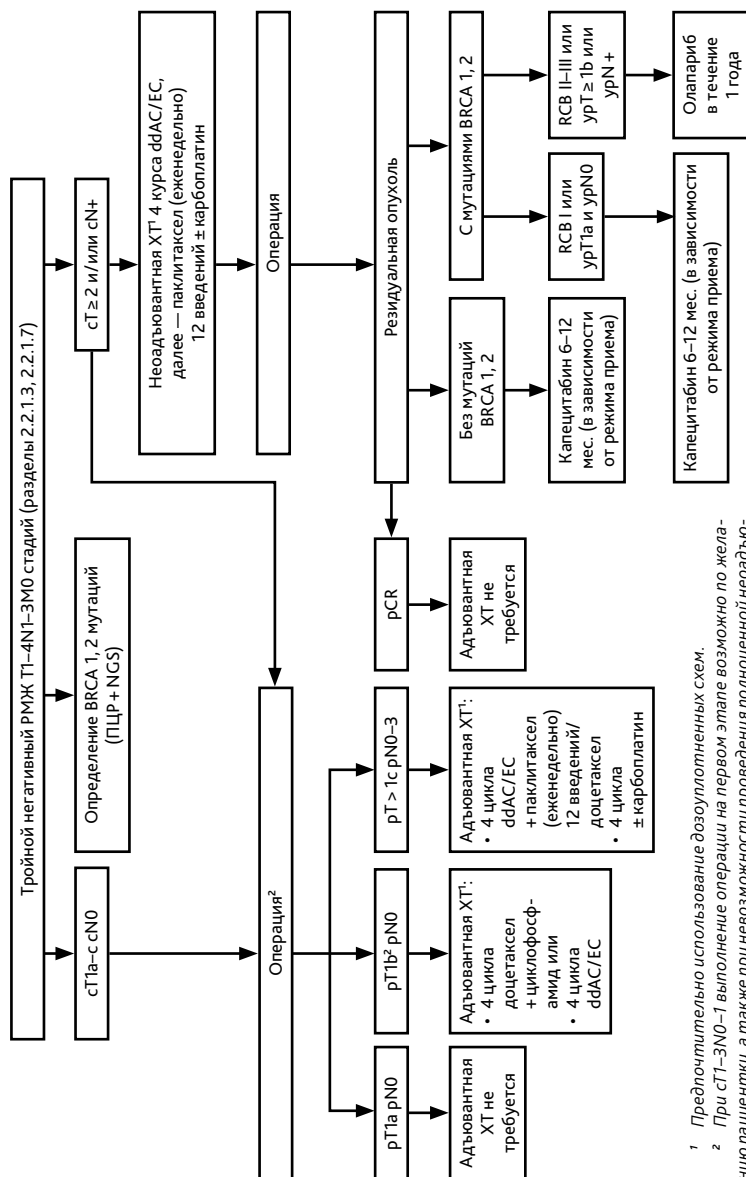


Рисунок 3. Рекомендуемый алгоритм нео-/адъювантной/постнеоадъювантной лекарственной терапии раннего и местнораспространенного луминального HER2-негативного рака молочной железы.



¹ Предпочтительно использование дозоуплотненных схем.

² При cT1–3N0–1 выполнение операции на первом этапе возможно по желанию пациентки, а также при невозможности проведения полноценной неоадъювантной лекарственной терапии в связи с возрастом и/или сопутствующей патологией.

Рисунок 4. Рекомендуемый алгоритм нео-/адъювантной/постнеоадъювантной лекарственной терапии раннего и местнораспространенного тройного негативного рака молочной железы

ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ		
<div>Кратность диспансерного наблюдения:</div> <ul style="list-style-type: none">• 1-й год — 1 раз в 3 месяца;• 2-й год — 1 раз в 6 месяцев;• 3-й и последующие годы — 1 раз в год (если течение заболевания не требует изменения тактики диспансерного наблюдения). <div>В случае завершения противоопухолевого лечения при прогрессировании и/или рецидиве злокачественного новообразования и нахождения в ремиссии (стабилизации) кратность диспансерного наблюдения сохраняется такой же, как для пациента первого года с момента установления диагноза</div>	<div>Медицинские услуги, предоставляемые при проведении диспансерного наблюдения:</div> <ul style="list-style-type: none">• Диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-онколога, в т. ч. с использованием телемедицинских технологий; общий осмотр, выяснение жалоб, пальпация молочных желез и зон регионарного метастазирования (подмышечных, над-, подключичных лимфатических узлов).• УЗИ молочных желез не реже 1 раза в 6 месяцев в течение первых 2 лет наблюдения, далее — не реже 1 раза в год.• УЗИ лимфатических узлов (одна анатомическая зона: подмышечные лимфатические узлы с обеих сторон) не реже 1 раза в 6 месяцев в течение первых 2 лет наблюдения; далее — не реже 1 раза в год.• Маммография (с учетом технической возможности в случае органосохраняющей операции) — не реже 1 раза в год.• УЗИ исследование органов брюшной полости (комплексное) — не реже 1 раза в год.• Рентгенография легких — 1 раз в год.	<div>Дополнительные исследования при наличии медицинских показаний:</div> <ul style="list-style-type: none">• Общий (клинический) анализ крови развернутый, анализ крови биохимический общетерапевтический, УЗИ органов малого таза (комплексное), УЗИ исследование кожи (одна анатомическая зона — зона послеоперационного рубца), диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога¹.• Другие лабораторные и инструментальные методы диагностики в рамках диспансерного наблюдения могут быть проведены по индивидуальным клиническим показаниям².

¹ Женщины с неудаленной маткой, получающие адъювантно-гормональную терапию, должны осматриваться гинекологом ежегодно; любые патологические состояния, подозрительные в отношении рака эндометрия, подлежат максимально быстрой уточняющей диагностике; в отсутствие симптомов (любые вагинальные кровотечения или кровянистые выделения из половых путей любой интенсивности) не рекомендуются более частое гинекологическое обследование, в том числе с включением лучевых и инвазивных методов исследования эндометрия.

² Не рекомендуется при отсутствии жалоб и симптомов, подозрительных в отношении прогрессирования заболевания, рутинное лабораторное и/или инструментальное обследование (КТ, МРТ, ПЭТ-КТ, сканирование костей, а также определение опухолевых маркеров СА 15-3, СА 125, РЭА и др.).

Рисунок 5. Рекомендуемый алгоритм диспансерного наблюдения после первичного лечения РМЖ (раздел 2.2.3)

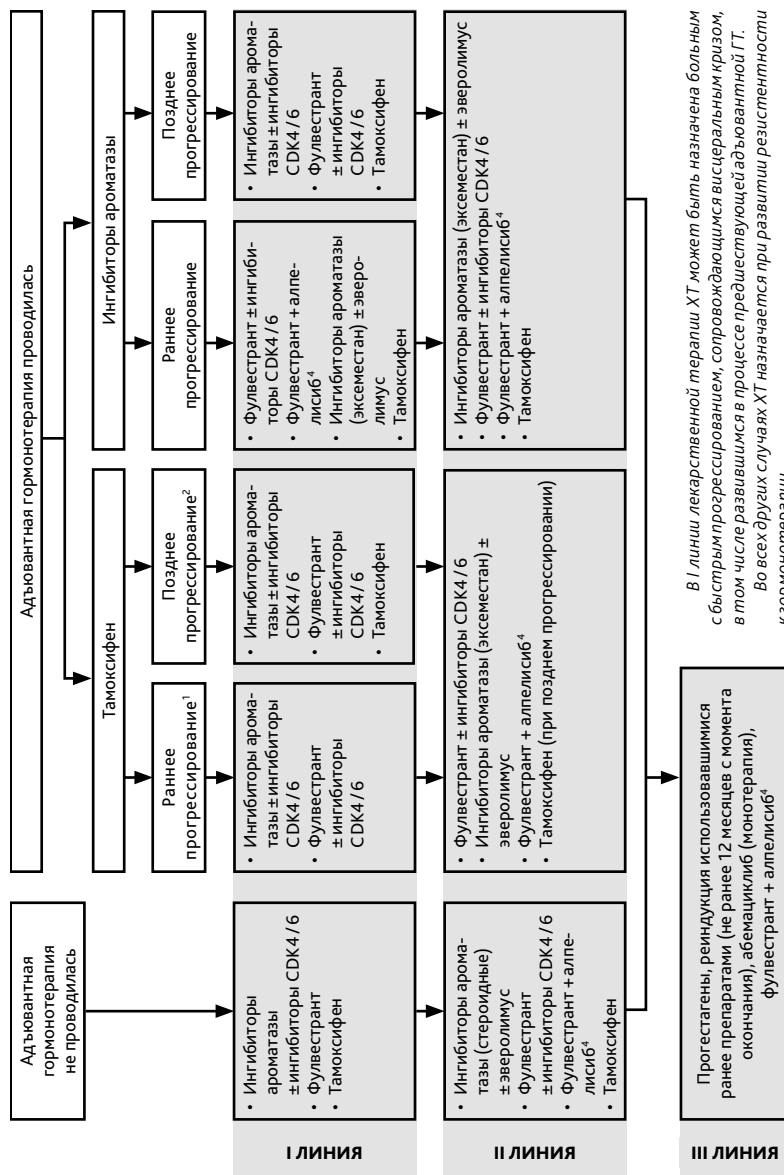
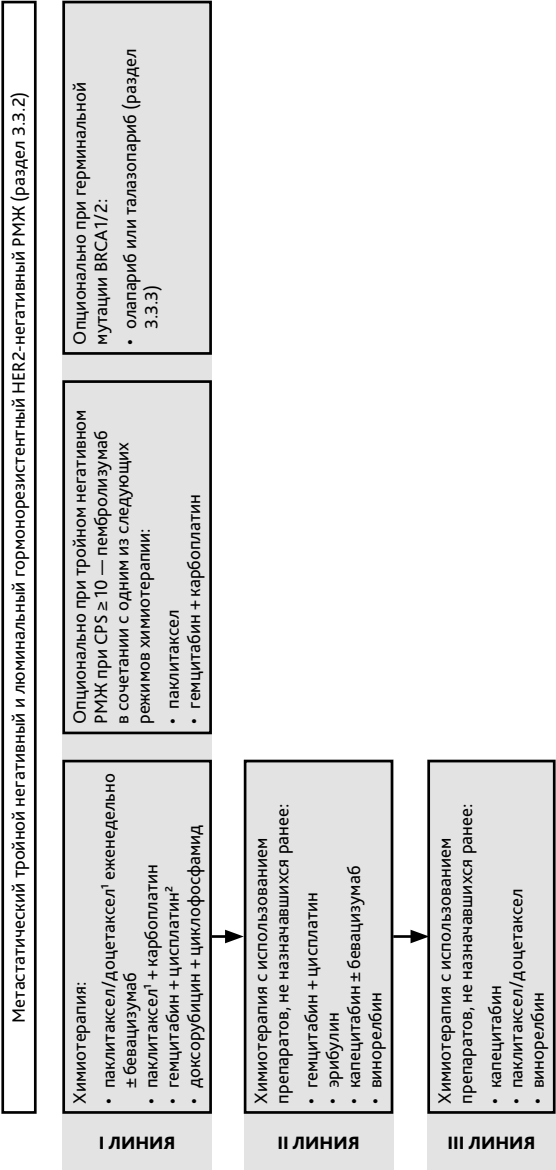


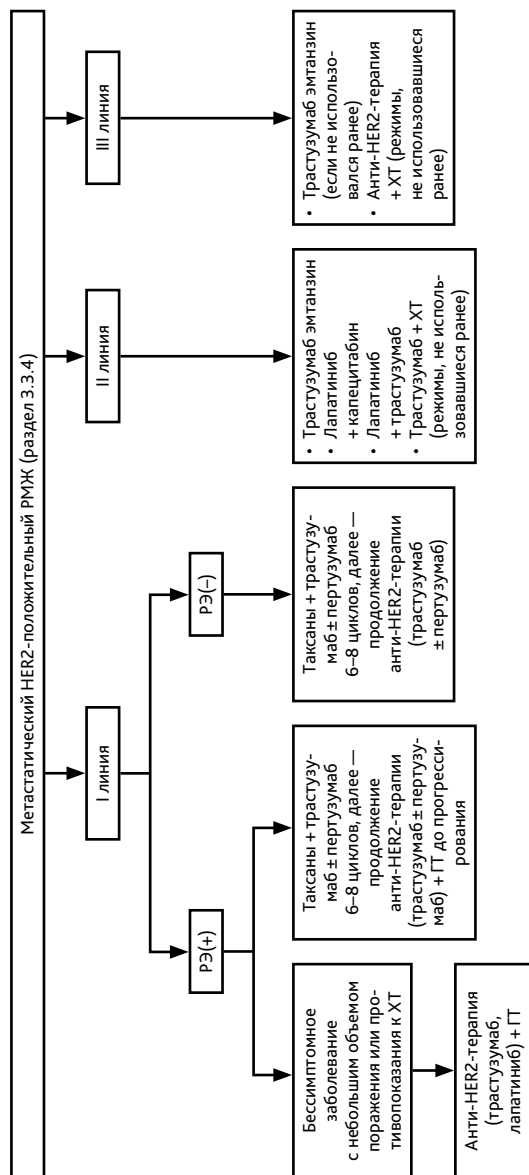
Рисунок 6. Рекомендуемый алгоритм лекарственной терапии метастатического гормонозависимого HER2-негативного рака молочной железы (раздел 3.3.1)



¹ Реиндукция таксанами может применяться, если с момента окончания нео-/адьювантной терапии с использованием этих препаратов прошло ≥ 1 года.

² По прошествии < 1 года от окончания нео-/адьювантной терапии таксанами.

Рисунок 7. Рекомендуемый алгоритм назначения лекарственной терапии при метастатическом тройном негативном и люминальном гормонорезистентном HER2-негативном РМЖ



При наличии симптомных метастазов в ЦНС показано проведение локальной терапии (операция, СЛТ, облучение всего головного мозга).
При отсутствии экстракраниального прогрессирования смена лекарственной терапии не требуется.

Рисунок 8. Рекомендуемый алгоритм назначения лекарственной терапии при метастатическом HER2-положительном РМЖ

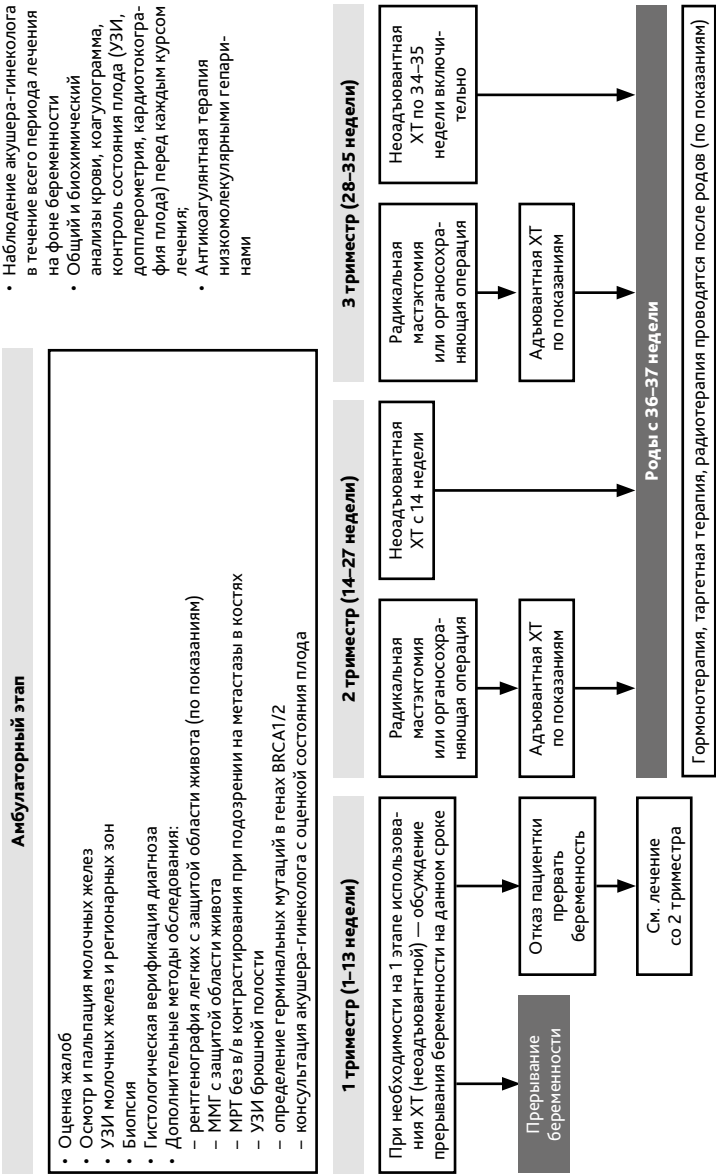


Рисунок 9. Рекомендуемый алгоритм обследования и лечения беременных пациенток с РМЖ (раздел 4.2)

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.2-02>

Цитирование: Покатаев И. А., Дудина И. А., Коломиец Л. А. и соавт. Рак яичников, первичный рак брюшины и рак маточных труб. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):84–104.

РАК ЯИЧНИКОВ, ПЕРВИЧНЫЙ РАК БРЮШИНЫ И РАК МАТОЧНЫХ ТРУБ

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: Покатаев И. А., Дудина И. А., Коломиец Л. А., Морхов К. Ю., Нечушкина В. М., Румянцев А. А., Тюлядин С. А., Урманчеева А. Ф., Хохлова С. В.

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

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

1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Клиническое, радиологическое и хирургическое стадирование производится в соответствии с классификацией TNM (8-е издание, 2016 г.) и FIGO (2014 г., табл. 1). Окончательное стадирование по TNM и FIGO осуществляется после лапаротомии или лапароскопии.

Таблица 1. Система стадирования рака яичников по TNM (8-е издание, 2016 г.) и FIGO (2014 г.)

TNM	FIGO	
T1	I	Опухоль ограничена яичниками
T1a	IA	Опухоль ограничена одним яичником, капсула не повреждена, нет опухолевых разрастаний на поверхности яичника, нет злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости
T1b	IB	Опухоль ограничена двумя яичниками, их капсулы не повреждены, нет опухолевых разрастаний на поверхности яичников, нет злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости
T1c	IC	Опухоль ограничена одним или двумя яичниками и сопровождается любым из следующих факторов

TNM	FIGO	
T1c1	IC1	Повреждение капсулы во время операции
T1c2	IC2	Повреждение капсулы до операции или опухоль на поверхности яичника/маточной трубы
T1c3	IC3	Злокачественные клетки в асцитической жидкости или смывах с брюшины
T2	II	Опухоль поражает один или два яичника с распространением на малый таз
T2a	IIA	Врастание и/или метастазирование в матку и/или в одну или обе маточные трубы
T2b	IIB	Распространение на другие ткани таза
T3 и/или N1	III	Опухоль поражает один или оба яичника с гистологически подтвержденными внутривнутрибрюшинными метастазами за пределами таза и/или метастазами в регионарных лимфатических узлах (внутренних, наружных и общих подвздошных, запирательных, крестцовых или поясничных лимфоузлах)
N1	IIIA1	Метастазы только в забрюшинных лимфатических узлах
	IIIA1 (i)	Метастазы в лимфатических узлах размерами до 10 мм
	IIIA1 (ii)	Метастазы в лимфатических узлах размерами более 10 мм
T3a	IIIA2	Микроскопические гистологически подтвержденные внутривнутрибрюшинные метастазы за пределами таза ± метастазы в забрюшинных лимфатических узлах
T3b	IIIB	Макроскопические внутривнутрибрюшинные метастазы за пределами таза до 2 см включительно в наибольшем измерении ± метастазы в забрюшинных лимфатических узлах
T3c	IIIC	Внутривнутрибрюшинные метастазы за пределами таза более 2 см в наибольшем измерении ± метастазы в забрюшинных лимфатических узлах (включая распространение опухоли на капсулу печени и селезенки без поражения паренхимы органов)
M1	IV	Отдаленные метастазы (исключая внутривнутрибрюшинные метастазы)
	IVA	Плевральный выпот со злокачественными клетками
	IVB	Метастазы в паренхиматозных органах и других органах вне брюшной полости (в том числе паховых лимфатических узлах и лимфатических узлах за пределами брюшной полости)

2. ДИАГНОСТИКА

Диагноз РЯ устанавливается на основании гистологического исследования материала, полученного во время операции или при биопсии на дооперационном этапе. При невозможности выполнения на первом этапе оперативного вмешательства или биопсии лечение начинается с предоперационной ХТ, в этом случае диагноз может быть установлен на основании данных цитологического исследования, уровня СА-125, клинической картины и отсутствия данных за первичную опухоль других локализаций. Рекомендваемый алгоритм диагностики при РЯ представлен на рис. 1.

К злокачественным эпителиальным опухолям яичников относят следующие гистологические типы (классификация ВОЗ, 5-е издание, 2020 г.):

- серозная карцинома;
 - 8460/3, низкой степени злокачественности (*low grade*);
 - 8461/3, высокой степени злокачественности (*high grade*);
- 8380/3, эндометриоидная карцинома;
 - 8474/3, серо-муцинозная карцинома;
- 8480/3, муцинозная карцинома;
- 8310/3, светлоклеточная карцинома;
- 9000/3, злокачественная опухоль Бреннера;
- 8020/3, недифференцированная карцинома;
- 8323/3, смешанная эпителиальная карцинома;
- 9111/3, мезонефроподобная карцинома;
- 8980/3, карциносаркома.

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

Объем обследования для установки диагноза:

- осмотр, сбор анамнеза болезни, семейного анамнеза;
- клинический анализ крови;
- биохимический анализ крови с показателями функции печени, почек;
- коагулограмма;
- общий анализ мочи;
- определение концентрации СА-125 в плазме крови;
- для женщин моложе 40 лет: определение концентрации в плазме крови АФП, β -ХГЧ и ЛДГ для исключения герминогенных опухолей, а также ингибина — для исключения стромальных опухолей;
- УЗИ органов брюшной полости и малого таза, шейно-надключичных, паховых областей и забрюшинного пространства, вен нижних конечностей по показаниям;
- КТ органов грудной клетки с в/в контрастированием;
- ЭГДС;
- колоноскопия;
- КТ брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием и/или МРТ брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием;
- ПЭТ-КТ с в/в контрастированием в случае сомнительных результатов данных КТ или МРТ в отношении диагностики метастазов (данный метод не следует использовать для оценки эффективности ХТ и в процессе наблюдения, рекомен-

дуется только для оценки степени распространенности опухолевого процесса при решении вопроса о его резектабельности при рецидивах);

- определение концентрации HE4 в плазме крови и определение индекса ROMA при отсутствии морфологической верификации диагноза;
- определение РЭА и СА19–9 в крови при подозрении на муцинозную карциному;
- диагностическая лапароскопия может выполняться для оценки резектабельности опухолевого процесса в сомнительных случаях.

При многоцикловом лечении необходимые показатели для мониторинга определяются перед каждым курсом ХТ, перечень и сроки их выполнения подробно описаны в главе по общим принципам проведения противоопухолевой терапии (часть 1.1, стр. 38–53).

Всем пациенткам с серозными и эндометриоидными карциномами высокой степени злокачественности показано определение патогенных мутаций генов BRCA1/2. Возможно проведение ПЦР тестирования по образцу крови для выявления типичных наследственных мутаций с последующим выполнением секвенирования нового поколения (NGS) опухолевого образца для мутаций в генах BRCA1/2 при отрицательном ПЦР-тесте или выполнение NGS на первом этапе оценки мутационного статуса. При возможности тестирования на выявление дефицита системы репарации путем гомологичной репарации ДНК (HRD), который включает в себя определение патогенных мутаций в генах BRCA1/2 и геномной нестабильности, отдельный анализ на определение мутаций в генах BRCA проводить нецелесообразно. Определение HRD статуса проводится на образце опухолевой ткани.

У пациенток с герминальными мутациями желательно проведение последующего генетического консультирования для определения необходимости ДНК-диагностики кровных родственников.

При рецидивирующем течении опухолевого процесса целесообразно определение гиперэкспрессии HER2/neu методом ИГХ. Положительной реакцией считается интенсивное непрерывное (полное) или базолатеральное/латеральное мембранное окрашивание более чем 10% опухолевых клеток.

При рецидивах эндометриоидных, муцинозных и светлоклеточных карцином яичников целесообразно определение в опухолевом образце дефицита системы MMR методом ИГХ для определения показаний к иммунотерапии.

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

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

3.1. Хирургическое лечение и хирургическое стадирование

Лечение всех стадий РЯ целесообразно начинать с выполнения циторедуктивной операции. Главной задачей хирурга, оперирующего РЯ, является выполнение полной

или оптимальной первичной циторедуктивной операции. Циторедуктивная операция включает экстирпацию матки с придатками, удаление большого сальника на уровне большой кривизны желудка и выявленных при ревизии опухолевых очагов. Результаты циторедуктивной операции определяются в соответствии с размерами резидуальной опухоли и должны быть отражены в протоколе операции:

- полная циторедукция — удаление всех макроскопических проявлений опухолевого процесса;
- оптимальная циторедукция — размеры остаточных опухолевых узлов ≤ 10 мм;
- неоптимальная циторедукция — размеры хотя бы одного из остаточных опухолевых очагов > 10 мм.

Выполнение лимфаденэктомии у пациенток с III–IV стадиями целесообразно при полной или оптимальной циторедукции в случае подозрения на метастатическое поражение лимфоузлов по данным предоперационного обследования или интраоперационной ревизии. Удалению подлежат внутренние, наружные, общие подвздошные, запирательные, преаортальные, парааортальные, аортокавальные, прекавальные и паракавальные, крестцовые лимфоузлы до уровня почечных сосудов (рис. 2, 3).

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

- выполняют срединную лапаротомию с обходом пупка слева для полноценной ревизии органов брюшной полости и малого таза и адекватного доступа к большому сальнику;
- при отсутствии морфологической верификации диагноза во время операции следует проводить срочное морфологическое исследование;
- при обнаружении асцита жидкость аспирируют для цитологического исследования; при отсутствии асцита выполняют цитологическое исследование смывов с брюшины, в том числе с куполов диафрагмы, латеральных каналов и малого таза;
- проводят тщательную ревизию всех отделов брюшной полости, в том числе поддиафрагмального пространства, большого и малого сальника, тонкой и толстой кишок и их брыжеек, париетальной и висцеральной брюшины, а также забрюшинного пространства, все подозрительные участки подвергают биопсии; должна быть осмотрена вся поверхность брюшины; спаечный процесс, препятствующий ревизии, должен быть отмечен;
- в отсутствие диссеминации по данным ревизии выполняют биопсию брюшины прямо-кишечно-маточного углубления, мочевого пузыря, стенок малого таза, латеральных каналов, а также правого и левого куполов диафрагмы;
- выполняют тотальную тазовую и поясничную лимфаденэктомию до уровня почечных сосудов;
- удаляют большой сальник на уровне большой кривизны желудка;

- удаление аппендикса целесообразно при муцинозном раке и при подозрении на его поражение;
- при муцинозном РЯ I–II стадий и при отсутствии увеличенных региональных лимфатических узлов от выполнения лимфодиссекции возможно отказаться.

При I–II стадии в случае невыполнения процедур стадирования во время первой операции рекомендуется выполнение повторной операции с целью стадирования (рис. 4) Органосохраняющее хирургическое вмешательство (односторонняя аднексэктомия с резекцией второго яичника, оментэктомия, тазовая и поясничная лимфаденэктомия и выполнение процедур стадирования) возможно у молодых пациенток, желающих сохранить фертильность, при высокодифференцированных серозной, эндометриоидной или муцинозной карциномах IA и IC1 (при поражении одного яичника) стадий при наличии возможности тщательного диспансерного наблюдения и доказанном отсутствии наследственного характера заболевания.

При эндометриоидном гистологическом варианте в этих случаях следует выполнить биопсию эндометрия для исключения синхронного рака эндометрия. В случае желания пациентки сохранить свой репродуктивный материал, рекомендована консультация репродуктолога до начала лечения.

Лекарственное лечение после органосохраняющего лечения проводится по тем же показаниям, как и после стандартного объема хирургического вмешательства (рис. 2).

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

3.2. Лекарственное лечение

3.2.1. Адъювантная и лечебная химиотерапия

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

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

Морфологические особенности опухоли	Стадия	Вариант лечения
Серозная карцинома <i>low grade</i> Муцинозная карцинома Эндометриоидная карцинома G1 или G2 Светлоклеточная карцинома	IA–IB	Адъювантная ХТ не показана

Морфологические особенности опухоли	Стадия	Вариант лечения
Серозная карцинома <i>high grade</i> Эндометриодная карцинома G3 Карциносаркома	IA–IB	4–6 циклов адъювантной платиносодержащей ХТ
Любой гистологический тип при отсутствии процедур полного хирургического стадирования	IA–IB	6 циклов адъювантной платиносодержащей ХТ или повторное оперативное вмешательство с полным хирургическим стадированием с последующей ХТ по показаниям
Любой гистологический тип	IC–IV	6 циклов лечебной платиносодержащей ХТ ¹

¹ Оптимальная длительность неоадъювантной ХТ (для III–IV стадии при невозможности оптимальной первичной циторедукции) — 2–3 курса.

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

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

В табл. 3 представлены рекомендуемые режимы адъювантной и лечебной (I линии) ХТ.

При прогрессировании на фоне ХТ I линии (платинорефрактерный рак) возможна попытка монокимиотерапии одним из неплатиновых препаратов (табл. 4). Во всех других случаях, в том числе при неполном эффекте и наличии остаточной опухоли, целесообразно завершить лечение после 6 трехнедельных циклов ХТ (максимум — 8 циклов или 18 еженедельных введений) и перейти к динамическому наблюдению или поддерживающей терапии.

Таблица 3. Рекомендуемые режимы химиотерапии первичного рака яичников

Паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день + карбоплатин AUC6 в/в в 1-й день каждые 3 нед. ¹
Паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день + цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед. ¹
Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день + цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед. ¹
Паклитаксел 60 мг/м ² в/в еженедельно + карбоплатин AUC2 в/в еженедельно ^{1,2}
Паклитаксел 80 мг/м ² 1, 8 и 15 дни в/в + карбоплатин AUC5–6 в/в 1 день каждые 3 нед. ¹

¹ У пациенток с III–IV стадиями и отсутствием мутаций BRCA1/2 к ХТ может быть добавлен бевацизумаб в следующих случаях: 1) при наличии резидуальных опухолевых узлов > 10 мм; 2) при невозможности выполнения циторедуктивной операции (в данный момент и в перспективе); 3) при IV стадии. Не следует использовать бевацизумаб при проведении предоперационной ХТ. Введение бевацизумаба (7,5 или

15 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед.) может быть начато вместе с ХТ, но не ранее 4 недель после циторедукции при условии заживления послеоперационной раны, и продолжено после ее завершения до общего количества 18–22 введения (или до прогрессирования, если оно наступит раньше). В случае выявления позитивного HRD статуса и отсутствия мутации BRCA см. таблицу 4 для условий назначения комбинации олапариба и бевацизумаба.

² Предпочтительный режим для пациенток в возрасте ≥ 70 лет.

3.2.2. Поддерживающая терапия после химиотерапии первой линии

Назначение поддерживающей терапии основывается на данных о мутации BRCA1/2 и/или HRD статусе. Выбор поддерживающей терапии в зависимости от вышеуказанных характеристик представлен в табл. 4.

3.2.2.1. Бевацизумаб

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

При выявлении позитивного HRD статуса за счет наличия признаков геномной нестабильности при отсутствии патогенных мутаций в генах BRCA 1/2 возможно продолжение поддерживающей терапии бевацизумабом 18–22 введения в сочетании с олапарибом в течение 2 лет (см. табл. 4). Режим дозирования олапариба — см. пункт 3.2.2.2.

3.2.2.2. Олапариб

Пациенткам с серозным/эндометриoidным РЯ высокой степени злокачественности III–IV стадий рекомендовано назначение поддерживающей терапии олапарибом при соблюдении всех следующих условий (табл. 4):

- наличие герминальной или соматической мутаций в генах BRCA 1/2 или HRD-позитивный статус;
- противоопухолевый ответ (полный или частичный) на платиносодержащую ХТ или отсутствие резидуальной опухоли после циторедукции.

Поддерживающая терапия олапарибом (в таблетках) проводится в дозе 300 мг \times 2 раза в сутки внутрь в течение 2 лет или до прогрессирования (если последнее наступит раньше) или непереносимой токсичности. Желательно начать поддерживающую терапию олапарибом в течение 8 нед. после окончания ХТ. При HRD-позитивном статусе и отсутствия мутации BRCA1/2 олапариб назначается в комбинации с поддерживающей терапией бевацизумабом.

Таблица 4. Варианты поддерживающего лечения после химиотерапии I линии для пациенток с РЯ III–IV стадии в зависимости от результатов молекулярно-генетического тестирования

Тип молекулярного нарушения	Вариант поддерживающего лечения
HRD позитивный, BRCA1/2 мутация есть	1. Олапариб в течение 2-х лет (МКЗ II-A) ¹ 2. Бевацизумаб до 18–22 введений (с учетом введений во время ХТ) + олапариб до 2 лет (МКЗ II-A)
HRD позитивный, BRCA1/2 мутации нет	1. Наблюдение 2. Бевацизумаб до 18–22 введений (с учетом введений во время ХТ) + олапариб в течение 2-х лет; олапариб в течение 2 лет — при противопоказаниях в бевацизумабу (МКЗ II-B) 3. Бевацизумаб до 18–22 введений (с учетом введений во время ХТ) (МКЗ II-D)
HRD негативный, BRCA1/2 мутации нет	1. Наблюдение 2. Бевацизумаб до 18–22 введений (с учетом введений во время ХТ) (МКЗ II-D)

3.2.2.3. Эндокринная терапия

В случае серозного рака низкой степени злокачественности и эндометриоидного рака G1-G2 II–IV стадий после окончания ХТ возможна поддерживающая эндокринная терапия ингибиторами ароматазы (в стандартных дозах) в течение 3 лет или до прогрессирования. Необходимость определения экспрессии РЭ и РП в опухоли для оценки предполагаемой чувствительности к эндокринной терапии при РЯ не доказана и не является обязательной.

Рекомендуемый алгоритм лечения РЯ в зависимости от стадии представлен на рис. 2, 3, 4.

3.3. Наблюдение после первичного лечения

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

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

- определение концентрации СА125 в плазме крови, осмотр гинеколога и УЗИ брюшной полости и малого таза, забрюшинного пространства 1 раз в 3 мес. — в течение первого года, 1 раз в 6 мес. — в течение 2-го года, далее — ежегодно;

¹ *Магнитуда клинической зависимости*

- углубленное обследование (КТ брюшной полости и малого таза, рентгенография/КТ грудной клетки,) показано при росте СА-125, появлении жалоб или выявлении патологии при гинекологическом осмотре или УЗИ.

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

4.1. Критерии прогрессирования и показания к началу лекарственной терапии

Прогрессированием РЯ является наличие любого из перечисленных ниже критериев:

- клинические (осмотр, пальпация) или радиологические (данные инструментального обследования) признаки прогрессирования;
- повышение уровня СА-125, подтвержденное двумя последовательными анализами, выполненными с интервалом не менее 1 недели, с соблюдением следующих условий:
 - повышение концентрации СА-125 в 2 раза выше ВГН при нормальных предшествующих значениях;
 - повышение уровня СА-125 в 2 раза выше своего наименьшего значения, зарегистрированного во время лечения и наблюдения (при отсутствии нормализации маркера).

Признаки прогрессирования не являются абсолютным показанием для начала новой линии ХТ, а служат для оценки эффективности предыдущего лечения, в т. ч. определения длительности бесплатинового интервала. Показанием для ХТ II и последующих линий является рост опухолевых очагов и/или наличие жалоб, связанных с опухолевым ростом.

4.2. Повторные циторедуктивные вмешательства

У некоторых пациенток с рецидивами РЯ могут выполняться повторные циторедуктивные вмешательства. После ранее выполненной циторедукции с достижением полного ответа после первичного лечения может обсуждаться хирургическое лечение рецидивов РЯ при соблюдении следующих условий (AGO-Score):

- длительность бесплатинового интервала > 6 мес.;
- отсутствие клинически значимого асцита;
- удовлетворительное общее состояние пациентки (по шкале ECOG 0 баллов).

Повторная циторедуктивная операция целесообразна только в том случае, если хирург считает возможным выполнение полной циторедукции (без макроскопически определяемой остаточной опухоли). Хирургическое вмешательство следует планировать до начала ХТ по поводу рецидива. Показания к выполнению хирургических вмешательств по поводу рецидивов «редких» гистотипов рака яичников (low-grade опухоли, светлоклеточный рак, муцинозная аденокарцинома) определяются индивидуально (рис. 5).

4.3. Выбор режима химиотерапии

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

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

При выборе варианта противоопухолевой терапии следует учитывать общее состояние пациентки, длительность бесплатинового интервала, эффективность предшествующей платиносодержащей ХТ, мутационный статус генов BRCA1/2, нежелательные эффекты ранее проведенной терапии и выраженность симптомов опухолевого процесса. При платиночувствительном рецидиве показано назначение комбинации цисплатина или карбоплатина с другим противоопухолевым препаратом, не использовавшимся ранее (табл. 5). При длительности бесплатинового интервала > 24 мес. возможно повторное назначение комбинации производного платины и таксанов. При меньшей длительности бесплатинового интервала предпочтение следует отдавать использованию другой схемы платиносодержащей химиотерапии. Использование неплатиновых дуплетов (то есть схем лечения, включающих два неплатиновых агента), не рекомендуется.

При длительности бесплатинового интервала менее 6 мес. целесообразно рассмотреть назначение монокимиотерапии неплатиновыми агентами. При дальнейшем прогрессировании опухоли повторное применение платиносодержащей ХТ является предпочтительным, если ранее не было зарегистрировано прогрессирования опухоли во время ХТ производными платины. При наличии мутации в генах BRCA или необходимости быстрого достижения симптоматического эффекта целесообразно сразу проводить платиносодержащую ХТ, если ранее не было зарегистрировано прогрессирования опухоли во время ХТ производными платины (табл. 5).

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

При использовании в I линии ХТ бестаксановой комбинации включение таксанов в режим II линии является предпочтительным (в комбинации с производными платины — при платиночувствительном рецидиве и монокимиотерапия таксанами — при платинорезистентном рецидиве). Рекомендуемое количество циклов ХТ II линии составляет 4–6 при наличии эффекта и удовлетворительной переносимости. Метрoномная терапия проводится до прогрессирования или непереносимой токсичности (рис. 5).

Алгоритм терапии последующих рецидивов аналогичен описанному выше.

Таблица 5. Рекомендуемые режимы химиотерапии рецидивов рака яичников

Режим химиотерапии	
Комбинированная химиотерапия	<p>Карбоплатин AUC5–6 в/в в 1-й день 21-дневного цикла в сочетании с одним из следующих препаратов:</p> <ul style="list-style-type: none"> • доксорубин 40–50 мг/м² в/в в 1-й день 21-дневного цикла; • паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день 21-дневного цикла (или 60–80 мг/м² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни 21-дневного цикла, в случае еженедельного введения паклитаксела возможно еженедельное введение карбоплатина¹ AUC2 в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни 21-дневного цикла); • гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1-й, 8-й дни 21-дневного цикла (доза карбоплатина в составе данного режима не превышает AUC4); • топотекан 0,75 мг/м² в/в 1-й — 3-й дни 21-дневного цикла (доза карбоплатина в составе данного режима не превышает AUC5). <p>Цисплатин 60–75 мг/м² в/в в 1-й день 21-дневного цикла в сочетании с одним из следующих препаратов:</p> <ul style="list-style-type: none"> • доксорубин 40–50 мг/м² в/в в 1-й день 21-дневного цикла; • паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день 21-дневного цикла или 60–80 мг/м² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни 21-дневного цикла • доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день 21-дневного цикла; • гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1-й, 8-й дни 21-дневного цикла; • винорелбин 25 мг/м² в/в в 1-й, 8-й дни 21-дневного цикла; • этопозид 100 мг внутрь в 1-й — 7-й дни 21-дневного цикла; • иринотекан 60 мг/м² в 1-й, 8-й, 15-й дни 28-дневного цикла (в случае комбинации с иринотеканом рекомендуемая доза цисплатина не превышает 60 мг/м² в/в в 1-й день 28-дневного цикла); приоритетный режим для светлоклеточного рака после таксан-содержащей ХТ. <p>Оксалиплатин 100–130 мг/м² в/в в 1-й день в сочетании с одним из следующих препаратов:</p> <ul style="list-style-type: none"> • доксорубин 40–50 мг/м² в/в в 1-й день 21-дневного цикла; • пегилированный липосомальный доксорубин 30 мг/м² в/в в 1-й день 21-дневного цикла; • гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1-й, 8-й дни 21-дневного цикла; • капецитабин 2000 мг/м² в 1-й — 14-й дни 21-дневного цикла (приоритетный режим для муцинозного рака после таксан-содержащей ХТ). • оксалиплатин 85 мг/м² в/в в 1-й день + фолинат кальция 400 мг/м² в/в в 1-й день + фторурацил 400 мг/м² в/в болюс в 1-й день + фторурацил 2400 мг/м² в/в инфузия в течение 46 часов, интервал между циклами 14 дней (приоритетный режим для муцинозного рака после таксан-содержащей ХТ)
Монохимиотерапия, метрoномная химиотерапия, иммуно-терапия	<ul style="list-style-type: none"> • Этопозид 100 мг внутрь в 1-й — 10-й дни 21-дневного цикла или 50 мг внутрь в 1-й — 21-й дни 28-дневного цикла • Доксорубин 50–60 мг/м² в/в в 1-й день 21-дневного цикла • Винорелбин 25 мг/м² в/в в 1-й, 8-й дни 21-дневного цикла • Гемцитабин 1000 мг/м² 1-й, 8-й, 15-й дни 28-дневного цикла • Паклитаксел 60–80 мг/м² в/в в еженедельно (день 1-й, 8-й, 15-й 21-дневного или 28-дневного цикла) • Доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день 21-дневного цикла • Пеметрексед 500 мг/м² в/в в 1-й день 21-дневного цикла • Метрoномная ХТ: циклофосфамид 50 мг внутрь ежедневно без перерыва ± метотрексат по 2,5 мг внутрь 2 раза в день 2 дня в неделю • Пембролизумаб 200 мг в/в в 1-й день 21-дневного цикла или 400 мг в/в в 1-й день 42-дневного цикла (при наличии в опухоли MSI-H/dMMR) (МКЗ III-A)

Режим химиотерапии	
Эндокрино-терапия	<ul style="list-style-type: none"> • Летрозол 2,5 мг в сутки внутрь ежедневно • Анастрозол 1 мг в сутки внутрь ежедневно • Мегестрол 160 мг в сутки внутрь ежедневно • Фулвестрант 500 мг в/м в 1-й день 28-дневного цикла (в первый месяц вводится по 500 мг 1 раз в 14 дней)
Таргетная терапия	<ul style="list-style-type: none"> • Кобиметиниб 60 мг внутрь ежедневно (при мутациях в генах RAS или BRAF) (МКЗ III-C) • Траметиниб 2 мг внутрь ежедневно (при мутациях в генах RAS или BRAF) (МКЗ II-B) • Трастузумаб дерукстекан 5,4 мг/кг в/в 1-й день 21-дневного цикла (при гиперэкспрессии HER2/neu 3+ (МКЗ III-A)

4.4. Поддерживающая терапия при рецидивах рака яичников

4.4.1. Бевацизумаб

Добавление бевацизумаба (7,5 или 15 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед.; 5 или 10 мг/кг 1 раз в 2 нед. в зависимости от режима ХТ) показано пациенткам с рецидивами заболевания, если препарат не был использован ранее (МКЗ III-A). Назначение поддерживающей терапии бевацизумабом у пациенток с мутацией BRCA1/2 рекомендовано после получения PARP-ингибитора в предыдущих линиях в поддерживающем режиме. Терапию бевацизумабом следует начинать с 1–2 цикла ХТ. После окончания ХТ введение бевацизумаба следует продолжить до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Возможно повторное назначение бевацизумаба совместно с ХТ и затем в поддерживающем режиме в последующих линиях лечения.

4.4.2. PARP-ингибитор олапариб

Назначение PARP-ингибитора олапариба в качестве поддерживающей терапии (если ранее он не использовался) рекомендуется при наличии всех следующих критериев (МКЗ II-B):

- карцинома высокой степени злокачественности при патогенной мутации (герминальной или соматической) в генах BRCA 1/2;
- объективный эффект после проведения последней платиносодержащей ХТ, назначенной по поводу платиночувствительного рецидива или отсутствие признаков болезни после полной повторной циторедукции с последующей ХТ.

Прием олапариба (300 мг 2 раза в сутки внутрь в лекарственной форме «таблетки для приема внутрь») желательно начать в течение 8 нед. после окончания платиносодержащей ХТ. При рецидивах РЯ, в отличие от I линии терапии лечение препаратом следует продолжать до прогрессирования или непереносимой токсичности.

4.4.3. Особенности лечения рецидивов рака яичников после прогрессирования на фоне терапии ингибиторами PARP

Прогрессирование рака яичников после завершения терапии PARP-ингибиторами предполагает ведение пациенток согласно общим принципам лечения рецидивов. Прогрессирование в процессе поддерживающей терапии PARP-ингибиторами может быть ассоциировано со снижением эффективности последующего назначения платиновых производных. Решение о тактике лечения в данной популяции пациенток следует принимать индивидуально.

При олигопрогрессировании рака яичников (например, рост 1–3 очагов в головном мозге или легких) в процессе длительной (более 6 мес) терапии ингибиторами PARP возможно рассмотреть проведение локального лечения (хирургия или стереотаксическая лучевая терапия) с последующим продолжением терапии ингибиторами PARP. Другим вариантом является использование неплатиновых режимов химиотерапии (+/- бевацизумаб).

4.5. Лекарственное лечение рецидивов редких гистологических типов

4.5.1. Серозный рак низкой степени злокачественности

У пациенток с аденокарциномой low-grade возможно назначение ГТ в качестве самостоятельной линии лечения после повторной циторедуктивной операции по поводу рецидива или при прогрессировании заболевания. Определение РЭ и РП не является обязательным для назначения ГТ, поскольку рецепторный статус при РЯ не коррелирует с ответом на данный вид терапии. Лечение проводится до прогрессирования или непереносимой токсичности.

Для пациенток с low grade серозной аденокарциномой возможно назначение МЕК ингибитора траметиниба или кобиметиниба до прогрессирования или непереносимой токсичности. Препараты данного класса наиболее эффективны при наличии мутаций KRAS, NRAS или BRAF. При отсутствии данных мутаций эффективность МЕК-ингибиторов примерно равна эффективности стандартной химиотерапии.

4.5.2. Светлоклеточный рак

Целесообразно тестирование на MSI/dMMR методом ИГХ при планировании лечения рецидива. При dMMR целесообразна либо комбинация **ипилимумаба** 1 мг/кг 1 раз в 6 недель и **ниволумаба** 3 мг/кг 1 раз в 3 недели, либо монотерапия **ниволумабом** или пембролизумабом до 2 лет (МКЗ III-A). При MSS/pMMR целесообразна либо комбинация ленватиниба 20 мг в сутки и пембролизумаба 200 мг в/в 1 раз в 3 недели (МКЗ III-A), либо комбинация анти-PD-1 препарата с бевацизумабом (МКЗ III-A).

Режимы ХТ в сочетании или без бевацизумаба аналогичны таковым для серозного рака высокой степени злокачественности (табл. 5).

4.5.3. Муцинозный рак

При метастатическом муцинозном РЯ целесообразно выполнить ИГХ для дифференциальной диагностики с метастазами карцином ЖКТ, печени или легкого (СК7, СК20 и CDX2), а также тестирование на MSI/dMMR методом ИГХ. При MSI-H целесообразна либо комбинация **ипилиумаба** (1 мг/кг) и **ниволумаба** (3 мг/кг), либо монотерапия **ниволумабом** или **пембролизумабом** до 2 лет (МКЗ III-A).

При MSS/pMMR целесообразны режимы ХТ с включением **оксалиплатина с фторпиримидинами** или **иринотекана с фторпиримидинами**; целесообразно добавление бевацизумаба к ХТ при наличии макроскопических опухолевых очагов.

4.5.4. Карциносаркома

Режимы ХТ в сочетании или без бевацизумаба аналогичны таковым для серозного рака высокой степени злокачественности (табл. 5).

Подбор лекарственных препаратов, эффективных для лечения сарком, не целесообразен.

4.5.5. Мезонефроподобная карцинома (mesonephric-like carcinoma)

Мезонефроподобная карцинома — редкая опухоль; собранная информация не позволяет обобщить данные по биологии опухоли и ее прогнозу. Лечение включает в себя хирургический этап как основной; данных по безопасности органосохраняющего лечения недостаточно.

Адьювантная и лечебная ХТ проводятся в соответствии с лечением серозной карциномы *high grade* (табл. 3, 5).

Часто встречается мутация KRAS или NRAS. Описана эффективность МЕК-ингибитора при лечении рецидива с наличием данных мутаций.

4.6. Лучевая терапия

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

4.7. Профилактика реакций гиперчувствительности

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

- 1) Оценить выраженность аллергической реакции. В случае развития аллергической реакции степени 1–3 по шкале СТСАЕ следует рассмотреть возможность продолжения терапии с использованием десенсибилизирующей схемы введения препарата. В случае развития аллергической реакции 4 степени по СТСАЕ (жизнеугрожающая реакция гиперчувствительности) препарат, вызвавший её развитие, должен быть отменен и не назначаться в последующем до консультации специалиста, имеющего опыт в проведении десенсибилизирующей терапии (аллерголог или онколог-химиотерапевт).
- 2) При выборе протокола десенсибилизации следует руководствоваться данными специальной литературы. Протокол десенсибилизации должен включать дробное введение препарата, вызвавшего аллергическую реакцию, и профилактическое применение препаратов, снижающих риск гиперчувствительности (H1-гистаминоблокаторы, ГКС). При лечении пациенток с реакциями гиперчувствительности обязательно следование выбранному протоколу десенсибилизации при проведении каждого последующего курса лечения.
- 3) Перед проведением терапии с использованием десенсибилизирующей схемы следует убедиться, что персонал клиники знаком с симптомами аллергических реакций, порядком действий в случае их возникновения. Должен быть обеспечен быстрый доступ к необходимым препаратам (H1-гистаминоблокаторы, ГКС, адреналин) и/или к реанимационной службе.
- 4) При повторном развитии реакций гиперчувствительности, несмотря на следование протоколу десенсибилизации, дальнейшие решения по тактике лечения следует принимать индивидуально, с учетом соотношения риска и пользы от продолжения терапии, а также выраженности реакции гиперчувствительности.
- 5) В некоторых случаях может быть целесообразной замена платинового агента, вызвавшего реакцию гиперчувствительности, на другой препарат того же класса (например, карбоплатина на цисплатин или оксалиплатин). При замене препарата следует учитывать спектр его токсичности и эффективности в составе используемого режима лечения.

В настоящее время отсутствуют данные, демонстрирующие преимущество какого-либо конкретного протокола перед другими возможными схемами десенсибилизации. В качестве примера можно привести следующий алгоритм действий (протокол десенсибилизации к карбоплатину). Десенсибилизация к цисплатину, оксалиплатину может проводиться по аналогичным принципам проведения лечения):

- а) фексофенадин 60 мг (или аналогичный H1-блокатор) внутрь 2 раза в сутки, начиная за 24 ч до проведения ХТ; 120 мг внутрь за 3 часа до ХТ;
- б) дексаметазон 20 мг в/м, в/в или внутрь за 12 ч до ХТ; 20 мг — за 3 часа до ХТ; 20 мг в/в — за 30 мин. до ХТ;

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

Более подробная информация по реакциям гиперчувствительности и инфузионным реакциям представлена в соответствующем разделе по сопроводительной терапии (часть 2, стр. 365–386).

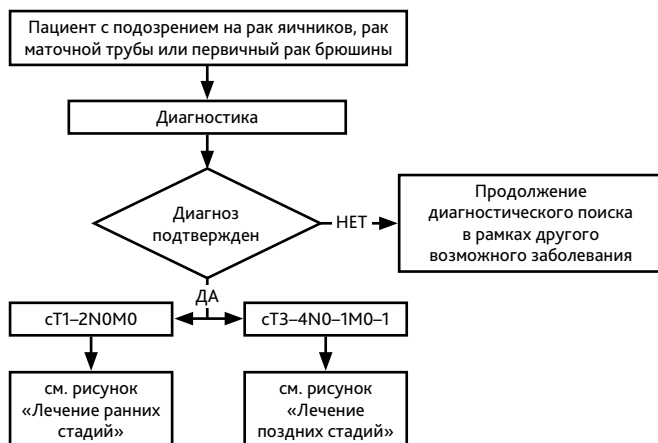


Рисунок 1. Рекомендуемый алгоритм первичной диагностики при подозрении на рак яичников, рак маточной трубы и первичный рак брюшины

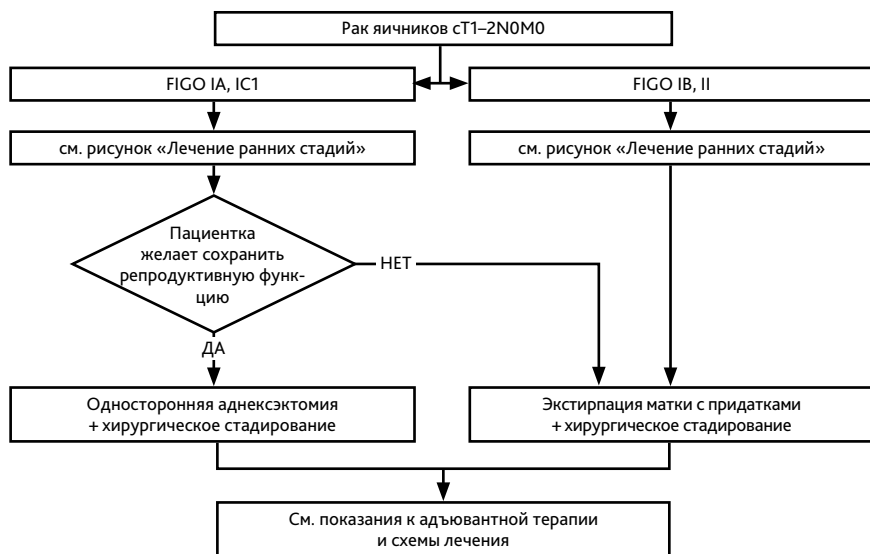


Рисунок 2. Рекомендуемый алгоритм лечения раннего рака яичников

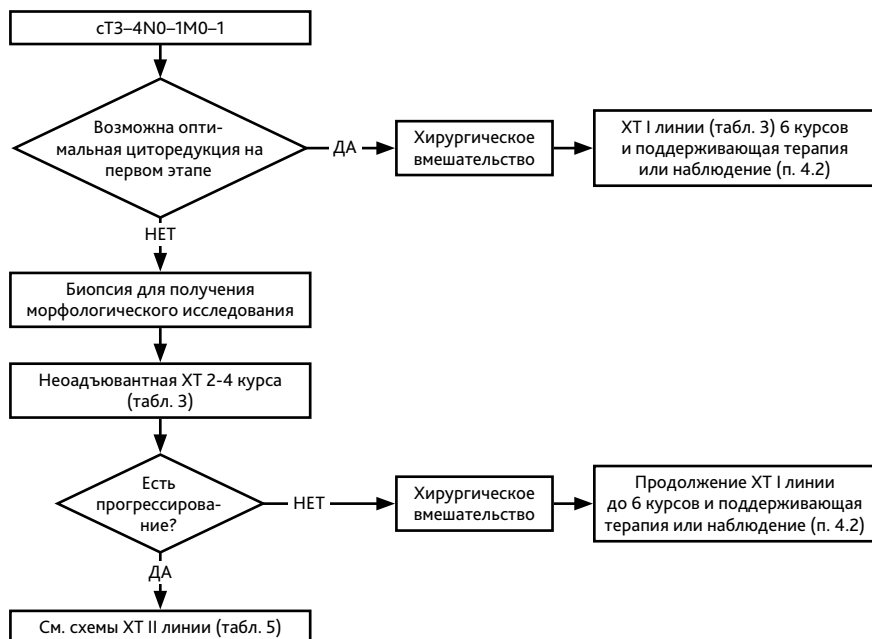


Рисунок 3. Рекомендуемый алгоритм лечения первичного распространенного рака яичников

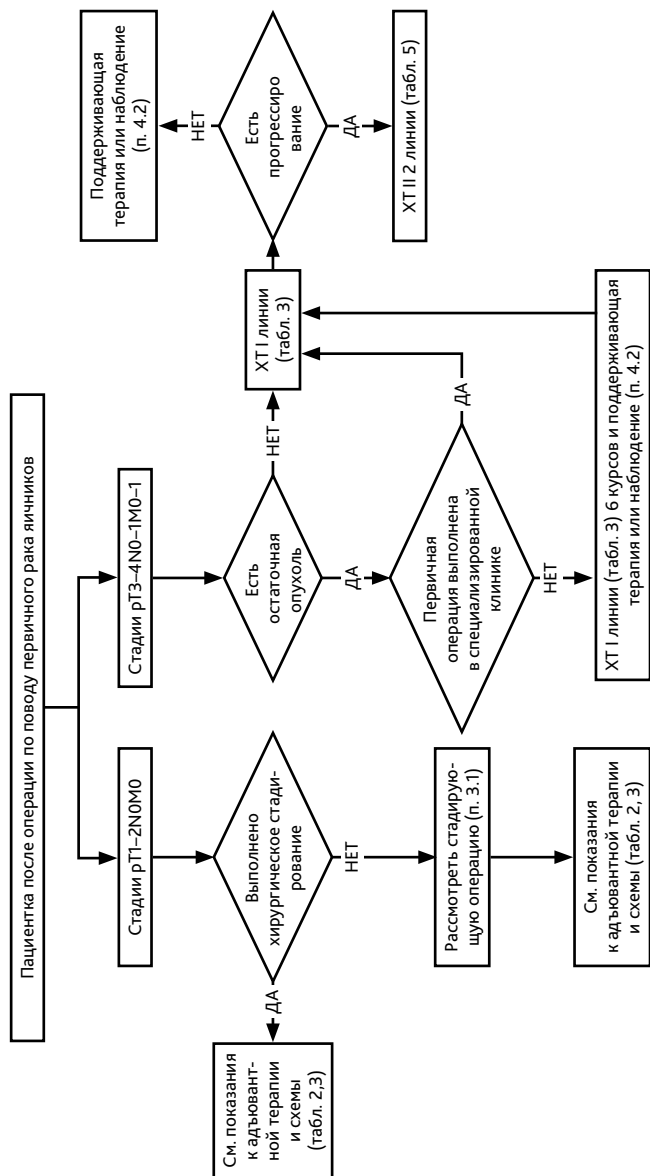


Рисунок 4. Рекомендуемый алгоритм лечения первичного рака яичников после хирургического вмешательства

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.2-03>

Цитирование: Гуторов С.Л., Анохин А.Ю., Новикова Е.Г. и соавт. Злокачественные неэпителиальные опухоли яичников. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):105–127.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НЕЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКОВ

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

Ключевые слова: герминогенные опухоли, дисгерминома, стромальные опухоли, термина, недисгерминома, хориокарцинома, гранулезоклеточная опухоль, опухоль Сертоли–Лейдига

Злокачественные неэпителиальные опухоли яичников (ЗНЭОЯ) относят к редким разновидностям новообразований яичников, которые могут быть разделены на несколько подвидов: наиболее частые — стромальные, герминогенные и нейроэндокринные. Стромальные — происходят из клеток стромы (клеток Лейдига) или полового тяжа (гранулезоклеточные опухоли, происходят из клеток Сертоли) или из обоих видов (опухоль Сертоли – Лейдига); относятся к редким нозологиям, составляя менее 8 % всех злокачественных опухолей яичников. В большинстве случаев диагностируются в относительно ранних стадиях, редко метастазируют в лимфатические узлы. Характер распространения и вероятность отдаленного метастазирования варьируют в зависимости от фенотипа опухоли. С учетом возникновения из специализированных клеток возможна секреция эстрогенов, андрогенов или других стероидных гормонов с соответствующими клиническими проявлениями. Происхождение герминогенных опухолей предполагается из первичных герминогенных (зародышевых) клеток. Частота герминогенных опухолей не превышает 5 % среди злокачественных опухолей яичников. Больные с подобными опухолями преимущественно молодого и детского возраста.

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Стадирование ЗНЭОЯ проводится согласно классификации TNM (8-е издание, 2017 г.) и FIGO (2009 г.) (табл. 1) так же, как и при эпителиальных опухолях. Морфологическая классификация (ВОЗ 2020 г.) представлена в табл. 2.

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

TNM	FIGO	
T1	I	Опухоль ограничена яичниками
T1a	IA	Опухоль ограничена одним яичником, капсула не повреждена, нет опухолевых разрастаний на поверхности яичника, нет злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости
T1b	IB	Опухоль ограничена двумя яичниками, их капсулы не повреждены, нет опухолевых разрастаний на поверхности яичников, нет злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости
T1c	IC	Опухоль ограничена одним или двумя яичниками в сочетании с одним из следующих факторов
T1c1	IC1	Повреждение капсулы во время операции
T1c2	IC2	Повреждение капсулы до операции или опухоль на поверхности яичника/маточной трубы
T1c3	IC3	Злокачественные клетки в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости
T2	II	Опухоль поражает один или два яичника с распространением на малый таз
T2a	IIA	Врастание и/или метастазирование в матку и/или в одну или обе маточные трубы
T2b	IIB	Распространение на другие ткани таза
T3 и/или N1	III	Опухоль поражает один или оба яичника с гистологически подтвержденными внутрибрюшинными метастазами за пределами таза и/или метастазами в регионарных лимфатических узлах (внутренних, наружных и общих подвздошных, запирательных, крестцовых, поясничных или паховых лимфоузлах)
N1	IIIA1	Метастазы только в забрюшинных лимфатических узлах
	IIIA1 (i)	Метастазы в лимфатических узлах размерами до 10 мм
	IIIA (ii)	Метастазы в лимфатических узлах размерами более 10 мм
T3a	IIIA2	Микроскопические гистологически подтвержденные внутрибрюшинные метастазы за пределами таза ± метастазы в забрюшинных лимфатических узлах
T3b	IIIB	Макроскопические внутрибрюшинные метастазы за пределами таза до 2 см включительно в наибольшем измерении ± метастазы в забрюшинных лимфатических узлах
T3c	IIIC	Внутрибрюшинные метастазы за пределами таза более 2 см в наибольшем измерении ± метастазы в забрюшинных лимфатических узлах (включая распространение опухоли на капсулу печени и селезенки без поражения паренхимы органов)
M1	IV	Отдаленные метастазы (исключая внутрибрюшинные метастазы)
	IVA	Плевральный выпот со злокачественными клетками
	IVB	Метастазы в паренхиматозных органах и других органах вне брюшной полости (в том числе паховых лимфатических узлах и лимфатических узлах за пределами брюшной полости)

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

Опухоли стромы и полового тяжа
СТРОМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ
Фиброма
8810/1 — клеточная фиброма
8600/0 — текома
8601/0 — текома лютеинизирующая
8602/0 — склерозирующая стромальная опухоль
8590/0 — мелкокистозная стромальная опухоль
8590/0 — перстневидноклеточная стромальная опухоль
8650/0 — опухоль из клеток Лейдига
8670/0 — стероидноклеточная опухоль
8670/3 — стероидноклеточная опухоль, злокачественная
8810/3 — фибросаркома
ОПУХОЛИ ПОЛОВОГО ТЯЖА
8620/3 — гранулезоклеточная опухоль взрослого типа
8622/1 — гранулезоклеточная опухоль ювенильного типа
8640/1 — опухоль из клеток Сертоли
8623/1 — опухоль полового тяжа с кольцевидными трубочками
СМЕШАННЫЕ ОПУХОЛИ СТРОМЫ И ПОЛОВОГО ТЯЖА
8631/1 — опухоль из клеток Сертоли–Лейдига
8631/0 — опухоль из клеток Сертоли–Лейдига высокодифференцированная
8631/1 — опухоль из клеток Сертоли–Лейдига умереннодифференцированная
8631/3 — опухоль из клеток Сертоли–Лейдига низкодифференцированная
8633/1 — опухоль из клеток Сертоли–Лейдига ретиформная
8590/1 — опухоль полового тяжа
8632/1 — гинандробластома
Герминогенные опухоли
9080/0 — тератома доброкачественная зрелая
9080/3 — незрелая тератома
9060/3 — дисгерминома
9071/3 — опухоль желточного мешка
9100/3 — хориокарцинома
9070/3 — эмбриональный рак
9085/3 — смешанная злокачественная герминогенная опухоль
МОНОДЕРМАЛЬНЫЕ ТЕРАТОМЫ И ОПУХОЛИ СОМАТИЧЕСКОГО ТИПА, РАЗВИВШИЕСЯ В ДЕРМОИДНОЙ КИСТЕ
9090/0 — струма яичника
9090/3 — струма яичника злокачественная
9091/1 — струмальный карциноид
9084/3 — тератома со злокачественной трансформацией
9080/0 — кистозная тератома

ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ В СОЧЕТАНИИ С ОПУХОЛЯМИ СТРОМЫ И ПОЛОВОГО ТЯЖА

90731/1 — гонадобластома

8594/1 — смешанная герминогенная опухоль и опухоль стромы и полового тяжа

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

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

2. ДИАГНОСТИКА

Диагноз ЗНЭОЯ устанавливается на основании результатов послеоперационного морфологического обследования. План обследования должен быть идентичен для всех пациенток с подозрением на злокачественное новообразование яичников и включать:

- сбор анамнеза, включая гинекологический и наследственный анамнез, изучение клинических симптомов;
- физикальное, в том числе гинекологическое исследование (бимануальное ректо-вагинальное исследование);
- общий биохимический и общеклинический анализы крови, анализ мочи, коагулограмма;
- для женщин старше 40 лет — маммография для исключения метастазов рака молочной железы в яичниках;
- определение уровня опухолевых маркеров и гормонов:
 - АФП, β -ХГЧ, ЛДГ — при подозрении на герминогенные опухоли яичников (обязательно всем пациенткам с новообразованиями яичников в возрасте до 40 лет);
 - ингибин В — при подозрении на опухоли стромы полового тяжа (при наличии клинических показаний);
 - тестостерон и эстрадиол может повышаться при опухолях из клеток Сертоли–Лейдига (вирилизация отмечается у 70–85% больных) и других опухолях стромы полового тяжа (определять при наличии клинических показаний);
 - СА125 и HE-4 — при подозрении на эпителиальные опухоли яичников;
 - СА19.9 и РЭА — для исключения метастазов аденокарцином ЖКТ;
 - хромогранин А, серотонин \pm HCE в сыворотке крови; 5-ГИУК в моче — при подозрении на карциноидные опухоли;
- КТ органов грудной клетки/рентгенография органов грудной клетки;
- УЗИ органов малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства/КТ органов брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием/МРТ органов

брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием (при планировании оперативного лечения желательно выполнение КТ или МРТ);

- ПЭТ-КТ с в/в контрастированием — при подозрении на наличие отдаленных метастазов (при наличии клинических показаний);
- ЭГДС, колоноскопия по показаниям (при невозможности выполнения колоноскопии возможно выполнение рентгенологического исследования толстой кишки);
- МРТ головного мозга с в/в контрастированием при наличии клинических симптомов, указывающих на его возможное вовлечение в опухолевый процесс; скрининговое МРТ показано при высоком уровне β -ХГЧ (> 50000 мМЕ/мл) или множественных метастазах в легких в связи с высоким риском поражения головного мозга (при невозможности выполнения МРТ возможна КТ головного мозга с в/в контрастированием);
- при наличии гиперплазии эндометрия — диагностическая гистероскопия, взятие аспирата из полости матки или выскабливание полости матки с гистологическим исследованием;
- генетическое исследование кариотипа с целью исключения дисгенезии гонад (синдром Свайера (Swyer), ассоциированный с кариотипом 46, XY) у молодых пациенток с первичной аменореей;
- остеосцинтиграфия — при подозрении на метастатическое поражение скелета;
- до начала лечения необходимо информировать пациенток, планирующих в будущем беременность, о целесообразности консультации врача-репродуктолога.

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

3. ЛЕЧЕНИЕ

3.1. Опухоли стромы полового тяжа

Подавляющее большинство всех опухолей стромы полового тяжа (ОСПТ) составляют гранулезоклеточные опухоли. Алгоритм обследования и лечения больных с ОСПТ представлен на рис. 1.

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

На первом этапе показано хирургическое лечение. Рекомендуемый доступ — лапаротомия. Хирургическое стадирование включает удаление большого сальника, биопсию подозрительных участков брюшины, взятие мазков с париетальной брюшины диафрагмы, латеральных каналов, малого таза, интраоперационное взятие смывов с брюшной полости для цитологического исследования. Выполнение лимфодиссекции (тазовой и парааортальной) не обязательно.

Лапароскопический доступ возможен в исключительных случаях на ранних стадиях заболевания, при опухолях небольших размеров, при условии высокой квалификации хирурга и выполнения операции с учетом всех правил абластики. Больным менопаузального возраста рекомендована экстирпация матки с придатками.

У больных репродуктивного возраста предпочтение отдается органосохраняющим объемам хирургического вмешательства.

У больных репродуктивного возраста с IA/C стадиями, желающих сохранить фертильность, возможна односторонняя аднексэктомия. Биопсию контралатерального яичника выполнять нецелесообразно, если он визуально не изменен.

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

Больным с IA стадией ОСПТ с низким риском прогрессирования (высокая степень дифференцировки опухоли) рекомендовано динамическое наблюдение.

У больных с IC стадией ОСПТ с высоким (низкая дифференцировка опухоли) или промежуточным (наличие гетерологичных элементов в опухоли) риском прогрессирования возможны или наблюдение или адъювантная ХТ. При I стадии (включая IC) гранулезоклеточной опухоли взрослого типа адъювантная платиносодержащая ХТ не снижает частоту рецидивов болезней.

В адъюванте обычно применяются комбинации «паклитаксел + карбоплатин» (4–6 курсов) или EP (4 курса), возможен режим BEP (4 курса). У молодых женщин (до 40 лет) отдается предпочтение режиму BEP (табл. 3).

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

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

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

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

Наиболее эффективной является полная циторедуктивная операция. Всем больным со II–IV стадиями и рецидиве заболевания рекомендуется проведение адъювантной ХТ 3–4 курсами ХТ по схеме EP или VEP или 4–6 курсами «паклитаксел + карбоплатин» (табл. 3).

При рецидиве болезни выбор режима ХТ зависит от варианта, эффективности и осложнений ранее проведенного лечения. Рекомендуемые режимы представлены в табл. 3.

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

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

Опухоли стромы и полового тяжа умеренно чувствительны к химиотерапии, ее эффекты недолговечны, что подчеркивает важность выполнения циторедуктивных вмешательств (локального контроля).

Гранулезоклеточные опухоли, несмотря на относительно благоприятный прогноз, рецидивируют сравнительно часто, что требует длительного наблюдения, поскольку рецидив и прогрессирование становятся потенциальной причиной смерти больных.

Таблица 3. Рекомендуемые режимы химиотерапии опухолей стромы полового тяжа

Режимы адъювантной ХТ при опухолях стромы полового тяжа и стероидноклеточных опухолях	
VEP	Блеомицин ¹ 30 мг в/в в 1-й, 3-й и 5-й дни + этопозид 100 мг/м ² в/в в 1–5-й дни + цисплатин 20 мг/м ² в/в в 1–5-й дни, интервал 3 нед., 4 курса
VEP + Г-КСФ ²	Блеомицин ¹ 30 мг в/в в 1-й, 3-й и 5-й дни + этопозид 100 мг/м ² в/в в 1–5-й дни + цисплатин 20 мг/м ² в/в в 1–5-й дни + Г-КСФ (филграстим) ³ 5 мкг/кг п/к в 6–15-й дни или до нормализации АЧН, интервал 3 нед., 4 курса
CPtx	Карбоплатин AUC5–6 в/в в 1-й день или цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день + паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день, интервал 3 нед., 4–6 курсов
EP	Этопозид 100 мг/м ² в/в в 1–5-й дни + цисплатин 20 мг/м ² в/в в 1–5-й дни, интервал 3 нед., 4 курса
EP + Г-КСФ ²	Этопозид 100 мг/м ² в/в в 1–5-й дни + цисплатин 20 мг/м ² в/в в 1–5-й дни + Г-КСФ (филграстим) ³ 5 мкг/кг п/к в 6–15-й дни или до нормализации АЧН, интервал 3 нед., 4 курса



Режимы ХТ при распространенных стадиях и рецидивах опухолей стромы полового тяжа и стероидноклеточных опухолях (у получавших ранее режим ВЕР)

CPtx	Карбоплатин АUC6 в/в или цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день + паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день, интервал 3 нед., 4–6 циклов
TIP	Паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день (или 120 мг/м ² в/в в дни 1,2) + цисплатин 25 мг/м ² в/в во 2–5-й дни + ифосфамид 1500 мг/м ² в/в во 2–5-й дни + месна ⁴ в/в во 2–5-й дни + Г-КСФ (филграстим) ³ 5 мкг/кг п/к в 6–15-й дни или до нормализации АЧН, интервал 3 нед., 4 цикла
CDE	Циклофосфамид 1000 мг/м ² в/в в 1-й день + доксорубин 45 мг/м ² в/в в 1-й день + этопозид 100 мг/м ² в/в в 1–3-й дни, интервал 3 нед., 4–6 циклов
CAV	Циклофосфамид 1000 мг/м ² в/в в 1-й день + доксорубин 50 мг/м ² в/в в 1-й день + вин-кристин 1,4 мг/м ² в/в в 1-й день, интервал 3 нед., 4–6 циклов

Режимы ХТ II и более поздних линий при распространенных стадиях и рецидивах опухолей стромы полового тяжа и стероидноклеточных опухолях

Ифосфамид 1600 мг/м² в/в в 1–3-й дни + месна⁴ в/в в 1–3-й дни + паклитаксел 175 мг/м² в/в в 3-й день, интервал 3 нед.

Паклитаксел 80 мг/м² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни

Доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день, интервал 3 нед.

Бевацизумаб 7,5–15 мг/кг в/в в 1-й день, интервал 3 нед.

Тамоксифен 20 мг внутрь 2 раза в сутки ежедневно

Ингибиторы ароматазы:

- летрозол 2,5 мг внутрь ежедневно
- анастрозол 1 мг внутрь ежедневно
- экземестан 25 мг внутрь ежедневно

Аналоги ГРГ:

- лейпрорелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней
- гозерелин 3,6 мг п/к 1 раз в 28 дней или 10,8 мг п/к 1 раз в 84 дня
- бусерелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней

¹ Блеомицетина гидрохлорид (изомер А5) и блеомицина сульфат (смесь изомеров А2 и В2) не являются идентичными лекарственными средствами. При использовании блеомицина сульфата в режиме ВЕР используется доза 30 мг, которая вводится в 1-й, 3-й, 5-й (или 1-й, 8-й, 15-й) дни. При использовании менее изученного блеомицетина гидрохлорида рекомендуется снижение курсовой дозы на 30–40%, например, по 30 мг в 1-й и 5-й дни. Введение цисплатина осуществляется на фоне в/в гидратации физиологическим раствором хлорида натрия (суммарный суточный объем 2,5 л), необходимой для поддержания диуреза > 100 мл/час в процессе введения цисплатина и в последующие 3 часа;

² Данная опция не отражена в Клинических рекомендациях Минздрава РФ;

³ Возможно применение пролонгированных форм Г-КСФ;

⁴ Месна применяется в суточной дозе, составляющей 100% от дозы ифосфамида и разделенной на 3 введения в течение дня: непосредственно перед введением ифосфамида и далее через 4 и 8 часов после начала его инфузии. Возможна замена второго и третьего (через 4 и 8 часов) в/в введения месны на пероральный прием. Для этого она применяется в большей разовой дозе (40% от дозы ифосфамида) в виде раствора в соке в соотношении от 1:1 до 1:10.

3.2. Злокачественные герминогенные опухоли яичников

Принято разделять злокачественные герминогенные опухоли яичников (ЗГОЯ) на дисгерминомы (аналогичны семиномам) и недисгерминомы (аналогичны несеминомым опухолям). Повышенный уровень АФП и высокий уровень β -ХГЧ (> 1000 мМЕ/мл) при дисгерминоме свидетельствуют о наличии элементов недисгерминомы (опухоли желточного мешка, хориокарциномы), что требует проведения терапии в соответствии с принципами лечения недисгерминомных опухолей. Такие опухоли обозначаются как недисгерминомные вне зависимости от формального патоморфологического заключения.

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

3.2.1. Первичное лечение злокачественных герминогенных опухолей яичников

Рекомендуемый алгоритм обследования и лечения при ЗГОЯ представлен на рис. 2 (1, 2, 3) и в табл. 4, 5.

Таблица 4. Тактика лечения больных ЗГОЯ после хирургического стадирования

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

¹ При отсутствии резидуальной опухоли рекомендуются 3 курса ХТ по схеме ВЕР; при наличии резидуальной опухоли рекомендуются 4 курса по схеме ВЕР.

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

Всем пациенткам молодого и репродуктивного возраста с новообразованиями яичников необходимо исследовать уровень АФП, β -ХГЧ и ЛДГ в плазме крови перед началом каково-либо противоопухолевого лечения.

Хирургическое стадирование имеет большое значение для определения тактики последующего лечения. Особенно это касается дисгерминомы, при которой в случае установления I стадии можно избежать ХТ. Хирургическое лечение включает срединную или нижнесредин-

ную лапаротомию и, вне зависимости от распространенности процесса, одностороннюю сальпингоооариэктомию у желающих сохранить репродуктивную и гормональную функции. Пациенткам, не желающим сохранить репродуктивную и гормональную функции, а также находящимся в постменопаузе, рекомендуется экстирпация матки с придатками.

Повреждение капсулы опухоли, попадание содержимого опухоли в брюшную полость, на брюшину, касание брюшины инструментами, контактировавшими с опухолью, должно быть исключено.

Срочное интраоперационное гистологическое исследование удаленного яичника является обязательным для определения адекватного хирургического объема. Резекция контралатерального яичника выполняется только при макроскопических признаках поражения. При дисгенезии гонад (кариотип ХУ устанавливается при обследовании генетиком) производят двустороннюю гонадэктомию. Необходимость выполнения оментэктомии при ЗГОЯ четко не определена, однако выполнение оментэктомии по поперечной ободочной кишке рекомендовано с целью определения стадии заболевания и дальнейшей тактики лечения. Для определения стадии заболевания также обязателен забор смывов с париетальной брюшины диафрагмы, латеральных каналов, малого таза для дальнейшего цитологического исследования, биопсия подозрительных участков брюшины. Подвздошная и/или парааортальная лимфодиссекция выполняется только при наличии увеличенных лимфоузлов. Принцип хирургического лечения включает удаление всех видимых метастатических образований без резекции смежных органов.

С учетом высокой чувствительности ЗГОЯ к ХТ объем циторедуктивного вмешательства не должен носить калечащего характера и приводить к потенциальному росту частоты послеоперационных осложнений, которые могут задержать начало ХТ после операции. Важно своевременное начало ХТ с соблюдением основных принципов терапии герминогенных опухолей.

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

3.2.1.2. Тактика лечения после хирургического этапа

Лечение после хирургического этапа зависит от гистологического типа опухоли и стадии заболевания. В случае смешанного типа ЗГОЯ лечение планируется по наиболее неблагоприятному морфологическому варианту. После операции обязательно повторное определение уровней ЛДГ, АФП и β -ХГЧ, если они были повышены исходно. Если планируется динамическое наблюдение, следует учитывать нормальный период полужизни для АФП и β -ХГЧ. Адекватное время полужизни АФП составляет менее 5–7 дней, β -ХГЧ — до 3,5 дней. Если концентрация исходно повышенного маркера после операции снижается соразмерно времени его полужизни, рекомендуется контроль его динамики каждые 7–10 дней до нормализации значений, стабилизации повышенного уровня или

выявления роста концентрации. Отсутствие нормализации опухолевых маркеров свидетельствует о наличии резидуальной опухоли и требует проведения соответствующей противоопухолевой терапии (табл. 4, 5).

3.2.1.2.1. Лечение дисгерминомных опухолей яичников

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

IB–IC стадии. При выполнении адекватного хирургического стадирования возможно динамическое наблюдение. При отсутствии адекватного хирургического стадирования или в случае отказа от динамического наблюдения рекомендуется проведение 3 курсов адъювантной ХТ по схеме ВЕР либо два курса ХТ карбоплатином АUC7 в монорежиме.

IIA–IV стадии. Рекомендуется проведение 3 циклов ХТ по схеме ВЕР. При уровне ЛДГ $> 2 \times$ ВГН или при наличии висцеральных метастазов рекомендуется проведение 4 циклов ВЕР. В связи с риском развития поздней пульмональной токсичности блеомицина его не рекомендуется применять у больных старше 40 лет, а также в случае сопутствующего интерстициального поражения легких. Для этой категории больных рекомендуется проведение 4 циклов ЕР.

3.2.1.2.2. Лечение незрелой тератомы

IA стадия, G1. При адекватном стадировании и подтверждении IA G1 рекомендуется динамическое наблюдение (см. пункт 3.2.1.3).

IA стадия, G2–G3. При адекватном хирургическом стадировании и нормализации концентрации опухолевых маркеров после хирургического лечения возможно динамическое наблюдение. При отсутствии адекватного хирургического стадирования и/или отказе пациентки от динамического наблюдения рекомендовано проведение 3 курсов ХТ по схеме ВЕР.

IB–C стадии. При выполнении адекватного хирургического стадирования возможно динамическое наблюдение. При отсутствии адекватного хирургического стадирования или в случае отказа от динамического наблюдения — 3 курса ХТ в режиме ВЕР.

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

3.2.1.2.3. Лечение опухоли желточного мешка, хориокарциномы, эмбрионального рака, полиэмбриомы, смешанной злокачественной герминогенной опухоли

Эти опухоли являются высокозлокачественными, в связи с чем назначение ХТ является обязательным при любой стадии заболевания. Больным с ранними стадиями и/или отсутствием резидуальной опухоли рекомендованы 3 курса ВЕР, при наличии резидуальной опухоли рекомендуются 4 цикла ВЕР. При противопоказаниях к применению блеомицина возможна химиотерапия в режиме РЕI.

3.2.2. Принципы проведения химиотерапии

При распространенных формах рекомендуется начать ХТ в ближайшие сроки (10–14 дней) после хирургического этапа лечения и стадирования. В табл. 5 представлены режимы адъювантной или ХТ I линии ЗГОЯ.

При противопоказаниях к назначению блеомицина возможно проведение 3–4 курсов в режиме EP или PEI в зависимости от наличия остаточной опухоли (при дисгерминоме в случае отсутствия резидуальной опухоли возможной альтернативой являются 3 цикла EP, при наличии опухоли — 4 цикла EP). При лечении дисгерминозных опухолей в случае противопоказаний к применению цисплатина возможно использование 3–4 курсов в режиме **JEВ (карбоплатин, этопозид, блеоцимин) или комбинации карбоплатина с этопозидом**. Режимы с карбоплатином не следует использовать при недисгерминозных опухолях.

У пациенток с распространенной недисгерминозой комбинация PEI (этопозид, цисплатин, ифосфамид) сопоставима по эффективности с режимом BEP, но является более миелотоксичной. При отсутствии резидуальной опухоли показаны 3 цикла ХТ по схеме PEI, при ее наличии — 4 цикла PEI.

Все циклы ХТ проводятся каждые 3 недели (считая от дня начала предыдущего курса). Возможна задержка очередного курса лечения при наличии инфекции, нейтропении с $АЧН < 0,5 \times 10^9/л$ или тромбоцитопении с числом тромбоцитов $< 50,0 \times 10^9/л$ в первый день планируемого курса (табл. 6). При развитии фебрильной нейтропении, нейтропении IV ст. длительностью свыше 7 дней или нейтропении, осложненной инфекцией, обосновано профилактическое назначение Г-КСФ при всех последующих циклах ХТ. Наличие неосложненной нейтропении, в т. ч. глубокой (количество нейтрофилов $> 0,5 \times 10^9/л$) не является основанием для задержки очередного курса лечения. В специализированных центрах возможно проведение очередного курса ХТ в режиме BEP вне зависимости от количества нейтрофилов перед его началом. У больных с большой распространенностью опухолевого процесса и/или находящихся в неудовлетворительном общем состоянии ($ЕСОГ \geq 2$, наличие выраженных опухоль-ассоциированных симптомов) рекомендуется применение Г-КСФ при проведении I линии терапии.

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

У пациенток с недисгерминозой увеличение в размерах или появление новых очагов при снижающихся или нормальных на фоне терапии опухолевых маркерах (АФП и β -ХГЧ) вероятнее всего свидетельствует о синдроме растущей зрелой тератомы, а не о прогрессировании. В данных ситуациях необходимо завершение запланированного объема ХТ с последующим хирургическим удалением опухоли.

3.2.3. Лечение остаточной опухоли после химиотерапии

3.2.3.1. Дисгерминома

При наличии остаточной опухоли (по брюшине, в забрюшинных лимфоузлах, легких, лимфоузлах средостения и др.) после завершения ХТ и нормализации опухолевых маркеров дальнейшее лечение не показано, рекомендуется динамическое наблюдение. При остаточной опухоли > 3 см рекомендуется ПЭТ-КТ (не ранее, чем через 8 нед. после завершения ХТ). При отсутствии накопления РФП рекомендуется наблюдение, при повышенном накоплении — следует рассмотреть вопрос о хирургическом лечении. При высоком риске хирургического вмешательства (например, из-за вовлечения магистральных сосудов) рекомендовано повторное выполнение ПЭТ-КТ через 3–4 мес. При снижении/нормализации уровня накопления РФП рекомендуется наблюдение. При сохраняющейся патологической гиперфиксации РФП — хирургическое вмешательство или открытая биопсия (core-биопсия малоинформативна). При сомнительной резектабельности и/или высоком риске выполнения хирургического лечения рекомендуется направление пациентов в специализированные учреждения для уточнения возможности проведения хирургического лечения.

3.2.3.2. Недисгерминома (опухоль желточного мешка, эмбриональный рак, хориокарцинома, полиэмбриома, незрелая тератома, смешанная герминогенная опухоль)

При наличии остаточной опухоли (по брюшине, в забрюшинных лимфоузлах, легких, лимфоузлах средостения и др.) размером < 1 см после завершения ХТ и нормализации опухолевых маркеров дальнейшее лечение не показано, рекомендуется только динамическое наблюдение. При размере ≥ 1 см показано ее удаление. При синдроме растущей зрелой тератомы рекомендуется хирургическое удаление опухоли, ХТ не показана.

При обнаружении в остаточной опухоли элементов злокачественной герминогенной опухоли показана ХТ II линии (режимы T1P или VeIP): 2 цикла — в случае радикального (R0) объема операции, 4 цикла — при наличии остаточной опухоли. При негестационной хорионкарциноме в случае развития рецидивов, не чувствительных к стандартной ХТ, возможно применение режимов лечения трофобластических опухолей.

3.2.4. Лечение рецидивов ЗГОЯ

Перед началом ХТ рецидива необходимо исключить синдром растущей зрелой тератомы — появление или увеличение в размерах опухолевых узлов на фоне снижающихся/нормальных опухолевых маркеров. В данной ситуации показано хирургическое лечение в объеме радикального удаления всех опухолевых узлов. Как правило, при наличии остаточной опухоли происходит рост узлов, что требует повторных операций.

При подтверждении зрелой тератомы при гистологическом исследовании удаленного препарата проведение системного лекарственного лечения не требуется.

Стандартной ХТ рецидива являются комбинации на основе ифосфамида и цисплатина (табл. 5). Оптимальным является режим T1P, альтернатива — режим Ve1P. Обычно проводят 4 цикла. Высокодозная ХТ с поддержкой костномозгового кроветворения может применяться во II–III линиях в центрах, имеющих опыт ее проведения. После завершения ХТ показано хирургическое вмешательство с целью максимального удаления остаточной опухоли.

В случае роста маркеров, несмотря на проводимую терапию, истощенности возможностей ХТ, локализации опухоли в одной анатомической области возможна попытка ее удаления. Этот подход дает шанс излечить около 25 % пациентов, особенно с поздними рецидивами, умеренно повышенным уровнем АФП и забрюшинной локализацией резидуальной опухоли. При бурном прогрессировании с ростом β -ХГЧ оперативное лечение не показано.

При поздних рецидивах, возникших спустя два года или более после предшествующей ХТ, основным методом лечения является хирургический. Их особенностью является низкая чувствительность к ХТ, что позволяет рекомендовать в случае потенциально резектабельных опухолей на первом этапе хирургическое лечение даже в случае повышенных маркеров. При невозможности радикального удаления опухоли и повышенных маркерах необходимо начинать ХТ II линии с последующим выполнением операции.

Таблица 5. Рекомендуемые режимы лекарственной терапии герминогенных опухолей яичников

I линия	
ВЕР	Блеомицин ¹ 30 мг в/в в 1-й, 3-й и 5-й дни + этопозид 100 мг/м ² в/в в 1–5-й дни + цисплатин 20 мг/м ² в/в в 1–5-й дни, интервал 3 нед., 3–4 цикла
ВЕР + Г-КСФ ²	Блеомицин ¹ 30 мг в/в в 1-й, 3-й и 5-й дни + этопозид 100 мг/м ² в/в в 1–5-й дни + цисплатин 20 мг/м ² в/в в 1–5-й дни + Г-КСФ (филграстим) ³ 5 мкг/кг п/к в 6–15-й дни или до нормализации АЧН, интервал 3 нед., 4 цикла
ЕР	Этопозид 100 мг/м ² в/в в 1–5-й дни + цисплатин 20 мг/м ² в/в в 1–5-й дни, интервал 3 нед., 3–4 цикла
ЕР + Г-КСФ ²	Этопозид 100 мг/м ² в/в в 1–5-й дни + цисплатин 20 мг/м ² в/в в 1–5-й дни + Г-КСФ (филграстим) ³ 5 мкг/кг п/к в 6–15-й дни или до нормализации АЧН, интервал 3 нед., 4 цикла
PEI	Ифосфамид 1200 мг/м ² в/в в 1–5-й дни + месна ⁴ доза 800 мг в/в в 1–5-й дни + этопозид 75 мг/м ² в/в в 1–5-й дни + цисплатин 20 мг/м ² в/в в 1–5-й дни + Г-КСФ (филграстим) ³ 5 мкг/кг п/к в 6–12-й дни, интервал 3 нед., 3–4 цикла
JEV ²	Карбоплатин AUC5 в/в в 1-й день + этопозид 120 мг/м ² в/в в 1–3-й дни + блеомицин 15 мг/м ² в/в в 1-й день, интервал 3 нед., 4 курса
JB ²	Карбоплатин AUC5 в/в в 1-й день + этопозид 120 мг/м ² в/в в 1–3-й дни, интервал 4 нед., 3 курса. (для отдельных пациентов с целью минимизации токсичности)

II линия	
TIP	Паклитаксел 120 мг/м ² в/в в 1-й и 2-й дни + цисплатин 25 мг/м ² в/в во 2–5-й дни + ифосфамид 1500 мг/м ² в/в во 2–5-й дни + месна ⁴ в/в во 2–5-й дни + Г-КСФ (филграстим) ³ 5 мкг/кг п/к в 6–15-й дни, интервал 3 нед., 4 цикла
VeIP	Винбластин 0,11 мг/кг в/в в 1-й и 2-й дни + ифосфамид 1200 мг/м ² в/в в 1–5-й дни + месна ⁴ в/в в 1–5-й дни + цисплатин 20 мг/м ² в/в в 1–5-й дни + Г-КСФ (филграстим) ³ 5 мкг/кг п/к в 6–15-й дни, интервал 3 нед., 4 цикла
III линия	
TGO	Паклитаксел 80 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни + гемцитабин 800 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни + оксалиплатин 130 мг/м ² в/в в 1-й день, интервал 3 нед., 4 цикла
GemOx	Гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни + оксалиплатин 130 мг/м ² в/в в 1-й день, интервал 3 нед., 4 цикла

¹ Блеомицетина гидрохлорид (изомер A5) и блеомицина сульфат (смесь изомеров A2 и B2) не являются идентичными лекарственными средствами. При использовании блеомицина сульфата в режиме ВЕР используется доза 30 мг, которая вводится в 1-й, 3-й, 5-й (или 1-й, 8-й, 15-й) дни. При использовании менее изученного блеомицетина гидрохлорида рекомендуется снижение курсовой дозы на 30–40%, например, по 30 мг в 1-й и 5-й дни. Введение цисплатина осуществляется на фоне в/в гидратации физиологическим раствором хлорида натрия (суммарный суточный объем 2,5 л), необходимой для поддержания диуреза > 100 мл/час в процессе введения цисплатина и в последующие 3 часа.

² Данная опция не отражена в Клинических рекомендациях Минздрава РФ.

³ Возможно применение пролонгированных форм Г-КСФ.

⁴ Месна применяется в суточной дозе, составляющей 100% от дозы ифосфамида и разделенной на 3 введения в течение дня: непосредственно перед введением ифосфамида и далее через 4 и 8 часов после начала его инфузии. Возможна замена второго и третьего (через 4 и 8 часов) в/в введения месны на пероральный прием. Для этого она применяется в большей разовой дозе (40% от дозы ифосфамида) в виде раствора в соке в соотношении от 1:1 до 1:10.

Схема редукции доз препаратов в режимах ВЕР/ЕР при гематологической токсичности представлена в табл. 6.

Таблица 6. Схема редукции доз препаратов в режимах ВЕР/ЕР при гематологической токсичности (на основе показателей общеклинического анализа крови на 21-й день от начала предыдущего курса)

Количество тромбоцитов (× 10 ⁹ /л)	≥ 100,0		75,0–99,0		50,0–74,0		< 50,0	
	Этопозид	Цисплатин	Этопозид	Цисплатин	Этопозид	Цисплатин	Этопозид	Цисплатин
АЧН1 (× 10 ⁹ /л)								
≥ 1,0	100%	100%	75%	100%	50%	100%	Отсрочка до восстановления числа тромбоцитов ≥ 50,0 × 10 ⁹ /л	



Количество тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$)	$\geq 100,0$	75,0–99,0	50,0–74,0	$< 50,0$
0,5–0,99	100%	100%	50%	100%
			Отсрочка до восстановления числа тромбоцитов $\geq 75,0 \times 10^9/\text{л}$	Отсрочка до восстановления числа тромбоцитов $\geq 50,0 \times 10^9/\text{л}$
$< 0,5$	Отсрочка до восстановления АЧН $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$	Отсрочка до восстановления АЧН $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$	Отсрочка до восстановления АЧН $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$	Отсрочка до восстановления АЧН $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов $> 50,0 \times 10^9/\text{л}$

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

3.3. Редкие опухоли яичников

3.3.1. Нейроэндокринные опухоли яичников (мелкоклеточный/крупноклеточный рак и карциноиды яичников) — см. нейроэндокринные неоплазии в соответствующих разделах

Первичные нейроэндокринные опухоли составляют 1–2% всех злокачественных опухолей яичников. С учетом фенотипа условно различают карциноид и атипичный карциноид (низкой степени злокачественности), мелкоклеточный рак и крупноклеточный рак (высокой степени злокачественности). Мелкоклеточный рак яичников характеризуется агрессивным течением, морфологически схож с мелкоклеточным раком легкого.

Общие принципы хирургического лечения сходны с таковыми при карциномах яичников. Стандартным является оптимальная циторедуктивная операция (абдоминальная гистерэктомия с билатеральной сальпингоооариэктомией и оментэктомией) с последующей адъювантной ХТ, рекомендуемой при всех стадиях (по аналогии с таковой при мелкоклеточном раке легкого). Оптимальная стратегия I линии лечения не разработана. Предпочтительны режимы с включением цисплатина и этопозида. Имеются данные об эффективности высокодозной ХТ.

Гиперкальциемический тип мелкоклеточного рака яичников является редким фенотипом и составляет менее 0.01% всех злокачественных опухолей яичников. Опухоль характеризуется наличием соматической мутации SMARCA4 ($> 95\%$ случаев), часто сочетается с гиперкальциемией, гипонатриемией и задержкой жидкости. При этом наличие гиперкальциемии не является обязательным критерием диагноза.

Если хирургическое лечение на первом этапе не было проведено по объективным причинам, назначается ХТ с возможной интервальной циторедукцией. При прогрессировании болезни обсуждается ЛТ при наличии показаний; возможна реиндукция с включением

цисплатина и этопозид, если срок без прогрессирования был более 6 мес. Возможны альтернативные режимы по аналогии с лечением немелкоклеточного рака легкого (часть 1.1, стр. 90–132). При сроке без проявлений болезни более 12 мес. при возможности удаления всех проявлений болезни рекомендуется обсудить повторную циторедукцию.

Крупноклеточный рак яичников относится к крайне редкому фенотипу высоко агрессивной опухоли. Прогноз неблагоприятный даже при ранних стадиях после радикального хирургического лечения и адъювантной терапии. Опухоль часто имеет смешанное строение, включая плоскоклеточный рак и, более часто, — аденокарциному. Согласно классификации ВОЗ, является синонимом недифференцированного типа немелкоклеточного нейроэндокринного рака. Секретция вазоактивных пептидов редка. Существует мнение, что при смешанной морфологии с преобладанием эпителиального компонента последний является предпочтительной мишенью ХТ (возможный вариант — комбинация карбоплатина и паклитаксела). При преобладании нейроэндокринного компонента или «чистом» крупноклеточно/нейроэндокринном раке вариантами выбора являются комбинации с включением цисплатина и этопозид (предпочтительный режим — ВЕР). Крупноклеточный рак яичников может быть ассоциирован с герминальной мутацией BRCA2. В связи с этим тестирование на наличие мутаций BRCA 1/2 рационально с учетом потенциальной эффективности PARP ингибиторов (доказательная база отсутствует). Адъювантная ХТ рекомендуется начиная с IC стадии и G2/3.

Карциноиды яичника — это высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли с менее агрессивным течением, которые часто ошибочно принимают за метастазы злокачественных опухолей ЖКТ в яичниках (необходимо исключить первичную опухоль ЖКТ). Молодым женщинам при одностороннем поражении яичника может быть предложена органосохраняющая операция, в остальных случаях выполняется оптимальная циторедуктивная операция (абдоминальная гистерэктомия с билатеральной сальпингоовариэктомией и оментэктомией). При наличии карциноидного синдрома назначаются аналоги соматостатина. Принципы лечения карциноидов яичника схожи с лечением высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей ЖКТ и изложены в соответствующем разделе (часть 1.1, стр. 492–513).

3.3.2. Карциносаркомы яичников (см. эпителиальные опухоли яичников в соответствующем разделе)

Это редкий вариант прогностически крайне неблагоприятных новообразований яичников, на долю которых приходится не более 2–4% всех злокачественных опухолей яичников. Карциносаркомы яичников следует классифицировать как опухоли эпителиального происхождения. Лечение их следует проводить в соответствии с принципами терапии high-grade серозной аденокарциномы яичников. После циторедуктивной операции (абдоминальная гистерэктомия с билатеральной сальпингоовариэктомией и оментэктомией, хирургическим стадированием) в оптимальном объеме (по возможности) всем

пациенткам независимо от стадии показано проведение 4–6 циклов ХТ (табл. 4). При III–IV стадиях и наличии мутации BRCA1/2 после ХТ в случае полного или частичного эффекта целесообразна поддерживающая терапия олапарибом 300 мг × 2 раза в день в течение 2 лет.

4. НАБЛЮДЕНИЕ

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

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

При дисгерминоме график наблюдения включает физикальный и гинекологический осмотр, определение уровней β -ХГЧ, ЛДГ, УЗИ органов брюшной полости и малого таза — каждые 3 мес. в течение 1-го года; каждые 4 мес. — в течение 2-го и 3-го года; каждые 6 мес. — в течение 4-го года; далее — ежегодно (до 10 лет). Рентгенография органов грудной клетки выполняется каждые 6 мес. в течение первых 2 лет, далее — ежегодно (до 5 лет).

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

Вместо УЗИ возможно использование МРТ органов брюшной полости и малого таза; вместо рентгенографии органов грудной клетки — КТ.

4.2. Злокачественные герминогенные опухоли

С учетом высокой курабельности и длительной ожидаемой продолжительности жизни необходима профилактика и ранняя диагностика поздних осложнений ХТ (сердечно-сосудистые заболевания, метаболический синдром, гипогонадизм, инфертильность, легочная токсичность и др.) с привлечением соответствующих профильных специалистов. Для больных герминогенными опухолями яичников, получавших ХТ в запланированном объеме, рекомендуется:

- физикальный осмотр, определение опухолевых маркеров, УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и пахово-подвздошных областей — каждые 2–3 мес. в первый год, каждые 3 мес. — во второй год, каждые 4 мес. — в третий и четвертый годы, раз в полгода — пятый год и далее — ежегодно;
- рентгенография органов грудной клетки выполняется каждые 6 мес. в первые два года, далее — ежегодно в течение 5 лет.

4.3. Опухоли стромы и полового тяжа

ОСПТ низкого риска и ранних стадий: физикальный осмотр, определение опухолевых маркеров (ингибин, антимюллеров гормон, эстрадиол, тестостерон — в зависимости от гистологической формы опухоли), УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и пахово-подвздошных областей — каждые 6–12 мес. в течение 10 и более лет.

ОСПТ ранних стадий высокого риска и распространенных стадий: физикальный осмотр, опухолевые маркеры (ингибин, антимюллеров гормон, эстрадиол, тестостерон — в зависимости от гистологической формы опухоли), УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и пахово-подвздошных областей — каждые 4–6 мес. в течение 10 и более лет.

Рентгенография органов грудной клетки — 1 раз в год; КТ органов брюшной полости и/или грудной клетки — по показаниям.

4.4. Редкие опухоли яичников

Физикальный осмотр, опухолевые маркеры (CA125 и др. — в зависимости от гистологической формы опухоли), УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и пахово-подвздошных областей — каждые 3 мес. в течение первых 3 лет, в последующие годы 1 раз в 4–6 мес. КТ/МРТ брюшной полости с контрастированием — по показаниям. Рентгенография органов грудной клетки 1 раз в 6 мес. в течение первых 3 лет, далее — 1 раз в год.

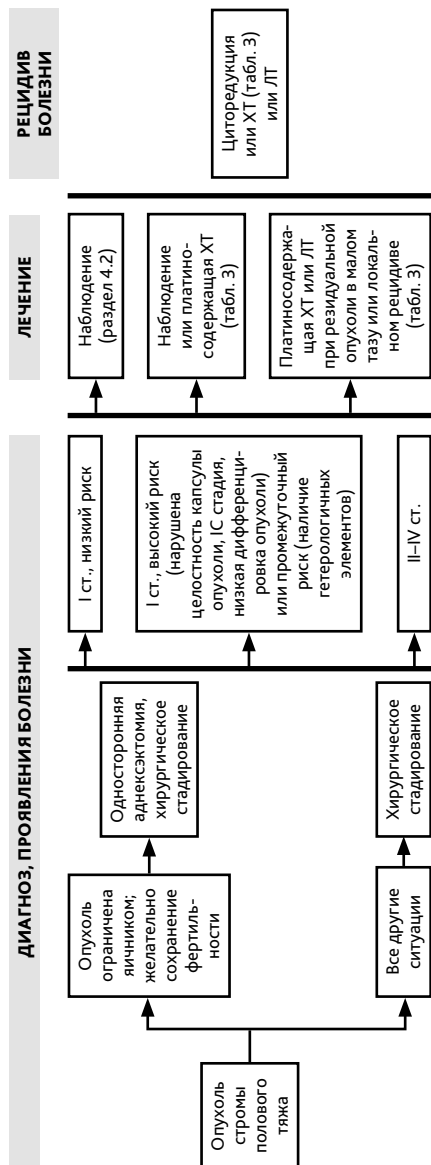


Рисунок 1. Рекомендуемый алгоритм обследования и лечения при злокачественных опухолях стромы полового тяжа

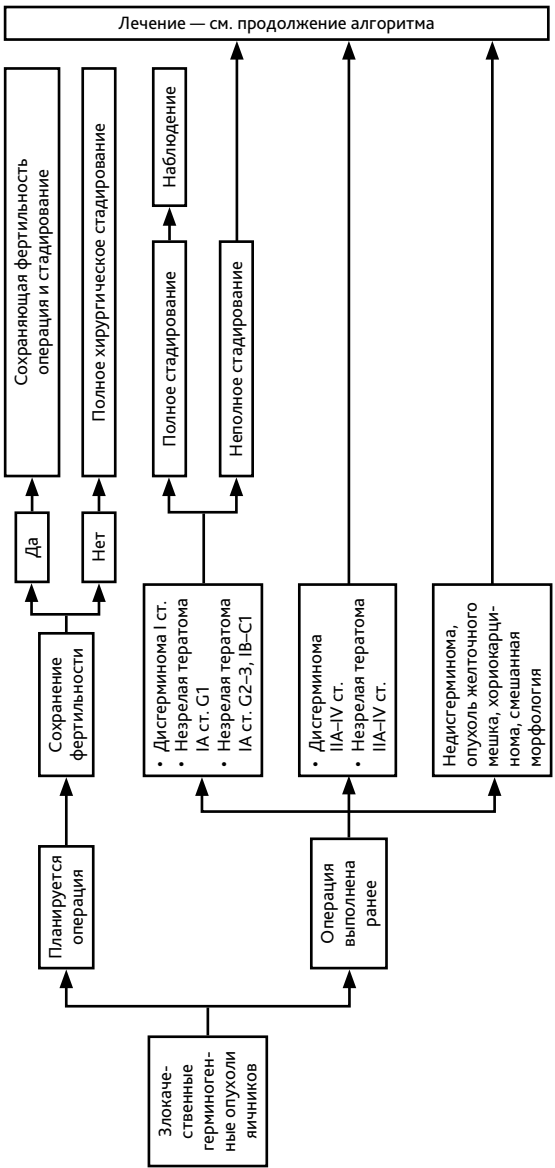


Рисунок 2(1). Рекомендуемый алгоритм обследования и лечения при злокачественных герминогенных опухолях яичников

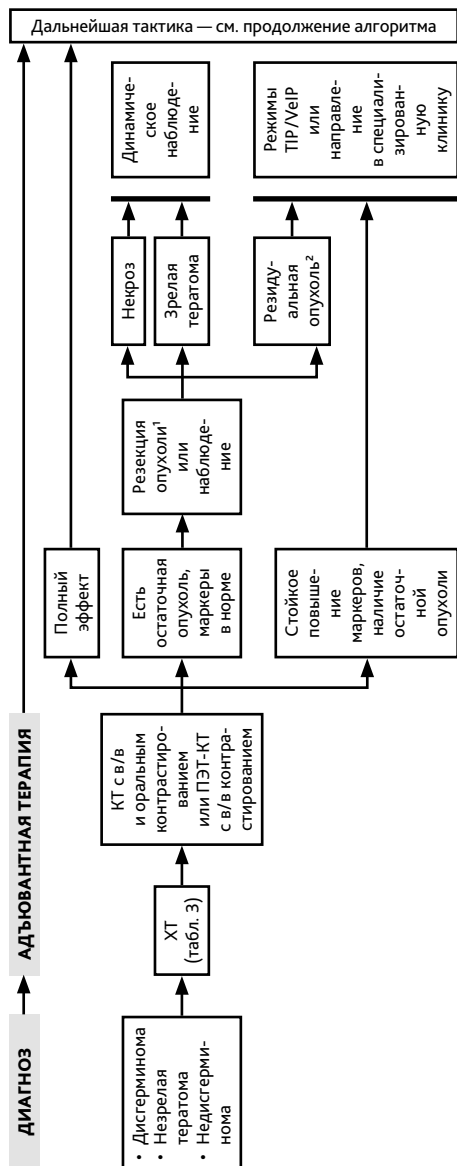
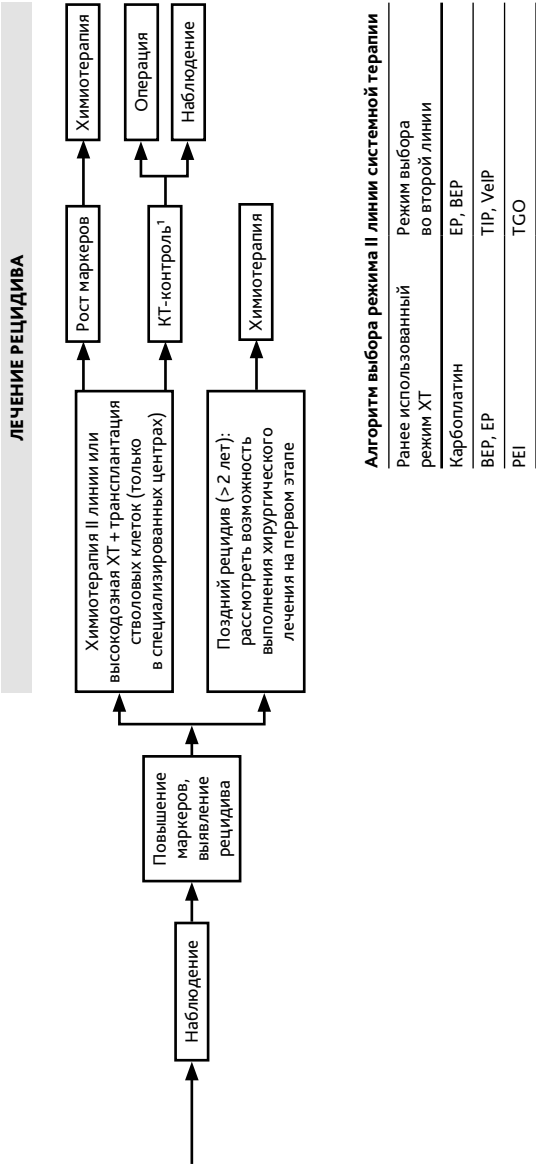


Рисунок 2 (2). Рекомендуемый алгоритм обследования и лечения при злокачественных герминогенных опухолях яичников



¹ Дисгерминома: остаточная опухоль >3 см — решение вопроса о хирургическом удалении; недисгерминома: остаточная опухоль ≥1 см - решение вопроса о хирургическом удалении

Рисунок 2(3). Рекомендуемый алгоритм обследования и лечения при злокачественных герминогенных опухолях яичников

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.2-04>

Цитирование: Давыдова И. Ю., Ашрафян Л. А., Валиев Р. К. и соавт. Пограничные опухоли яичников. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):128–139.

ПОГРАНИЧНЫЕ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКОВ

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

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

1. ПОГРАНИЧНЫЕ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКОВ (ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА)

1.1. Определение

Пограничные опухоли яичников (ПОЯ) — новообразования с атипичной пролиферацией эпителия без деструктивной стромальной инвазии (за некоторым исключением — см. ниже). ПОЯ составляют 15–20% всех эпителиальных новообразований яичников. Наиболее распространенными гистотипами ПОЯ являются серозные (53%) и муцинозные (43%). Эндометриоидные опухоли, опухоли Бреннера, светлоклеточные, серо-муцинозные пограничные опухоли встречаются редко (3–4%). В отличие от рака яичников, пограничные опухоли, в основном, определяются на ранних стадиях заболевания и, как правило, обнаруживаются у женщин молодого или пременопаузального возраста. Больные ПОЯ в целом на 10 лет моложе пациенток, страдающих раком яичников (средний возраст заболевших ПОЯ 40–45 лет, раком яичников — 55–60 лет). Одним из факторов риска развития ПОЯ является бесплодие, в то время как беременность и лактация, напротив, снижают риск развития ПОЯ. Морфологическая диагностика ПОЯ достаточно сложна, поэтому требует внимания квалифицированных специалистов-морфологов с опытом работы в области изучения новообразований яичников. Учитывая молодой возраст большинства пациенток и низкий потенциал злокачественности ПОЯ, рекомендовано прибегать к выполнению органосохраняющих операций, что на опыте удается провести 30–40% больных репродуктивного периода. Химиотерапия (ХТ) в отношении пограничных опухолей яичников неэффективна, поэтому не рекомендована вне зависимости от гистологического типа,

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

1.2. Серозные пограничные опухоли яичников

Серозные пограничные опухоли яичников (СПОЯ) составляют 53–65% всех ПОЯ, развиваются преимущественно у женщин репродуктивного возраста и характеризуются, в большинстве своем, благоприятным прогнозом. Именно для серозного гистотипа ПОЯ характерно наличие перитонеальных имплантов (30%). Кроме того, СПОЯ часто бывают двусторонними (40%) — синхронно или метасинхронно. При пограничных опухолях яичников может наблюдаться микроинвазия (инвазия опухоли протяженностью не более 3 мм или на площади не более 5 мм²). Однако при всех ПОЯ должна отсутствовать деструктивная стромальная инвазия. Одним из симптомов, который может сопровождать СПОЯ, одновременно или задолго до ее появления, является бесплодие. Тем не менее, у больных СПОЯ может наблюдаться беременность. У беременных пациенток со СПОЯ микроинвазивный рост наблюдается в 80% случаев. Это следует учитывать при морфологической оценке опухоли, поскольку усугубление диагноза может привести к необоснованно завышенным объемам лечения и прерыванию желанной беременности. Стромальная микроинвазия СПОЯ не ухудшает прогноз, консервативные объемы хирургических вмешательств являются вполне приемлемыми у данной группы пациенток репродуктивного возраста. Вопрос о делении имплантов на инвазивные и неинвазивные в настоящее время решается более детально с привлечением ряда сугубо морфологических признаков. Наличие большого количества инвазивных имплантов на сегодняшний день рассматривается как инвазивный рак низкой степени злокачественности (*low grade*). У 27% больных клетки серозной пограничной опухоли можно обнаружить в лимфоузлах, однако, в отличие от злокачественных опухолей, на прогноз это не влияет. СПОЯ могут сопровождаться эндосальпингозом, доброкачественным процессом, характеризующимся дистопией эпителия трубного типа по серозной оболочке (брюшина, матка, яичники). Микропапиллярный вариант СПОЯ (неинвазивная микропапиллярная серозная карцинома низкой степени злокачественности, *low grade*) составляет 6–26% всех серозных пограничных опухолей. Микропапиллярные СПОЯ чаще встречаются при распространенных стадиях заболевания. При микропапиллярном варианте СПОЯ доля инвазивных имплантов увеличивается. Инвазивные и неинвазивные импланты при микропапиллярном варианте СПОЯ встречаются с одинаковой частотой — у 40% больных; у 20% пациенток отмечаются смешанные инвазивные и неинвазивные импланты. При микропапиллярном варианте СПОЯ наблюдается большая частота рецидивов по сравнению с типичным вариантом

СПОЯ и менее благоприятный прогноз. Прогноз при СПОЯ зависит от стадии заболевания: при начальных стадиях болезни рецидивы развиваются в среднем у 5% больных, при распространенных — у 25% больных.

Пятилетняя безрецидивная выживаемость при I–II стадиях составляет 98%, а при III–IV стадиях — 82–90%. Широкое внедрение органосохраняющих операций позволяет сохранить менструальную функцию у 95–100% больных, а способность к спонтанным беременностям — у 40–72% пациенток. Негативное влияние беременности на прогрессирование заболевания не установлено, поэтому вопрос о предстоящей беременности можно решать спустя 3–6 мес. после органосохраняющего лечения. Пациенткам после радикальных операций не противопоказано назначение заместительной гормонотерапии, а больным с консервативными вмешательствами, при необходимости, не противопоказано назначение гормональных контрацептивов. Также больным, перенесшим операции по поводу ПОЯ не противопоказано применение вспомогательных репродуктивных технологий с учетом проведенного обследования и исключения рецидива заболевания. Пограничные опухоли яичников несерозных гистотипов (муцинозные, эндометриоидные, Бреннера, светлоклеточные), как правило, представляют собой односторонние образования, для которых не характерны перитонеальные импланты. Таким образом, пограничные опухоли протекают относительно благоприятно, так как генетические изменения приводят к пролиферативным процессам, но не к метастазам.

1.3. Муцинозные пограничные опухоли яичников

Муцинозные пограничные опухоли яичников (МПОЯ) составляют 35–45% всех пограничных опухолей яичника и занимают второе место после серозных опухолей. Дифференциальная диагностика МПОЯ с инвазивным муцинозным раком яичника и метастазами в яичнике крайне затруднительна. Нередко метастазы злокачественной опухоли аппендикса в яичнике принимают за муцинозную пограничную опухоль яичника, в связи с чем аппендэктомия ранее являлась этапом хирургического лечения МПОЯ. В настоящее время аппендэктомия рекомендована только тем больным, у которых при внимательном осмотре аппендикса определяется патология. Обычно МПОЯ представлены односторонними опухолями крупных размеров. Тем не менее, встречаются и двусторонние опухоли (в 5% случаев — при интестинальном типе МПОЯ и в 30–40% случаев — при эндоцервикальном типе согласно предыдущей гистологической классификации). Импланты для МПОЯ не характерны. Практически всегда МПОЯ диагностируются в I стадии. В случаях обнаружения имплантов при муцинозных опухолях в первую очередь необходимо исключать злокачественную природу первичной опухоли яичника или метастатическое его поражение. Одним из характерных осложнений МПОЯ является псевдомиксома брюшины. 10-летняя выживаемость при МПОЯ составляет 95%.

1.4. Кодирование по МКБ-10

C56

1.5. Классификация

Международная гистологическая классификация (ВОЗ, 5-е издание, 2020 г.)

СЕРОЗНЫЕ ОПУХОЛИ

- 8442/1 Серозная пограничная опухоль
- 8460/2 Серозная пограничная опухоль — микропапиллярный вариант
- 8460/2 Серозная карцинома, неинвазивная, *low grade*

МУЦИНОЗНЫЕ ОПУХОЛИ

- 8472/1 Муцинозная пограничная опухоль

ЭНДОМЕТРИОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

- 8380/1 Эндометриоидная пограничная опухоль

СВЕТЛОКЛЕТОЧНЫЕ ОПУХОЛИ

- 8313/1 Светлоклеточная пограничная опухоль

СЕРОЗНО-МУЦИНОЗНЫЕ ОПУХОЛИ

- 8474/1 Серомуцинозная пограничная опухоль

ОПУХОЛИ БРЕННЕРА

- 9000/0 Опухоль Бреннера пограничной злокачественности.

1.6. Стадирование

Стадирование ПОЯ производится по классификации TNM (8-е издание, 2017 г.) и FIGO (2016 г.), (табл. 1).

Таблица 1. Стадирование рака яичников по TNM и FIGO (8-ое издание, 2017 г.)

TNM	FIGO	
T1	I	Опухоль ограничена яичниками
T1a	IA	Опухоль ограничена одним яичником, капсула не повреждена, нет опухолевых разрастаний на поверхности яичника, нет злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости
T1b	IB	Опухоль ограничена двумя яичниками, их капсулы не повреждены, нет опухолевых разрастаний на поверхности яичников, нет злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости
T1c	IC	Опухоль ограничена одним или двумя яичниками и сопровождается любым из следующих факторов
T1c1	IC1	Повреждение капсулы во время операции
T1c2	IC2	Повреждение капсулы до операции или опухоль на поверхности яичника/маточной трубы

TNM	FIGO	
T1c ^a	IC3	Злокачественные клетки в асцитической жидкости или смывах с брюшины
T2	II	Опухоль поражает один или два яичника с распространением на малый таз
T2a	IIA	Врастание и или метастазирование в матку и или в одну или обе маточные трубы
T2b	IIB	Распространение на другие ткани таза
T3 и/или N1	III	Опухоль поражает один или оба яичника с гистологически подтвержденными внутрибрюшинными метастазами за пределами таза и или метастазами в регионарных лимфатических узлах (внутренних, наружных и общих подвздошных, запирательных, крестцовых или поясничных лимфоузлах)
N1	IIIA1 IIIA1 (i) IIIA (ii)	Метастазы только в забрюшинных лимфатических узлах Метастазы в лимфатических узлах размерами до 10 мм Метастазы в лимфатических узлах размерами более 10 мм
T3a	IIIA2	Микроскопические, гистологически подтвержденные внутрибрюшинные метастазы за пределами таза ± метастазы в забрюшинных лимфатических узлах
T3b	IIIB	Макроскопические внутрибрюшинные метастазы за пределами таза до 2 см включительно в наибольшем измерении ± метастазы в забрюшинных лимфатических узлах
T3c	IIIC	Внутрибрюшинные метастазы за пределами таза более 2 см в наибольшем измерении ± метастазы в забрюшинных лимфатических узлах (включая распространение опухоли на капсулу печени и селезенки без поражения паренхимы органов)
M1	IV IVA IVB	Отдаленные метастазы (исключая внутрибрюшинные метастазы) Плевральный выпот со злокачественными клетками Метастазы в паренхиматозных органах и других органах вне брюшной полости (в том числе паховых лимфатических узлах и лимфатических узлах за пределами брюшной полости)

2. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

ПОЯ не имеют специфической клинической картины. Больные могут предъявлять жалобы на увеличение живота, боли различной интенсивности, ациклические кровянистые выделения. Нередко больные жалуются на бесплодие. Иногда опухоли могут проявляться бессимптомными образованиями в малом тазу, самостоятельно обнаруживаемыми пациентами. Сравнительно часто пограничные опухоли протекают бессимптомно, обнаруживаются случайно при профилактических осмотрах или хирургических вмешательствах, связанных с иными причинами.

3. ДИАГНОСТИКА

Специфических серологических критериев для ПОЯ не существует. Тем не менее, уровень СА125 у больных ПОЯ превышает норму в два раза. УЗИ является чувствительным методом диагностики ПОЯ и с высокой долей вероятности позволяет заподозрить эпителиальную опухоль яичников. Метод является высокоинформативным, позволяющим выявить опухолевые изменения в яичниках на ранних этапах. Несмотря на схожесть изображений ПОЯ с серозным раком яичников, КТ и МРТ играют важную роль в дифференциальной диагностике.

Диагностика включает:

- сбор анамнеза, изучение клинических симптомов (боли внизу живота, увеличение живота, пальпируемая опухоль в брюшной полости, нарушение менструального цикла, бесплодие);
- физикальное, в том числе гинекологическое обследование;
- биохимический и общеклинический анализы крови, общий анализ мочи;
- определение уровня опухолевых маркеров СА125, HE4, индекс ROMA, РЭА, СА19–9;
- рентгенологическое исследование органов грудной клетки;
- УЗИ (абдоминальное и трансвагинальное);
- МРТ/КТ брюшной полости, малого таза (по показаниям, не являются рутинными методами диагностики ПОЯ);
- обследование ЖКТ (ЭГДС, колоноскопия или ирригоскопия).

4. ЛЕЧЕНИЕ ПОГРАНИЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ

Всем больным ПОЯ показано хирургическое лечение. ХТ не показана ни при одном гистотипе ПОЯ. Для успешного и эффективного консервативного лечения пограничных опухолей необходима высокая квалификация морфолога.

4.1. Серозные пограничные опухоли яичников

4.1.1. Пациентки репродуктивного периода

IA–IC стадии, в том числе микропапиллярный вариант

Пациенткам репродуктивного периода, желающим сохранить фертильность и гормональную функцию яичника, рекомендованы органосохраняющие операции в объеме резекции/аднексэктомии опухолево-измененного яичника/яичников. При резекции яичника целесообразно интраоперационное гистологическое исследование (для исключения инвазивного рака низкой степени злокачественности, *low grade*). В случаях обнаружения на фоне серозной пограничной опухоли инвазивного рака *low grade* (низкой степени злокачественности) опухолево измененные придатки матки в таком случае должны быть удалены полностью, резекция яичника в таких случаях неприемлема.



Биопсия клиновидная резекция контралатерального яичника при отсутствии в нем видимой патологии не показана. При отсутствии здоровой ткани в яичнике/яичниках показана одно/двусторонняя аднексэктомия, экстирпация матки с придатками.

Хирургический доступ: лапаротомный, лапароскопический.

Больным, не желающим сохранить репродуктивную и гормональную функцию яичника, рекомендована экстирпация матки с придатками. Резекция большого сальника, биопсия брюшины, взятие смывов брюшной полости выполняется всем больным.

IIA–IIIB стадии

Больным, желающим сохранить репродуктивную и гормональную функцию яичника, возможно выполнение органосохраняющих операций в объеме резекции яичника/яичников, аднексэктомии, при невозможности сохранения ткани яичников — одно/двусторонняя аднексэктомия, экстирпация матки с придатками. Больным, не желающим сохранить репродуктивную и гормональную функцию яичника, рекомендована экстирпация матки с придатками.

Резекция большого сальника, биопсия брюшины, взятие смывов брюшной полости выполняются всем больным.

Доступ: лапаротомный, лапароскопический.

IIIB–IIIC стадии (за исключением случаев выраженной диссеминации опухоли по париетальной и висцеральной брюшине брюшной полости)

Больным, желающим сохранить репродуктивную и гормональную функцию яичника, возможно выполнение органосохраняющих операций с удалением видимых узлов с брюшины. Целесообразно интраоперационное срочное гистологическое исследование для исключения инвазивного рака.

При невозможности сохранения здоровой ткани яичника — экстирпация матки с придатками.

Больным, не желающим сохранить репродуктивную и гормональную функцию яичника, рекомендована экстирпация матки с придатками.

Резекция большого сальника, биопсия брюшины, взятие смывов брюшной полости выполняется всем больным.

Доступ: преимущественно лапаротомный.

После выполнения органосохраняющего хирургического вмешательства можно рекомендовать беременность через 3–6 мес. (в зависимости от доступа) после операции.

4.1.2. Пациентки, достигшие менопаузы

Увеличение объема хирургического лечения не влияет на прогноз заболевания.

IA–IIIA стадии

Стандартным объемом хирургического лечения является экстирпация матки с придатками.

При выполнении аднексэктомии и выявлении пограничной опухоли при плановом гистологическом исследовании повторную операцию с целью рестадирования можно не выполнять при условии отсутствия подозрений на опухоль контралатерального яичника, отсутствия остаточной опухоли в брюшной полости.

При вовлечении в процесс яичников — двусторонняя аднексэктомия или экстирпация матки с придатками.

Резекция большого сальника, биопсия брюшины, взятие смывов брюшной полости показаны всем больным.

Доступ: лапаротомный, лапароскопический.

IIIB–IIIC стадии

Экстирпация матки с придатками, удаление видимых узлов с брюшины.

Резекция большого сальника, биопсия брюшины, взятие смывов брюшной полости показаны всем больным.

В том случае, если первичное хирургическое лечение проведено без удаления неизмененного большого сальника, рекомендовано наблюдение (УЗИ брюшной полости, малого таза, СА125, HE4).

При отсутствии по данным УЗИ/КТ/МРТ признаков опухоли в большом сальнике, брюшной полости, яичнике/яичниках рекомендовано динамическое наблюдение.

При наличии макроскопических опухолевых узлов по брюшине, в большом сальнике показано удаление большого сальника, всех видимых узлов брюшной полости, перитонэктомия.

При неоптимальной (с остаточной опухолью) операции и выявлении после планового гистологического исследования инвазивного рака низкой степени злокачественности (*low grade*), лечение проводится в соответствии с программой лечения рака яичников. Тактика лечения определяется на консилиуме с участием морфологов, онкогинекологов в экспертной клинике.

4.2. Микропапиллярный вариант серозной ПОЯ

Если операция изначально выполнялась без резекции большого сальника, то при микропапиллярном варианте СПОЯ, независимо от данных обследования, в связи с высокой вероятностью имплантов в большом сальнике целесообразна релапаротомия/релапароскопия, удаление большого сальника, биопсия брюшины. Если при микропапиллярном варианте СПОЯ наблюдается диссеминация, рекомендована лапаротомия, экстирпация матки с придатками, удаление большого сальника, удаление диссеминатов брюшной полости (перитонэктомия).

4.3. Тактика при условно «нерадикальных операциях» (когда не был удален большой сальник и выполнялась резекция яичника)

Пациентку необходимо обследовать. Выполняется УЗИ брюшной полости, малого таза, при необходимости — КТ/МРТ брюшной полости, малого таза, СА125. При отсутствии данных о наличии опухоли в яичнике, брюшной полости, рекомендовано динамическое наблюдение. При микропапиллярном варианте вероятность имплантов в большом сальнике высока, следует рассмотреть вопрос о повторной операции.

Больным менопаузального возраста, которым выполнялись органосохраняющие операции, повторные вмешательства можно не выполнять, если по данным обследования в резецированном или контралатеральном яичнике, брюшной полости, большом сальнике опухоль не определяется.

4.4. Лечение рецидивов СПОЯ

4.4.1. Рецидив в яичнике/яичниках

Рецидив в яичнике/яичниках возникает в 35–50% наблюдений. У больных репродуктивного возраста (при желании сохранить фертильность) возможна ререзекция яичника/яичников, при отсутствии здоровой ткани яичника — аднексэктомия, экстирпация матки с придатками. У больных менопаузального периода рекомендуется экстирпация матки с придатками. Резекция большого сальника, биопсия брюшины, взятие смывов брюшной полости выполняется всем больным, которым первоначально данная процедура не выполнялась.

Доступ: лапаротомный, лапароскопический.

4.4.2. Рецидив экстрагонадный/экстрагенитальный

Рецидив за пределами яичника/яичников (экстрагонадный, экстрагенитальный) встречается в 8–15% наблюдений и может быть локальным, мультифокальным. Показано хирургическое лечение в объеме удаления рецидивных опухолевых узлов. У больных с изолированным экстрагонадным рецидивом (без опухолевого поражения яичника/яичников) после органосохраняющего хирургического лечения на первом этапе (резекция яичника/яичников, аднексэктомия) экстирпация матки с придатками не показана.

Повторные рецидивы требуют повторных хирургических вмешательств в объеме оптимальной циторедукции.

4.5. Инвазивный рак низкой степени злокачественности (*low grade*) на фоне СПОЯ (ранние стадии)

Молодым пациенткам, желающим сохранить репродуктивную и гормональную функцию, при клинической начальной стадии заболевания и поражении одного яичника возможно выполнение односторонней аднексэктомии. Рекомендовано выполнять

процедуры стадирования (удаление большого сальника, биопсия брюшины, тазовая и поясничная лимфодиссекция, взятие смывов с брюшной полости для цитологического исследования) для исключения распространенной стадии заболевания.

Больным с начальными стадиями инвазивного рака низкой степени злокачественности (*low grade*), не желающим сохранить репродуктивную и гормональную функцию, рекомендовано выполнять экстирпацию матки с придатками, удаление большого сальника, процедуры стадирования. Пациенткам с IA и IB стадией рака яичников низкой степени злокачественности (*low grade*) адъювантное лекарственное лечение не показано. Вопросы лекарственного лечения рака *low grade* освещены в разделе, посвященном раку яичников (стр. 84–104).

4.6. Инвазивный рак низкой степени злокачественности (*low grade*) на фоне имплантов серозной пограничной опухоли

Показана оптимальная/полная циторедуктивная операция с дальнейшим лекарственным лечением в соответствии с рекомендациями по лечению рака яичников.

4.7. Пограничные опухоли яичников несерозных гистотипов

При одностороннем поражении рекомендована односторонняя аднексэктомия. При двустороннем процессе (редко — при МПОЯ) — двусторонняя аднексэктомия/экстирпация матки с придатками. Рекомендована также резекция большого сальника, биопсия брюшины, получение смывов брюшной полости (сложность морфологической диагностики не всегда позволяет обнаружить фокусы аденокарциномы в пограничной опухоли).

В том случае, если первичное хирургическое лечение проведено без удаления неизмененного большого сальника, рекомендовано наблюдение (УЗИ брюшной полости, малого таза, СА125, HE4, индекс ROMA, РЭА, СА19-9).

При отсутствии признаков опухоли (по данным УЗИ или КТ или МРТ) в большом сальнике, брюшной полости, яичнике/яичниках рекомендовано динамическое наблюдение.

5. ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Тактика дальнейшего наблюдения зависит от исходной клинической ситуации и объема хирургического вмешательства.

5.1. При серозном гистотипе ПОЯ

5.1.1. Больные, которым выполнены органосохраняющие операции

- Наблюдение онкогинекологом, сбор анамнеза и жалоб, СА125, УЗИ брюшной полости и органов малого таза — 1 раз в 3–4 мес. в течение первых 5 лет, далее — 1 раз в 6–8 мес.
- В последующие 5 лет и далее — 1 раз в 12 мес. в течение 15 лет
- КТ, МРТ органов малого таза и брюшной полости — по показаниям.



5.1.2. Больные, которым выполнены пангистерэктомия, надвлагалищная ампутация матки с придатками, двусторонняя аднексэктомия

- Наблюдение онкогинекологом, сбор анамнеза и жалоб, СА125, УЗИ брюшной полости и органов малого таза — 1 раз в 6 мес. в течение первых 5 лет, далее — 1 раз в 8–12 мес. В последующие 5 лет и далее — 1 раз в 12 мес. в течение 15 лет
- КТ, МРТ органов малого таза и брюшной полости — по показаниям.

5.1.3. Больные после хирургического лечения диссеминированной серозной пограничной опухоли яичника

- Наблюдение онкогинекологом, сбор анамнеза и жалоб, СА125, УЗИ брюшной полости и органов малого таза — 1 раз в 3–4 мес. в течение первых 5 лет, далее — 1 раз в 6–8 мес.
- В последующие 5 лет и далее — 1 раз в 12 мес. в течение 15 лет
- КТ, МРТ органов малого таза и брюшной полости — по показаниям.

5.2. При несерозном гистотипе ПОЯ

- Наблюдение гинекологом, сбор анамнеза и жалоб — 1 раз в 6 мес. в первые 5 лет, далее — ежегодный профосмотр
- УЗИ органов малого таза — каждые 6 мес. в течение первых 5 лет.

5.3. Возможность репродукции у больных ПОЯ

Необходимо помнить, что молодым пациенткам, перенесшим органосохраняющее лечение по поводу ПОЯ, дальнейшая беременность и роды не противопоказаны. Рекомендовать беременность можно через 3–6 мес. после хирургического лечения (срок зависит от хирургического доступа). Абсолютных противопоказаний к применению вспомогательных репродуктивных технологий, назначению гормональных препаратов, комбинированных оральных контрацептивов нет. Если пограничная опухоль или рецидив ПОЯ обнаружены во время беременности, тактику ведения пациентки необходимо обсуждать в экспертных клиниках, поскольку пролонгирование беременности возможно.

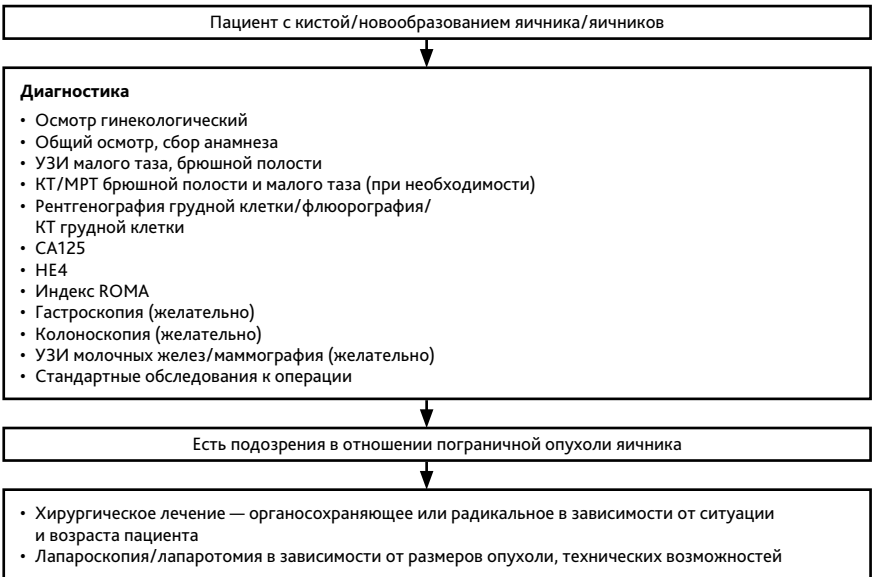


Рисунок 1. Первичная диагностика

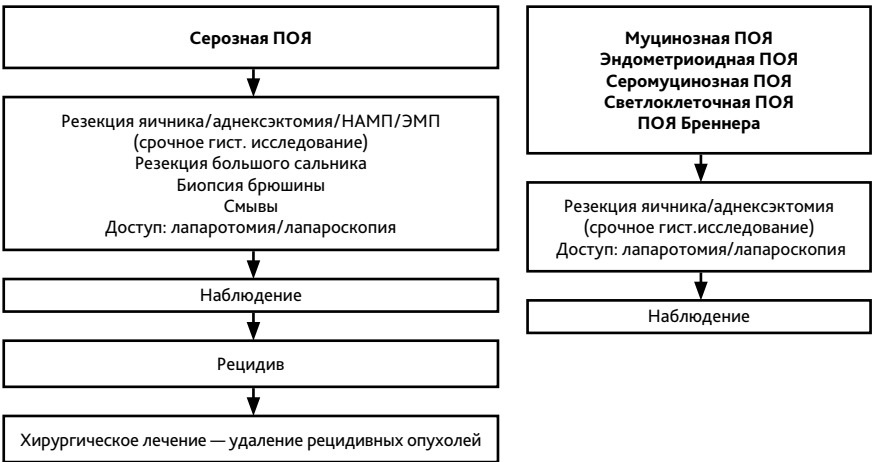


Рисунок 2. Лечение пограничных опухолей яичника

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.2-05>

Цитирование: Хохлова С.В., Кравец О.А., Морхов К.Ю. и соавт. Рак шейки матки. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):140–169.

РАК ШЕЙКИ МАТКИ

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: Хохлова С.В., Кравец О.А., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Саевец В.В., Румянцев А.А., Ульрих Е.А.

Ключевые слова: рак шейки матки, вирус папилломы человека

Рак шейки матки (РШМ) — одно из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у женщин в мире. Причиной большинства случаев РШМ является персистенция вируса папилломы человека (ВПЧ) онкогенных подтипов. Онкогенные подтипы ВПЧ 16 и 18 обнаруживаются у 71% больных РШМ, в то время как 31, 33, 45, 52 и 58 подтипы ВПЧ выявляются у 19% пациенток.

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Диагноз РШМ устанавливается только на основании результатов гистологического исследования.

Для определения стадии РШМ возможно использование методов визуализации (или диагностические методы) из п. 2 и данные морфологического исследования. Стадия РШМ устанавливается до начала специальной терапии, что необходимо для выбора метода и составления плана лечения. Стадия РШМ не изменяется после начала специального лечения. В случаях, когда есть затруднения в точном определении стадии, следует устанавливать более раннюю. Морфологические находки у больных, подвергнутых хирургическому лечению, должны быть отмечены отдельно. Для этой цели подходит номенклатура TNM (буквенной аббревиатурой перед TNM необходимо указывать, на основании каких данных определен статус первичной опухоли (T), лимфатических узлов (N) и отдаленных метастазов (M): клинические данные (cTNM), данные лучевых методов обследования (rTNM), данные послеоперационного морфологического исследования (pTNM).

Определение стадии производится на основании классификации FIGO (2018 г.) и TNM (8-е издание, обновление 2021 г.) (табл. 1).

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

TNM	FIGO	
TX	Недостаточно данных для оценки первичной опухоли	
T0	Первичная опухоль не определяется	
Tis	В классификации FIGO стадию 0 (Tis) не применяют	Рак <i>in situ</i> , преинвазивный рак (эти случаи не входят в статистику заболеваемости РШМ)
T1	Стадия I	Опухоль ограничена шейкой матки (распространение на тело матки не учитывается)
T1a	IA	Инвазивная карцинома, диагностирующаяся только микроскопически, с наибольшей глубиной инвазии ≤ 5 мм ^{1,2}
T1a1	IA1	Стромальная инвазия ≤ 3 мм
T1a2	IA2	Стромальная инвазия > 3 мм, но ≤ 5 мм
T1b	IB	Инвазивная карцинома с глубиной инвазии > 5 мм (больше, чем стадия IA), опухоль ограничена шейкой матки
T1b1	IB1	Инвазивная карцинома с глубиной инвазии > 5 мм и размером опухоли ≤ 2 см в наибольшем измерении
T1b2	IB2	Инвазивная карцинома размером > 2 см, но ≤ 4 см в наибольшем измерении
T1b3	IB3	Инвазивная карцинома размером > 4 см в наибольшем измерении
T2	Стадия II3	Опухоль, распространившаяся за пределы матки, без перехода на стенки таза и поражения нижней трети влагалища
T2a	IIA	Опухоль поражает до двух третей верхней части влагалища без вовлечения параметрия
T2a1	IIA1	Инвазивная карцинома размером ≤ 4 см в наибольшем измерении
T2a2	IIA2	Инвазивная карцинома размером > 4 см в наибольшем измерении
T2b	IIB	С вовлечением параметрия, но без распространения на стенку таза
T3	Стадия III	Опухоль распространяется на стенку малого таза и/или вовлекает нижнюю треть влагалища и/или является причиной гидронефроза или нефункционирующей почки и/или имеется поражение тазовых и/или парааортальных лимфатических узлов ⁴
T3a	IIIA	Опухоль вовлекает нижнюю треть влагалища, но не распространяется на стенку таза
T3b	IIIB	Опухоль распространяется на стенку таза и/или является причиной гидронефроза или нефункционирующей почки
	IIIC	Поражение тазовых и/или парааортальных лимфатических узлов независимо от размера и распространения первичной опухоли (T1–T3) (с обозначением индексов г и р) ⁴
	IIIC1	Поражение только тазовых лимфатических узлов
	IIIC2	Поражение парааортальных лимфатических узлов

TNM	FIGO	
	Стадия IV	Опухоль, распространившаяся за пределы таза или прорастающая слизистую оболочку мочевого пузыря или прямой кишки (буллезный отек не позволяет отнести опухоль к стадии IV)
T4	IVA	Прорастание мочевого пузыря или прямой кишки ⁵
M1	IVB	Отдаленные метастазы ⁶
Состояние регионарных лимфатических узлов		Отдаленные метастазы
NX	Недостаточно данных для оценки	M0 Отдаленные метастазы отсутствуют
N0	Признаков поражения регионарных лимфатических узлов нет	M1 ⁶ Имеются отдаленные метастазы
N1 ⁷	Метастазы в тазовых лимфатических узлах	
N2 ⁷	Метастазы в параортальных лимфатических узлах (в сочетании или без метастазов в тазовых лимфатических узлах)	

¹ Методы визуализации и гистологическое исследование могут быть использованы на всех этапах в дополнение к клиническим данным о размере опухоли и ее распространении.

² При стадии IA горизонтальное распространение опухоли не учитывается. Глубина инвазии определяется от базальной мембраны, независимо от того, исходит опухоль из поверхностного эпителия или из железистого. Выявление опухолевых эмболов в кровеносных или лимфатических сосудах не меняет стадию, но должно быть отражено в заключении гистологического исследования, поскольку может повлиять на тактику лечения.

³ При вовлечении параметрия стадия III диагностируется тогда, когда инфильтрат в параметрии имеет узловую форму и доходит до стенки таза. В остальных случаях диагностируется стадия IIb. При гинекологическом исследовании судить о природе инфильтрата (воспалительный или опухолевый) невозможно.

⁴ Добавление обозначений индексов r (методы визуализации) и p (гистологическое исследование) необходимо для уточнения метода, на основании которого установлена стадия IIIc. Например, если метастатическое поражение тазовых лимфатических узлов выявлено методами визуализации, стадия будет IIIc1r, при гистологическом подтверждении поражения тазовых лимфатических узлов — IIIc1p. При этом метод визуализации или методика гистологического исследования должны быть описаны в заключении. При затруднениях в точном определении стадии следует устанавливать более раннюю.

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

⁶ Включая метастазы в паховых лимфатических узлах, а также на брюшине, за исключением серозных оболочек органов малого таза. Исключены метастазы во влагалище, серозных оболочках органов малого таза и придатках.

⁷ Суффикс "mi" добавляется при размере метастазов в лимфатических узлах > 0,2 мм, но ≤ 2 мм; суффикс "ta" добавляется при размере метастазов в лимфатических узлах > 2 мм; суффикс "sn" добавляется, если метастаз выявлен при биопсии сигнальных лимфатических узлов (БСЛУ).

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

У 70–80% больных инвазивным РШМ диагностируется плоскоклеточный рак, у 10–20% — аденокарцинома и у 10% — низкодифференцированный рак. Другие гистологические типы злокачественных опухолей шейки матки составляют не более 1%. Морфологическая классификация злокачественных опухолей шейки матки представлена в табл. 2.

Таблица 2. Морфологическая классификация злокачественных опухолей шейки матки (ВОЗ, 2020 г.)

ОПУХОЛИ ИЗ ПЛОСКОГО ЭПИТЕЛИЯ

- 8077/0-плоскоклеточные интраэпителиальные поражения (поражение плоского эпителия (SIL)):
 - 8077/0-поражение плоского эпителия легкой степени (LSIL)
 - 8077/2-поражение плоского эпителия тяжелой степени (HSIL)
- 8085/3-плоскоклеточный рак ВПЧ-ассоциированный
- 8086/3-плоскоклеточный рак ВПЧ-не ассоциированный
- 80870/3-плоскоклеточный рак неспецифического типа

ОПУХОЛИ ИЗ ЖЕЛЕЗИСТОГО ЭПИТЕЛИЯ

- 8140/2-аденокарцинома *in situ*
- 8483/2-аденокарцинома *in situ* ВПЧ-ассоциированная
- 8484/2-аденокарцинома *in situ* ВПЧ -не ассоциированная
- 8140/3-аденокарцинома неспецифического типа
- 8483/3-аденокарцинома ВПЧ-ассоциированная
- 8482/3-аденокарцинома ВПЧ-не ассоциированная желудочного типа
- 8310/3-аденокарцинома ВПЧ-не ассоциированная светлоклеточного типа
- 9110/3-аденокарцинома ВПЧ-не ассоциированная мезонефроидного типа
- 8484/3-аденокарцинома ВПЧ-не ассоциированная неспецифического типа
- 8380/3-эндометриоидная аденокарцинома неспецифического типа
- 8980/3-карциносаркома неспецифического типа
- 8560/3-железистоплоскоклеточная карцинома
- 8430/3-мукоэпидермоидная карцинома
- 8098/3-аденоидно-базальная карцинома
- 8020/3-карцинома недифференцированная неспецифического типа

СМЕШАННЫЕ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ И МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ

- 8933/3-аденосаркома

ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ

- 9064/3-герминогенные опухоли неспецифического типа

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ

- 8240/3-нейроэндокринные карциномы
 - 8041/3-мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома
 - 8013/3-крупноклеточная нейроэндокринная карцинома
- 8045/3-смешанная мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома
- 8013/3-смешанная крупноклеточная нейроэндокринная карцинома

2. ДИАГНОСТИКА

Объем обследований для установки диагноза:

- физикальное обследование включает гинекологический осмотр и ректовагинальное исследование;
- кольпоскопия, биопсия всех подозрительных участков шейки матки, при необходимости — конизация шейки матки;
- клинический анализ крови, биохимический анализ крови (показатели функции печени и почек), коагулограмма, общий анализ мочи, электрокардиограмма (ЭКГ);

- компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки;
- магнитно-резонансная томография (МРТ) таза с в/в контрастированием;
- КТ/МРТ брюшной полости с в/в контрастированием.

По показаниям выполняются:

- цистоскопия;
- ректороманоскопия;
- экскреторная урография, ренография;
- ультразвуковое исследование (УЗИ) шейно-надключичных лимфоузлов (при наличии метастазов в забрюшинных лимфоузлах);
- УЗИ паховых лимфоузлов (при подозрении на метастатическое поражение);
- определение уровня SCC (антиген плоскоклеточной карциномы, Squamous Cell Carcinoma associated Antigen) в сыворотке (при плоскоклеточном раке);
- позитронно-эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ-КТ) (наиболее информативна для выявления поражения лимфатических узлов и отдаленных метастазов);
- сцинтиграфия костей скелета (при подозрении на метастатическое поражение костей).

При многоцикловом лечении необходимые показатели для мониторинга определяются перед каждым курсом химиотерапии (ХТ) и сроки их выполнения описаны в разделе по общим принципам проведения противоопухолевой терапии (часть 1.1, стр. 38–53, подраздел 2.6).

- определение PD-L1 (лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1, Programmed death-ligand 1) и MSI (микросателлитная нестабильность, Microsatellite instability) в опухолевом материале (при прогрессировании заболевания после радикального первичного лечения или при наличии первичного диссеминированного процесса перед началом терапии);
- в опухолевом материале (при прогрессировании как минимум на одной линии лечения) определяют статус HER2/neu (рецептор эпидермального фактора роста 2 типа, human epidermal growth factor receptor-2) методом ИГХ (иммуногистохимия), при 2+ — FISH (флуоресцентная гибридизация *in situ*, fluorescence *in situ* hybridization); положительной реакцией считается интенсивное непрерывное (полное) или базолатеральное/латеральное мембранное окрашивание более чем 10 % опухолевых клеток.

Гистологическое исследование хирургически удаленного опухолевого препарата должно отражать следующие параметры:

- 1) гистологический тип опухоли;
- 2) степень дифференцировки опухоли;
- 3) размеры опухоли (три размера);
- 4) глубину инвазии опухоли;

- 5) толщину шейки матки в месте наибольшей инвазии опухоли;
- 6) наличие/отсутствие опухолевых эмболов в кровеносных и лимфатических сосудах;
- 7) опухоль в крае резекции влагалища, параметриев, по границам резекции шейки матки (при выполнении конизации/ампутации или трахелэктомии); при близком крае резекции указывается расстояние от края резекции до опухоли;
- 8) переход опухоли на влагалище;
- 9) опухолевое поражение параметрия справа, слева;
- 10) общее число удаленных и поражённых лимфоузлов параметрия справа, слева; размер метастазов в мм (изолированные опухолевые клетки, микрометастазы, макрометастазы);
- 11) общее число удаленных и поражённых тазовых лимфоузлов справа, слева; размер метастазов в мм (изолированные опухолевые клетки, микрометастазы, макрометастазы);
- 12) общее число удаленных и поражённых поясничных лимфоузлов; размер метастазов в мм (изолированные опухолевые клетки, микрометастазы, макрометастазы);
- 13) переход опухоли на тело матки;
- 14) метастатическое поражение яичников;
- 15) прорастание опухоли в стенку мочевого пузыря, прямой кишки (при выполнении экзентерации или резекции смежных органов);
- 16) степень лечебного патоморфоза первичной опухоли и метастазов в лимфоузлах в случае предоперационной терапии со ссылкой на классификацию, по которой оценивается степень лечебного патоморфоза.

3. ЛЕЧЕНИЕ

Рекомендуемые алгоритмы лечения РШМ в зависимости от стадии представлены на рис. 1–8.

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

Таблица 3. Классификация типов хирургических вмешательств при РШМ

Классификация Piver M. S, Rutledge F. (1974 г.)	
I тип	Экстрафасциальная экстирпация матки
II тип	Модифицированная расширенная экстирпация матки подразумевает удаление медиальной трети кардинальных, пузырно-маточных и крестцово-маточных связей, верхней трети влагалища и тазовую лимфаденэктомию. Мочеточники туннелируются, но не мобилизуются по нижнелатеральной полуокружности. Маточные сосуды пересекаются на уровне мочеточника

III тип	Расширенная экстирпация матки по Мейгсу подразумевает полное удаление кардинальных и крестцово-маточных связок от стенок таза, пузырно-маточной связки — от стенки мочевого пузыря, верхней трети влагалища и тазовую лимфаденэктомию. Мочеточники мобилизуются полностью до места впадения в мочевой пузырь. Маточные сосуды пересекаются у места отхождения от внутренних подвздошных сосудов		
IV тип	Расширенная экстирпация матки включает пересечение верхней пузырной артерии, удаление периуретеральной клетчатки и до 3/4 влагалища		
V тип	Комбинированная расширенная экстирпация матки подразумевает удаление дистальных отделов мочеточников и резекцию мочевого пузыря		
Классификация Querleu D., Morrow C.P. (2017 г.)			
Тип	Латеральный параметрий	Передний параметрий	Задний параметрий
A	Середина расстояния между шейкой матки и мочеточником (мочеточник не мобилизуется)	Минимально	Минимально
B1	На уровне мочеточника (мочеточник мобилизуется от латерального параметрия)	Частичное удаление	Частичное удаление
B2	B1 + парацервикальные лимфоузлы	B1	B1
C1	Верхняя часть до стенки таза (латерально) и до уровня глубокой маточной вены (вертикально)	Верхняя часть (над мочеточником) на уровне мочевого пузыря	Верхняя часть до уровня прямой кишки (гипогастральные нервы сохраняются)
C2	Полностью до стенки таза	Полностью до мочевого пузыря	Полностью до крестца
D1	Удаление внутренних подвздошных сосудов и клетчатки за ними	C2	C2
D2	Резекция примыкающих фасциальных и мышечных структур стенки таза	C2	C2

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

3.1. IA1стадия (инвазия ≤ 3 мм; горизонтальное распространение не учитывается)

Адекватным объемом хирургического вмешательства при РШМ IA1 стадии в отсутствие эмболов в лимфатических щелях является конизация шейки матки с выскабливанием оставшейся части цервикального канала и, по показаниям, полости матки. При отсутствии опухоли в крае резекции и соскобе из оставшейся части цервикального канала выполнение экстирпации матки нецелесообразно, поскольку не улучшает результаты лечения.

При обнаружении в краях резекции шейки матки или в соскобе из оставшейся части цервикального канала цервикальной интраэпителиальной дисплазии 3 степени (CIN III, cervical intraepithelial neoplasia) или клеток рака необходимо провести

повторную конизацию. При невозможности реконизации проводится лечение как при IB1 стадии.

При наличии лимфоваскулярной инвазии и отсутствии необходимости сохранения детородной функции показана экстирпация матки (операция I типа) и тазовая лимфодиссекция (возможна БСЛУ). У молодых пациенток (до 45 лет) при удалении матки возможно сохранить функцию яичников, выполнив их транспозицию.

При наличии лимфоваскулярной инвазии и необходимости сохранения детородной функции показана конизация шейки матки с выскабливанием оставшейся части цервикального канала или трахелэктомия (операция I типа) и тазовая лимфодиссекция (возможна БСЛУ).

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

Основным хирургическим доступом является лапаротомный. Если пациентка настаивает на лапароскопическом доступе, она должна быть предупреждена о рисках ухудшения отдаленных онкологических результатов лечения при выполнении расширенной экстирпации матки лапароскопическим доступом.

Показано выполнение экстирпации матки (операции I типа) и тазовой лимфодиссекции (возможна БСЛУ). У молодых пациенток (до 45 лет) возможно сохранить функцию яичников, выполнив их транспозицию.

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

У молодых больных, желающих сохранить фертильность, возможно выполнение ультраконсервативного лечения в объеме ампутации шейки матки, выскабливания оставшейся части цервикального канала (отсутствие опухоли в крае резекции и соскобе из оставшейся части цервикального канала) и тазовой лимфодиссекции (возможна БСЛУ).

При противопоказаниях к хирургическому лечению или по желанию больной может проводиться лучевая терапия (ЛТ).

3.3. IB и IIA стадии

В зависимости от распространенности опухолевого процесса и размера первичной опухоли при IB и IIA стадиях РШМ возможно хирургическое лечение, ЛТ или химиолучевое лечение. При планировании лечения больных с IB и IIA стадиями РШМ следует избегать комбинации хирургического лечения и ЛТ из-за увеличения частоты осложнений.

Стандартным хирургическим доступом при IB и IIA стадиях РШМ является лапаротомный.

При IB (IB1–IB3) и IIA (IIA1–IIA2) стадиях РШМ при наличии метастазов в тазовых лимфатических узлах рекомендовано выполнение парааортальной лимфодиссекции. При выполнении парааортальной лимфодиссекции показано удаление узлов как минимум

до уровня нижней брыжеечной артерии. По показаниям (данные ревизии или лучевых методов диагностики) возможно выполнение поясничной лимфодиссекции до уровня почечных сосудов. При этом удаление матки с первичной опухолью не обязательно (прерванная гистерэктомия) ввиду необходимости проведения послеоперационной химио-лучевой терапии (ХЛТ).

По данным проспективных исследований при наличии метастазов в тазовых лимфатических узлах с одной стороны и отсутствии метастатического поражения поясничных лимфатических узлов возможно выполнение расширенной параметрэктомии (тип D1) на стороне поражения. Выполнение данного вмешательства возможно только группой квалифицированных специалистов, имеющих соответствующий опыт. При выполнении расширенной параметрэктомии адъювантная ЛТ не показана. Возможно проведение адъювантной ХТ (табл. 5).

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

При IB1 стадии РШМ рекомендована модифицированная расширенная экстирпация матки (операция типа II/V или C1). Основным хирургическим доступом является лапаротомный. У молодых пациенток (до 45 лет) при удалении матки возможно сохранить функцию яичников, выполнив их транспозицию.

Больным РШМ IB1 стадии (опухоль ≤ 2 см) при глубине инвазии менее 1 см без метастазов в тазовых лимфатических узлах возможно выполнение ультраконсервативного лечения в объеме операции типа I и тазовой лимфодиссекции.

При необходимости сохранить детородную функцию у больных РШМ IB1 стадии возможно выполнить расширенную трахелэктомию (тип II/V или C1). При размере опухоли ≤ 2 см, глубине инвазии менее 1 см возможно выполнение ультраконсервативного лечения в объеме трахелэктомии (операция I типа) и тазовой лимфодиссекции. Органо-сохраняющее лечение не выполняется при нейроэндокринном РШМ и аденокарциноме желудочного типа.

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

При невозможности хирургического лечения по медицинским показаниям или в связи с отказом пациентки рекомендуется ЛТ или ХЛТ по радикальной программе. Адъювантная гистерэктомия после ЛТ или ХЛТ по радикальной программе не рекомендуется.

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

Результаты хирургического лечения и ХЛТ сопоставимы по эффективности.

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

При необходимости сохранить детородную функцию у больных РШМ IB2 стадии рекомендуется выполнять расширенную трахелэктомию (операция типа III/C2). Органо-сохраняющее лечение не выполняется при нейроэндокринном РШМ и аденокарциноме желудочного типа.

При невозможности хирургического лечения по медицинским показаниям или в связи с отказом пациентки рекомендуется ЛТ или ХЛТ по радикальной программе. Адъювантная гистерэктомия после ЛТ или ХЛТ по радикальной программе не рекомендуется.

Адъювантное лечение проводится в зависимости от наличия факторов риска прогрессирования (табл. 4).

Таблица 4. Факторы риска прогрессирования при РШМ

Высокий риск	Промежуточный риск	Низкий риск
Присутствует хотя бы 1 из 3 факторов	Присутствуют хотя бы 2 из 3 факторов	Отсутствуют факторы либо присутствует только 1 из 3 факторов
Инвазия опухоли в параметрий	Лимфоваскулярная инвазия	Лимфоваскулярная инвазия
Метастазы в регионарных лимфоузлах	Инвазия опухоли более чем на 1/3 толщины миометрия шейки матки	Инвазия опухоли более чем на 1/3 толщины миометрия шейки матки
Опухоль в крае резекции влагалища	Размер первичной опухоли ≥ 4 см	Размер первичной опухоли ≥ 4 см

Группа высокого риска прогрессирования: показана адъювантная ХЛТ (дистанционная ЛТ + еженедельное введение цисплатина 40 мг/м² на протяжении ЛТ). При наличии опухоли в краях резекции влагалища показана адъювантная ХЛТ (ЛТ + еженедельное введение цисплатина 40 мг/м² и брахитерапия (БТ)). При метастазах в поясничных лимфоузлах проводится облучение расширенным полем. При выполнении расширенной экстирпации матки (операции типа III/C2) в случае обнаружения метастазов в тазовых лимфатических узлах и/или поражения параметриев в качестве адъювантного лечения возможно проведение адъювантной ХТ (табл. 5).

Группа промежуточного риска прогрессирования: в случае расширенной экстирпации матки (операции типа II/V или C1) показана адъювантная дистанционная ЛТ. После расширенной экстирпации матки (операция типа III/C2) по факторам промежуточного риска адъювантная дистанционная ЛТ не показана (только если выполнен адекватный объем хирургического вмешательства командой квалифицированных специалистов, имеющих соответствующий опыт).

Группа низкого риска прогрессирования: в случае расширенной экстирпации матки (операция типа II/V или C1) адъювантное лечение не показано.

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

При планировании лечения больных с IB3 и IIA2 стадиями (опухоль > 4 см) следует избегать комбинации хирургического лечения и ЛТ. Возможны несколько вариантов лечения.

- Стандартом лечения больных IB3 и IIA2 стадий РШМ является ХЛТ по радикальной программе: ЛТ + еженедельное введение цисплатина в дозе 40 мг/м² (5–6 введений) на протяжении ЛТ и БТ. Проведение адъювантной гистерэктомии после ХЛТ не рекомендовано.
- Вторым возможным вариантом лечения больных IB3 и IIA2 стадий РШМ является неоадъювантная ХТ (табл. 5) с последующей расширенной экстирпацией матки (операция тип III/C2).
- Третьим возможным вариантом лечения больных IB3 и IIA2 стадий РШМ является расширенная экстирпация матки (операция тип III/C2). Следует помнить, что выполнение хирургического вмешательства на первом этапе у больных с опухолями более 4 см сопровождается необходимостью адъювантной ЛТ или ХЛТ. Хирургическое лечение больных IB3 и IIA2 стадий РШМ проводится по тем же принципам, что и при IB2 и IIA1 стадиях РШМ.
- Четвертым возможным вариантом лечения является проведение неоадъювантной химиотерапии (НАХТ) (табл. 5) с последующим быстрым (через 1–2 недели после окончания ХТ) началом ХЛТ.
- У больных РШМ IB3 и IIA2 стадий стандартным хирургическим доступом является лапаротомия.
- У молодых пациенток (до 45 лет) возможно сохранить функцию яичников, выполнив их транспозицию.
- При наличии метастазов в тазовых лимфатических узлах обязательно выполняется поясничная лимфодиссекция. При этом удаление матки с первичной опухолью не обязательно (прерванная гистерэктомия) ввиду необходимости послеоперационной ХЛТ. Однако следует помнить, что при размере первичной опухоли более 4 см выше риск ее неизлеченности при проведении ХЛТ по сравнению с опухолями менее 4 см.
- Больным с метастазами в поясничных лимфатических узлах адъювантная ЛТ проводится расширенным полем.
- При наличии метастазов в тазовых лимфатических узлах с одной стороны и отсутствии метастатического поражения поясничных лимфатических узлов возможно выполнение расширенной параметрэктомии (операция типа D1) на стороне поражения только группой квалифицированных специалистов, имеющих соответствующий опыт. После выполнения расширенной параметрэктомии (тип D1) адъювантная ЛТ не показана. Возможно проведение адъювантной ХТ (табл. 5).

- Адъювантное лечение проводится по тем же принципам, что и при IB2 и IIA1 стадиях РШМ (см. раздел 3.3.2).
- После выполнения расширенной экстирпации матки (операция типа III/C2) в случае выявления метастазов в тазовых лимфатических узлах и/или поражения параметриев по данным планового гистологического исследования в качестве адъювантного лечения возможно проведение адъювантной ХТ (табл. 5).

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

3.4. IIB–IVA стадии

Рекомендованным стандартом является проведение ХЛТ по радикальной программе (сочетанная ЛТ + еженедельное введение цисплатина 40 мг/м² на протяжении дистанционной ЛТ). При III–IVA стадии возможно добавление пембролизумаба к цисплатину на протяжении дистанционной ЛТ и далее в поддерживающем режиме (табл. 5). ЛТ по радикальной программе должна проводиться не более 7–8 недель. Увеличение продолжительности ЛТ терапии снижает выживаемость больных.

Больным с IIB–IVA стадиями РШМ возможно проведение НАХТ (табл. 5) с последующим началом самостоятельной ХЛТ в соответствии с принципами проведения данного вида лечения. ХЛТ терапия должна быть начата в минимально возможные сроки после завершения этапа ХТ (оптимально — до 7 дней). Проведение адъювантной ХТ — после ХЛТ — не рекомендовано.

Ряд авторов при РШМ IIB стадии допускают возможность хирургического вмешательства в объеме расширенной экстирпации матки (операция типа III/D1) на первом этапе или после неоадъювантной ХТ (2–3 курса). Это позволяет избежать адъювантную ЛТ у пациенток без факторов высокого риска прогрессирования (см. раздел 3.3.2).

При метастатическом поражении тазовых и/или поясничных лимфатических узлов возможно выполнение лимфаденэктомии с последующей ХЛТ по радикальной программе. При поражении поясничных лимфатических узлов облучение проводится расширенным полем.

У части больных без перехода опухоли на стенку таза альтернативой ХЛТ может служить экзентерация малого таза (особенно при наличии свищей). Выполнение этого вмешательства возможно первичным больным IVA стадии РШМ.

3.5. IVB стадия

Рекомендуется системная ХТ (см. раздел 3.7). Вопрос о облучении отдельных метастатических очагов или малого таза (при ответе на ХТ) рассматривается индивидуально.

3.6. Прогрессирование РШМ

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

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

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

- ХЛТ;
- экзентерация малого таза.

3.7. Лекарственная терапия РШМ

3.7.1. Химиотерапия

Наибольшей эффективностью в I линии лечения обладает комбинация с использованием препаратов платины, паклитаксела и бевацизумаба.

При экспрессии PD-L1 (CPS (combined positive score) ≥ 1) или MSI-high (MSI-H)/deficient MMR (dMMR) в опухоли к ХТ в сочетании с бевацизумабом или без него рекомендовано добавить пембролизумаб.

Рекомендуется проведение 6 циклов ХТ в адъювантном режиме и в I линии. Пембролизумаб и/или бевацизумаб возможно проводить до 35 циклов или до прогрессирования, если оно наступит ранее. С неоадъювантной целью рекомендуется проводить 2–3 курса ХТ в 3-х недельном режиме или 6–9 еженедельных введений ХТ.

Рекомендуемые режимы лекарственной РШМ терапии представлены в табл. 5.

Таблица 5. Рекомендуемые режимы химиотерапии рака шейки матки

Химиолучевая терапия
<ul style="list-style-type: none"> • Цисплатин 40 мг/м² в/в еженедельно на фоне дистанционной ЛТ, 5–6 введений • Цисплатин 40 мг/м² в/в еженедельно на фоне дистанционной ЛТ, 5–6 введений + пембролизумаб 200 мг в/в в 1-й день, каждые 3 нед., на фоне дистанционной ЛТ, далее пембролизумаб 400 мг в/в в 1-й день, каждые 6 недель, 15 циклов (одновременное начало ХТ, иммунотерапии и ЛТ) (I-D)
Неоадъювантная / адъювантная химиотерапия
<ul style="list-style-type: none"> • Паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день + цисплатин 75 мг/м² в/в в 1-й день, каждые 3 нед. • Паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день + карбоплатин AUC5–6 в/в в 1-й день, каждые 3 нед.

<ul style="list-style-type: none">Паклитаксел 80 мг/м² в/в еженедельно + карбоплатин AUC2 в/в еженедельно, 6–9 введений для пациенток, получающих индукционную ХТ перед проведением самостоятельной ХЛТ
Химиотерапия I линии
<ul style="list-style-type: none">Паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день + цисплатин 50–75 мг/м² в/в в 1-й день + бевацизумаб¹ 7,5 или 15 мг/кг в/в в 1-й день + пембролизумаб-200 мг в/в в 1-й день, каждые 3 нед. (при экспрессии PD-L1 CPS ≥ 1) (I-A)Паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день + цисплатин 50–75 мг/м² в/в в 1-й день + пембролизумаб 200 мг в/в в 1-й день, каждые 3 нед. (при экспрессии PD-L1 CPS ≥ 1) (I-A)Паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день + карбоплатин AUC5–6 в/в в 1-й день + бевацизумаб¹ 7,5 или 15 мг/кг в/в в 1-й день + пембролизумаб-200 мг в/в в 1-й день, каждые 3 нед. (при экспрессии PD-L1 CPS ≥ 1) (I-A)Паклитаксел 175 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, каждые 3 нед. (при экспрессии PD-L1 CPS ≥ 1) (I-A)Паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день + цисплатин 50–75 мг/м² в/в в 1-й день + бевацизумаб¹ 7,5 или 15 мг/кг в/в в 1-й день, каждые 3 нед.Паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день + карбоплатин AUC5–6 в/в в 1-й день + бевацизумаб¹ 7,5 или 15 мг/кг в/в в 1-й день, каждые 3 нед.Паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день + топотекан 0,75 мг/м² в/в в 1–3-й дни + бевацизумаб¹ 7,5 или 15 мг/кг в/в в 1-й день, каждые 3 нед.Паклитаксел² 175 мг/м² в/в в 1-й день + цисплатин² 50–75 мг/м² в/в в 1-й день, каждые 3 нед.Паклитаксел 60 мг/м² в/в в 1, 8, 15-й дни + карбоплатин AUC2 в/в в 1, 8, 15 дни, каждые 3 недели (для пациенток в ослабленном состоянии и пациенток пожилого возраста)Паклитаксел² 175 мг/м² в/в в 1-й день + карбоплатин² AUC5–6 в/в в 1-й день, каждые 3 нед.Цисплатин 50 мг/м² в/в в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни, каждые 3 нед.Паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день + топотекан 0,75 мг/м² в/в в 1–3-й дни, каждые 3 нед.Этопозид 100 мг/м² в/в в 1–3-й дни + цисплатин 50–75 мг/м² в/в в 1-й день, каждые 3 нед. (режим предпочтителен для мелкоклеточного РШМ)
Химиотерапия II линии ³
<ul style="list-style-type: none">Пембролизумаб 200 мг в/в в 1-й день каждые 3 нед. или 400 мг в/в в 1-й день каждые 42 дня (при экспрессии PD-L1 CPS ≥ 1 или MSI-H/dMMR в опухоли) (I-A)Трастузумаб деруктекан 5,4 мг/кг в/в в 1-й день каждые 3 нед. (при HER2-положительном статусе) (III-A)Иринотекан 125 мг/м² в/в в 1, 8, 15-й дни, каждые 4 нед.Гемцитабин 800–1000 мг/м² в/в в 1, 8, 15-й дни, каждые 3 нед.Доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день, каждые 3 нед.Капецитабин 2500 мг/м² внутрь в 1–14-й дни, каждые 3 нед.Бевацизумаб 7,5–15 мг/кг в/в в 1-й день, каждые 3 нед.Топотекан 1,5 мг/м² в/в в 1–5-й дни, каждые 3–4 нед.

- Ифосфамид 1200–1500 мг/м² в/в в 1–5-й дни (+ месна 1200–1500 мг/м² в/в в 1–5-й дни)², каждые 3 нед.
- Винорелбин 30 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни, каждые 3 нед.
- Паклитаксел² 175 мг/м² в/в в 1-й день + карбоплатин² AUC5 в/в в 1-й день или цисплатин 50–75 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед. (при рецидиве в сроки > 6 мес. от окончания предшествующего лечения, включавшего производные платины)

¹ Добавление бевацизумаба к ХТ рекомендуется пациенткам в удовлетворительном общем состоянии, с низким риском желудочно-кишечной и мочеполовой токсичности (см. соответствующий раздел).

² При наличии в анамнезе облучения малого таза начальные дозы паклитаксела, цисплатина и карбоплатина могут быть редуцированы на 20%; при удовлетворительной переносимости возможна эскалация доз до стандартных.

³ При поздних рецидивах (> 6 мес. от окончания первичного лечения) возможно повторение ХТ I линии.

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

3.7.1.1. Принципы применения бевацизумаба при РШМ

- Применение бевацизумаба в составе I линии ХТ метастатического/распространенного РШМ статистически значимо увеличивает общую выживаемость пациенток.
- Применение бевацизумаба может быть ассоциировано с повышением риска развития тяжелых, в т. ч. потенциально инвалидизирующих нежелательных явлений, связанных с развитием кровотечений, формированием свищей и фистул.
- К факторам риска формирования свищей на фоне применения бевацизумаба относят ранее проведенную лучевую (химиолучевую) терапию, наличие рецидивной опухоли в малом тазу, наличие данных за опухолевую инвазию мочевого пузыря или прямой кишки; последние должны быть подтверждены эндоскопическими методами в случае сомнительной МРТ-картины.
- Перед принятием решения о назначении бевацизумаба целесообразно оценивать риски мочеполовой и гастроинтестинальной токсичности; в случае отсутствия вышеуказанных факторов риск следует оценивать как низкий, в случае наличия — как промежуточный; у пациенток с доказанной опухолевой инвазией мочевого пузыря и/или толстой кишки риск формирования свищей на фоне применения бевацизумаба оценивается как крайне высокий.
- Пациенткам с низким риском формирования свищей показано применение бевацизумаба в составе I линии ХТ; при высоком риске применение бевацизумаба противопоказано; при промежуточном риске назначение бевацизумаба необходимо обсуждать индивидуально с учетом пожеланий пациентки.
- При высоком риске формирования свищей на фоне применения бевацизумаба целесообразно начинать проведение ХТ без включения данного агента, с проведением повторной оценки наличия опухолевой инвазии мочевого пузыря и кишки при достижении объективного ответа после 2–3 курсов лечения.

- Терапию бевацизумабом, в случае назначения этого препарата, следует проводить до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности.
- Оптимальный режим дозирования бевацизумаба при РШМ неизвестен и может составлять 7,5–15 мг/кг массы тела.

3.8. Лучевая терапия РШМ

Проводится конформная ЛТ с оконтуриванием объемов с использованием МРТ и/или ПЭТ-КТ изображений. Топометрия проводится с контролем наполнения мочевого пузыря с целью минимизации движения матки и оттеснения кишечника. Используется применение объема ITV (internal target volume, внутренний целевой объем). Рекомендуемая суммарная доза конформной ЛТ — 45 Гр/25 фракций или 46 Гр/23 фракций IMRT/VMAT (Intensity-Modulated Radiation Therapy, лучевая терапия с модуляцией интенсивности/Volumetric Modulated Arc Therapy, объемно-модулированная лучевая терапия арками).

ХТ основана на применении цисплатина 40 мг/м² (5–6 введений). При противопоказаниях к ХТ проводится самостоятельная ЛТ.

БТ рекомендуется под контролем МРТ визуализации с аппликатором *in situ*. Альтернативный контроль визуализации осуществляется с помощью КТ и УЗИ. Объем мишени для БТ: GTV-T_{res}, CTV-HR, GTV-LR. Используются аппликаторы тандем + кольцо/овоиды или комбинированные внутриволостные/иглы. Дозы при БТ 40–45 Гр EQD2. Суммарно ЛТ + БТ 85–95 Гр EQD2 (D90) — 45 Гр от дистанционной ЛТ на CTV-T_{HR}. CTV-T_{IR} до 60 Гр и GTV-T_{res} до 90 Гр (D98).

Фракционирование HDR за 3–4 фракции с интервалом 6–8 часов.

При больших размерах опухоли БТ должна проводиться в течение 1–2 недель после окончания ЛТ/ХЛТ.

Прерывание курса сочетанной ЛТ не допускается. Продолжительность курса не должна превышать 7–8 недель.

ЛТ может проводиться в послеоперационном периоде (адъювантно) и выполняется через 21–28 дней после операции. Сокращение объема ЛТ малого таза за счет исключения общих подвздошных лимфатических узлов показано при T1b1 стадии РШМ и факторах промежуточного риска прогрессирования.

Оценка эффекта ЛТ/ХЛТ проводится не ранее чем через 3 мес. после окончания лечения, желательно с помощью МРТ.

Оптимальным вариантом проведения радиомодификации на фоне проведения химиолучевой терапии является введение цисплатина в дозе 40 мг/м² еженедельно на период проведения дистанционной ЛТ терапии (5–6 введений цисплатина за весь курс лечения).

Проведение радиомодификации цисплатином доказанно улучшает непосредственные и отдаленные результаты лечения местно-распространенного РШМ при условии проведения не менее 4 введений препарата на фоне облучения.

Введение цисплатина в процессе ХЛТ требует регулярного (перед каждым введением) контроля показателей общего (гемоглобин (Hb), тромбоциты, абсолютное число нейтрофилов (АЧН) и биохимического (концентрация креатинина и электролитов) анализов крови.

Проведение очередного введения цисплатина возможно при АЧН $> 1,0 \times 10^9/\text{л}$ и количестве тромбоцитов $> 75,0 \times 10^9/\text{л}$; снижение концентрации Hb $< 80 \text{ г/л}$ не должно рассматриваться в качестве противопоказания к очередному введению цисплатина, но может потребовать коррекции анемического синдрома (см. соответствующий раздел Клинических рекомендаций RUSSCO, часть 2, стр. 23–32).

Нефротоксические эффекты цисплатина могут быть дозозимитирующими, вызывать необходимость редукции дозы, отсрочки и отмены очередных введений данного препарата, вследствие чего необходим регулярный контроль концентрации креатинина в плазме крови в течение всего периода применения препарата.

К известным модифицируемым факторам риска нефротоксичности цисплатина относятся электролитные нарушения, дегидратация, развитие тошноты и рвоты в процессе лечения.

Пациентам следует рекомендовать соблюдение усиленного питьевого режима на период всего проведения ХЛТ (не менее 2000 мл жидкости в сутки), контроль диуреза в дни введения цисплатина, ежедневный контроль массы тела.

Дополнительное введение сульфата магния в качестве нефропротектора непосредственно перед введением цисплатина позволяет снизить риск развития нефротоксичности в процессе лечения.

Следует учитывать, что цисплатин относится к высокоэметогенным препаратам, что требует проведения трехкомпонентной профилактики тошноты и рвоты на фоне лечения (см. раздел по лечению и профилактике тошноты и рвоты, часть 2, стр. 33–49).

При противопоказаниях к применению цисплатина альтернативно в целях радио-модификации возможно использование карбоплатина, однако в этом случае следует принимать во внимание большие риски развития гематологической токсичности.

4. РАК ШЕЙКИ МАТКИ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Пациенткам, не желающим сохранять беременность, выполняют прерывание беременности и проводят лечение в соответствии со стандартами лечения дисплазий и РШМ. При выявлении РШМ на фоне беременности следует помнить, что прерывание беременности не влияет на прогноз заболевания, тогда как отсрочка в лечении может негативно отразиться на исходе заболевания.

При выявлении РШМ во время желанной беременности необходимо направлять пациенток в специализированные центры с возможностью ведения и лечения данной категории больных мультидисциплинарной командой онкологов, акушеров-гинекологов, неонатологов и возможностью интенсивной помощи недоношенным новорожденным. При диагностике РШМ во время беременности рекомендовано клиническое обследование,

гистологическая верификация диагноза, выполнение УЗИ и/или МРТ (без использования контраста). Рентгенологические исследования и КТ во время беременности возможны только при экранировании матки. При подозрении на метастатическое поражение лимфатических узлов по данным объективных методов обследования необходима морфологическая верификация их метастатического поражения. Тактика лечения определяется в зависимости от стадии заболевания и срока беременности.

4.1. Внутриэпителиальное поражение плоского эпителия высокой степени (HSIL — high grade squamous intraepithelial lesions) на фоне беременности

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

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

Метод родоразрешения: через естественные родовые пути.

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

4.2. Микроинвазивный рак шейки матки на фоне беременности

Единственным показанием к конизации (широкой петлевой эксцизии) шейки матки во время беременности является микроинвазивный РШМ по данным биопсии. Конизация (широкая петлевая эксцизия) шейки матки позволяет разграничить больных микроинвазивным раком, которых можно наблюдать, и больных, которым показано дальнейшее лечение. Конизация оправдана до 22 недель беременности.

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

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

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

4.3. Инвазивный рак шейки матки на фоне беременности

При установлении диагноза РШМ IB1 стадии в I триместре беременности лечение, как правило, начинают сразу по радикальной программе без сохранения беременности. Однако, если женщина настаивает на сохранении беременности, возможно пролонгировать ее. Для оценки состояния статуса лимфоузлов следует проводить МРТ без контрастирования, при необходимости возможно выполнять тазовую лимфодиссекцию во II триместре до 22 недели беременности.

4.3.1. При РШМ IB1 стадии без метастазов в регионарных лимфатических узлах возможно отложить лечение до момента родоразрешения. Радикальное хирургическое лечение (в соответствии с критериями хирургического лечения для РШМ соответствующих стадий, см. выше) выполняют одновременно с операцией кесарева сечения. В случае отсутствия возможности выполнения одномоментной операции радикальное хирургическое лечение выполняют в ближайшие сроки после операции кесарева сечения. Рекомендуемый алгоритм лечения рака шейки матки IA2, IB1 N0 стадий на фоне беременности представлен на рис. 9.

4.3.2. При РШМ IB2 стадии без метастазов в регионарных лимфатических узлах рекомендовано проведение неоадъювантной ХТ, которую начинают после I триместра беременности (не ранее 14 недели беременности) и заканчивают за 3 недели до планируемой даты родоразрешения. Радикальное хирургическое лечение (в соответствии с критериями хирургического лечения для РШМ соответствующих стадий, см. выше) выполняют одномоментно с операцией кесарева сечения. В случае отсутствия возможности выполнения одномоментной операции радикальное хирургическое лечение выполняют в ближайшие сроки после операции кесарева сечения. Рекомендуемый алгоритм лечения рака шейки матки IB1, IB2, IIA1, N0 стадий на фоне беременности представлен на рис. 10.

4.3.3. При РШМ IB3 стадии единственным возможным способом сохранения беременности является проведение неоадъювантной ХТ с начала II триместра (не ранее 14 недели беременности). Радикальное хирургическое лечение (в соответствии с критериями хирургического лечения для РШМ соответствующих стадий, см. выше) выполняют одномоментно с операцией кесарева сечения. В случае отсутствия возможности выполнения одномоментной операции радикальное хирургическое лечение выполняют в ближайшие сроки после операции кесарева сечения.

4.3.4. При РШМ \geq IIB стадий показана ХЛТ. Если диагноз установлен на сроке беременности, когда плод жизнеспособен (после 22 недели), то выполняется кесарево сечение и через 2–3 недели назначается ХЛТ, в индивидуальных случаях возможно рассмотреть вопрос о неоадъювантной ХТ на фоне пролонгирования беременности. Рекомендуемый алгоритм лечения рака шейки матки \geq IIB стадии на фоне беременности представлен на рис. 11.

В качестве неоадъювантной ХТ рекомендуется применять режимы на основе препаратов платины. Наиболее часто применяется режим цисплатин 50–75 мг/м² или карбо-

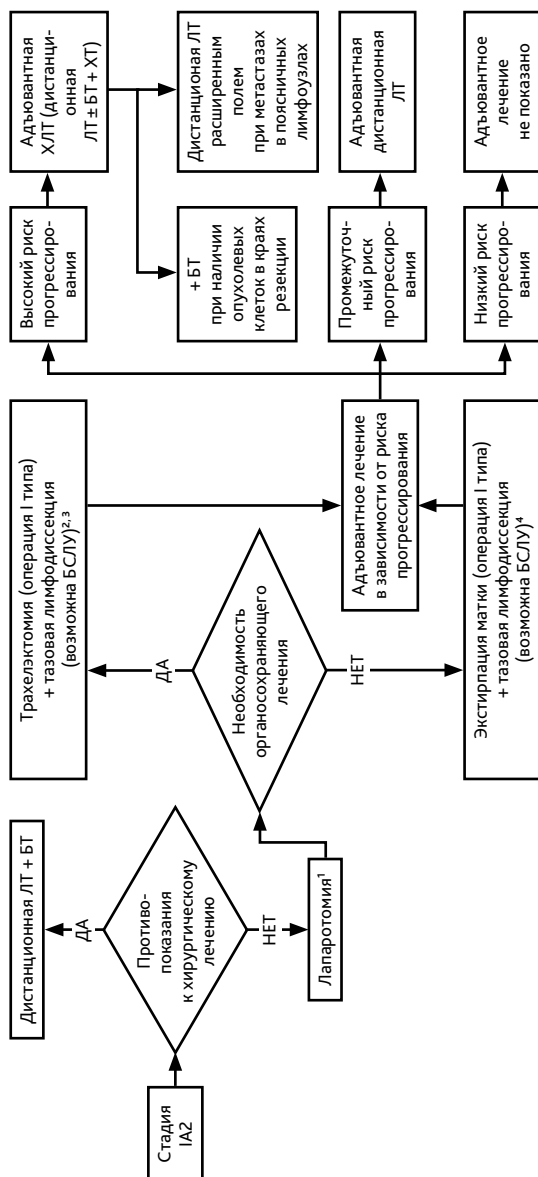
платин AUC5–6 и паклитаксел 175 мг/м² с интервалом 3 недели. ХТ следует закончить за 3 недели до планируемой даты родоразрешения. Родоразрешение выполняется путем кесарева сечения.

5. ПРОФИЛАКТИКА

Стратегия снижения смертности от РШМ включает вторичную профилактику (цитологическое исследование мазков по Папаниколау и/или тестирование ДНК ВПЧ) и первичную профилактику (вакцинация от ВПЧ).

6. ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- Физикальное обследование, в том числе гинекологический осмотр — каждые 3 мес. в течение первых 2 лет, каждые 6 мес. — в течение еще 3-х лет, затем — ежегодно.
- В случае подозрения на рецидив рекомендована биопсия с гистологическим исследованием.
- КТ/МРТ органов малого таза, брюшной полости с в/в контрастированием/УЗИ брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства — каждые 3 мес. в течение первых 2 лет, каждые 6 мес. — в течение еще 3-х лет, затем — ежегодно.
- КТ грудной клетки — ежегодно.
- ПЭТ-КТ — по показаниям.



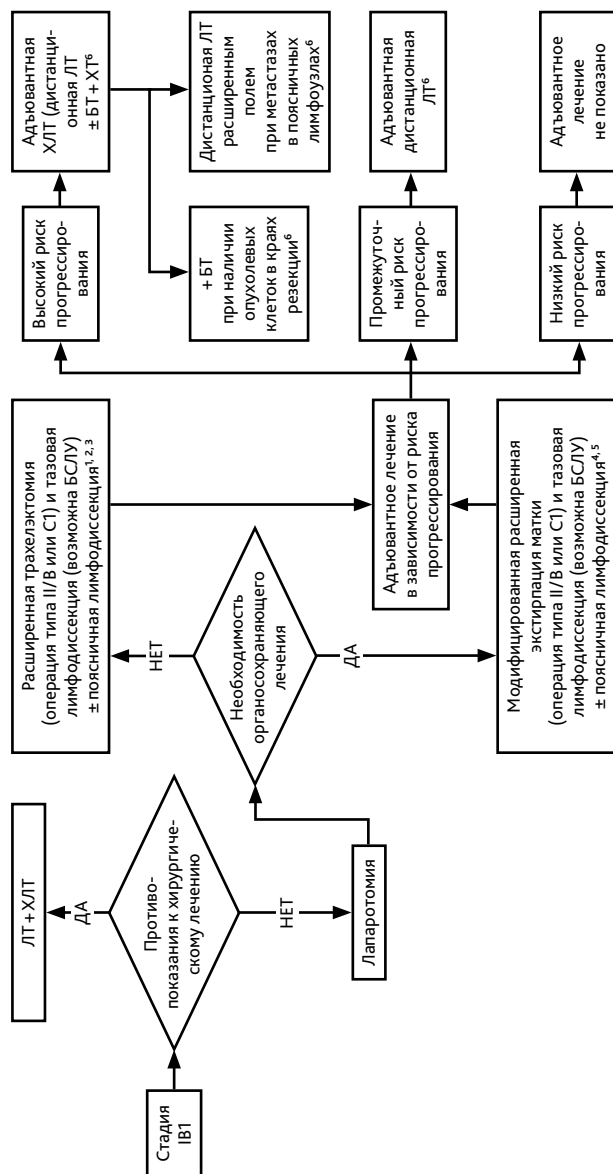
¹ При настоятельном желании пациентки выполнение хирургического вмешательства лапароскопическим доступом должно быть предложено о рисках ухудшения отдаленных онкологических результатов лечения.

² Независимо от наличия или отсутствия лимфогенной инвазии и при отсутствии метастазов в тазовых лимфатических узлах.

³ У молодых больных возможно выполнение ультраконсервативного лечения в объеме ампутации шейки матки, выскабливания оставшейся части цервикального канала (при отсутствии опухолевых клеток в крае резекции и соскобе из оставшейся части цервикального канала).

⁴ У молодых пациенток (до 45 лет) при удалении матки возможно выполнение транспозиции яичников.

Рисунок 2. Рекомендуемый алгоритм лечения рака шейки матки IA2 стадии



¹ Органосохраняющее лечение не выполняется при нейроэндокринном РШМ и аденокарциноме желудка типа.

² У молодых пациенток (до 45 лет) при удалении матки возможно выполнение транспозиции яичников.

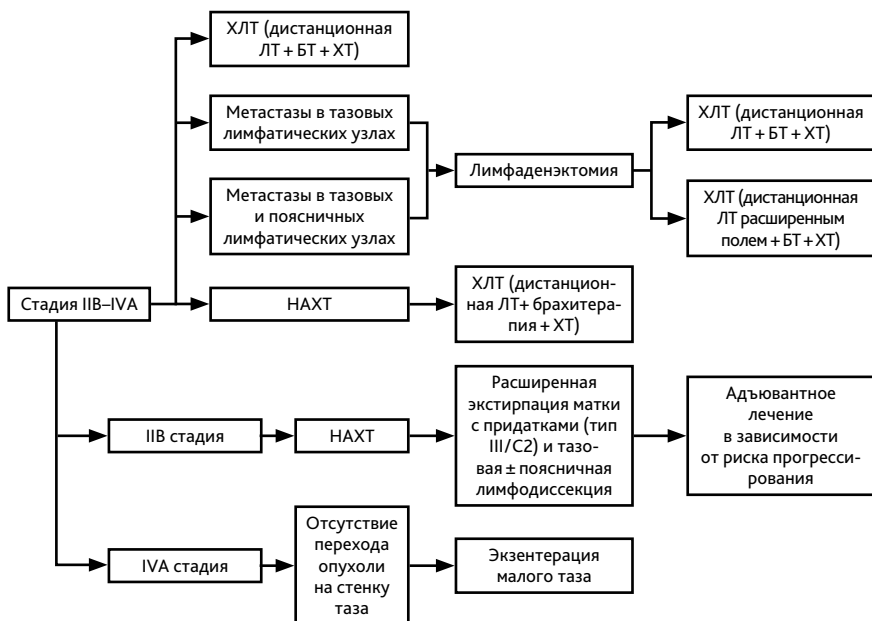
³ При глубине инвазии менее 1 см без метастазов в тазовых лимфатических узлах возможно выполнение лечения в объеме трахелэктомии I типа и тазовой лимфодиссекции.

⁴ При глубине инвазии менее 1 см без метастазов в тазовых лимфатических узлах возможно выполнение ультраконсервативного лечения в объеме операции I типа и тазовой лимфодиссекции.

⁵ У молодых пациенток (до 45 лет) при удалении матки возможно выполнение транспозиции яичников.

⁶ Адъювантная гистерэктомия после ЛПТ/ХЛТ не рекомендуется.

Рисунок 3. Рекомендуемый алгоритм лечения рака шейки матки IB1 стадии



При планировании лечения следует избегать комбинации хирургического лечения и ЛТ.

Рисунок 6. Рекомендуемый алгоритм лечения рака шейки матки IIB–IVA стадии

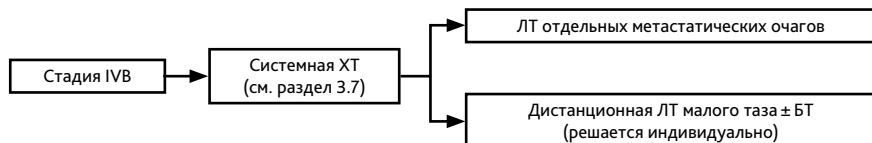


Рисунок 7. Рекомендуемый алгоритм лечения рака шейки матки IVB стадии

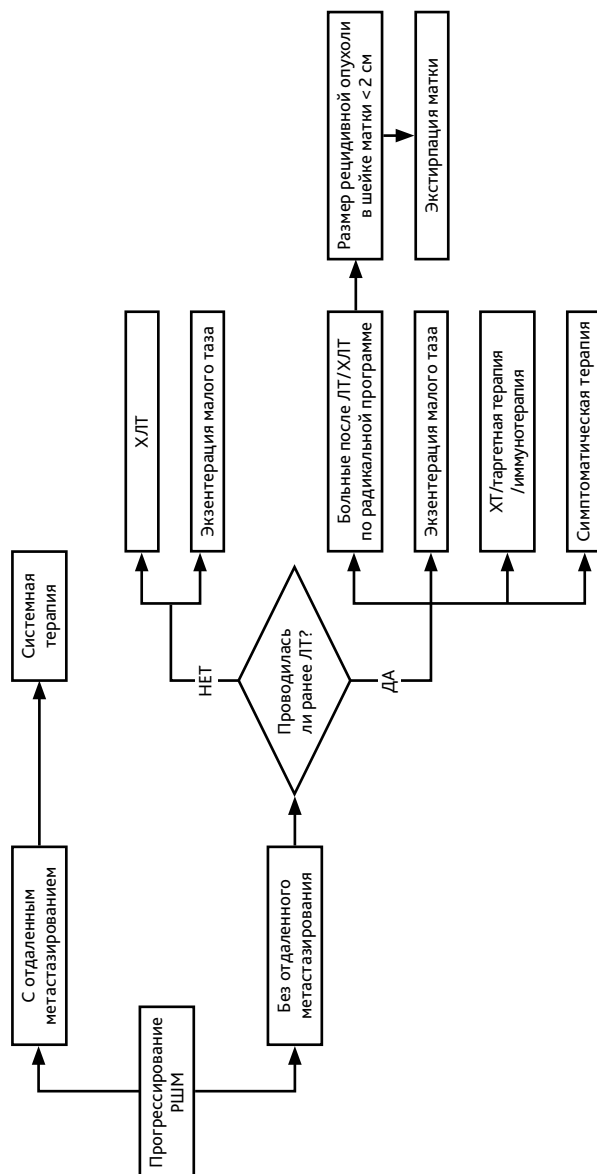


Рисунок 8. Рекомендуемый алгоритм лечения рака шейки матки при прогрессировании

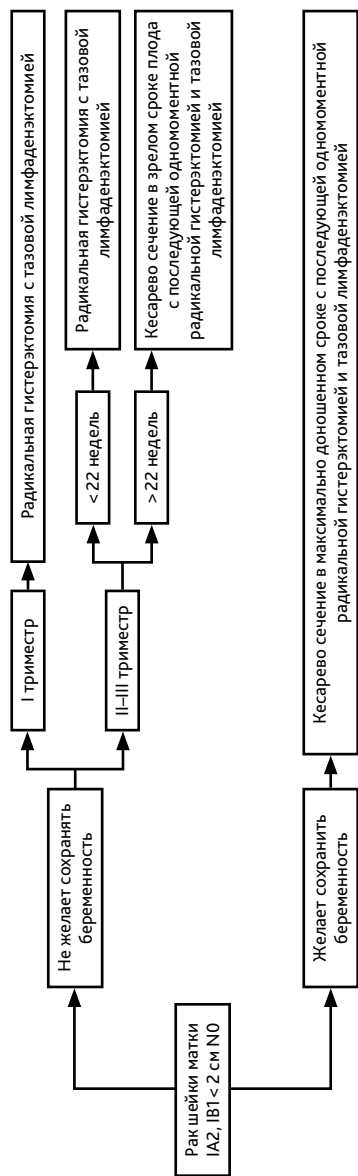


Рисунок 9. Рекомендуемый алгоритм лечения рака шейки матки IA2, IB1 < 2 см N0 стадий на фоне беременности

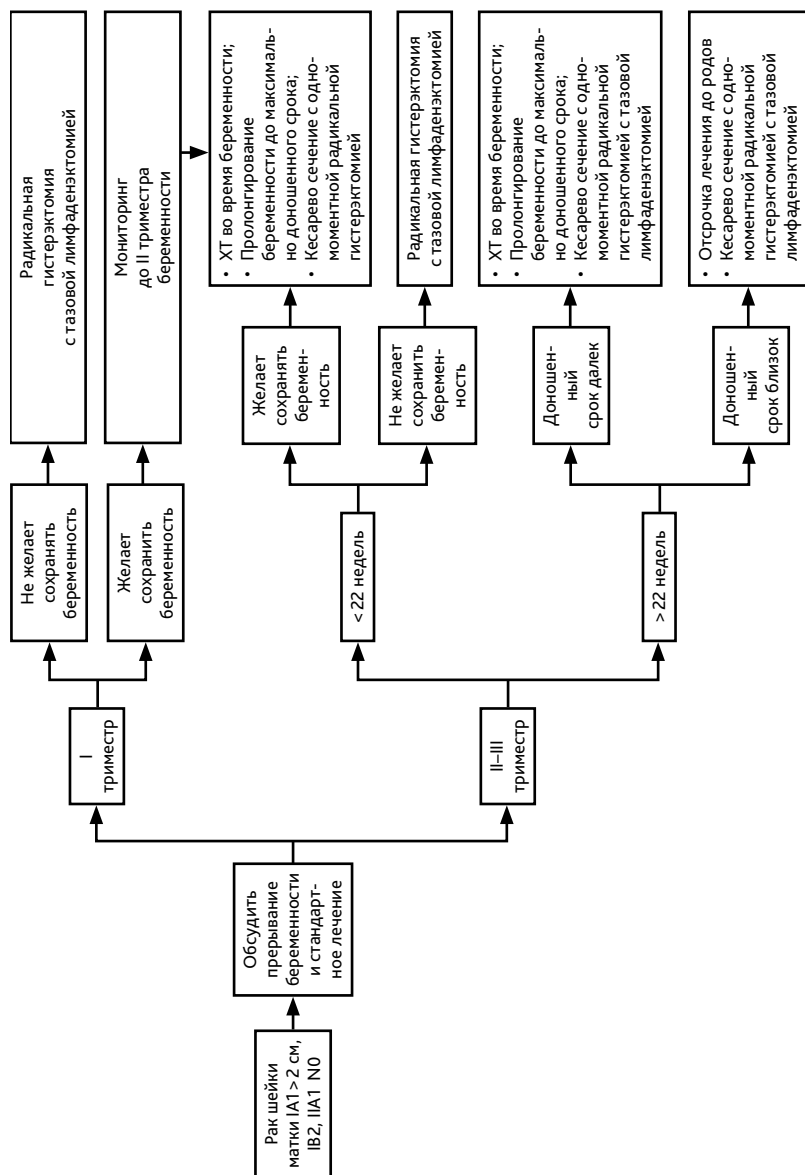


Рисунок 10. Рекомендуемый алгоритм лечения рака шейки матки IB1 > 2 см, IB2, IIA1, N0 стадий на фоне беременности

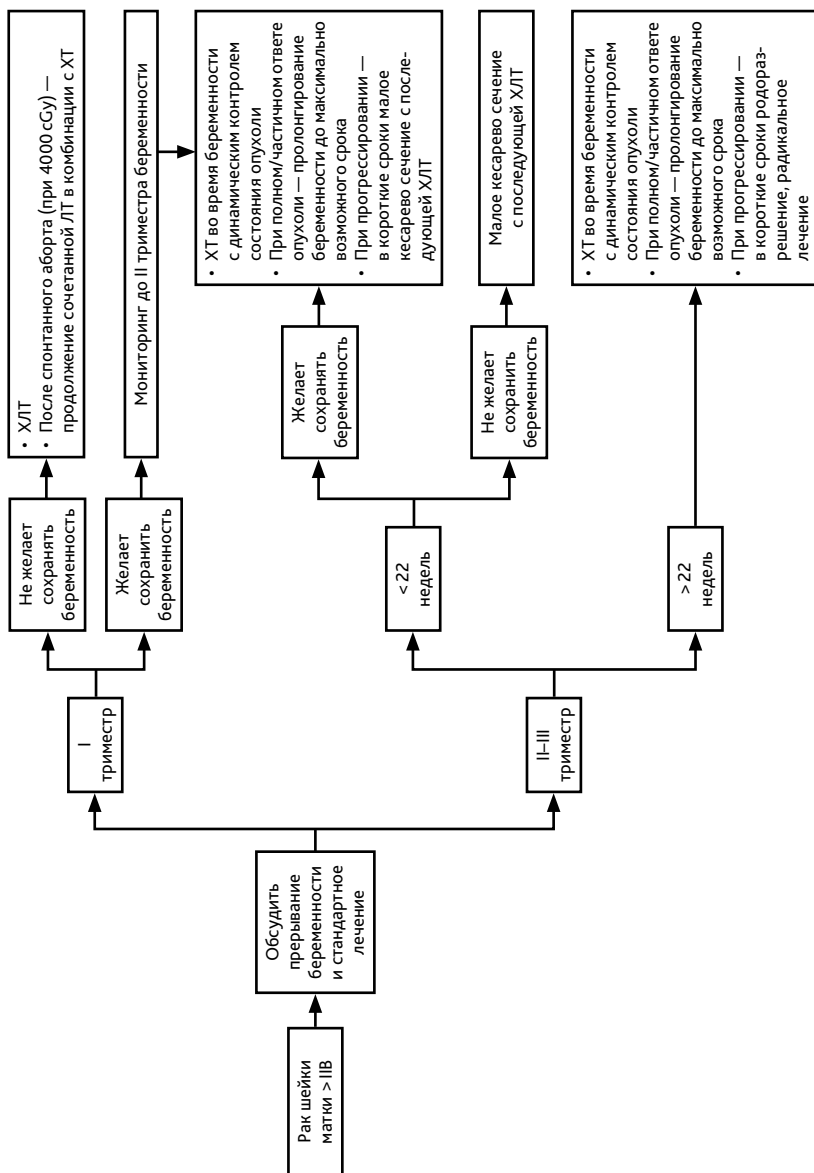


Рисунок 11. Рекомендуемый алгоритм лечения рака шейки матки > IIB стадии на фоне беременности

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.2-06>

Цитирование: Нечушкина В.М., Коломиец Л.А., Кравец О.А. и соавт. Рак тела матки и саркомы матки. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):170–194.

РАК ТЕЛА МАТКИ И САРКОМЫ МАТКИ

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: Нечушкина В.М., Коломиец Л.А., Кравец О.А., Морхов К.Ю., Новикова Е.Г., Новикова О.В., Покатаев И.А., Ульрих Е.А., Феденко А.А., Хохлова С.В.

Ключевые слова: рак тела матки, саркома матки

Рак тела матки (РТМ) — злокачественная опухоль, исходящая из слизистой оболочки тела матки (эндометрия). Выделяют два патогенетических типа РТМ.

- Опухоли I патогенетического типа встречаются чаще, развиваются в более молодом возрасте на фоне длительной гиперэстрогении и гиперплазии эндометрия. У больных РТМ I патогенетического типа часто наблюдаются ожирение, сахарный диабет и гипертоническая болезнь, возможны эстроген-секретирующие опухоли яичников или синдром склерокистозных яичников. Опухоли I патогенетического варианта имеют, как правило, низкую степень злокачественности и благоприятный прогноз.
- Опухоли II патогенетического типа обычно имеют высокую степень злокачественности и менее благоприятный прогноз, возникают в старшем возрасте, в отсутствие гиперэстрогении, на фоне атрофии эндометрия.

Примерно в 5 % случаев РТМ ассоциирован с наследственными синдромами, в частности с синдромом Линча.

1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Стадии РТМ и саркомы матки определяют по данным интраоперационной ревизии и результатам послеоперационного гистологического исследования с помощью классификации TNM (UICC, 8-й пересмотр, 2016 г.) или FIGO (2009 г.). В табл. 1 представлена классификация стадий РТМ и карциносаркомы, в табл. 2 — классификация стадий лейомиосаркомы и эндометриальной стромальной саркомы матки.

Таблица 1. Стадии рака тела матки и карциносаркомы матки по системе TNM (UICC, 8-й пересмотр, 2016 г.) и классификации FIGO (2009 г.)

TNM	FIGO	Описание
TX	–	Невозможно оценить состояние первичной опухоли
T0	–	Первичная опухоль отсутствует
Tis	–	Рак <i>in situ</i>
T1a	IA	Опухоль в пределах эндометрия или опухоль с инвазией менее половины толщины миометрия
T1b	IB	Опухоль с инвазией более половины толщины миометрия
T2	II	Опухоль распространяется на строму шейки матки, но не выходит за пределы матки
T3a	IIIA	Прорастание серозной оболочки матки, поражение маточных труб или яичников (непосредственный переход опухоли или метастазы)
T3b	IIIB	Поражение влагалища или параметриев (непосредственный переход опухоли или метастазы)
T4	IVA	Прорастание слизистой оболочки мочевого пузыря или прямой кишки
NX	–	Оценить состояние регионарных лимфатических узлов невозможно
N0	–	Метастазов в регионарных лимфатических узлах (тазовых или поясничных) нет
	IIIC	Метастазы в регионарных лимфатических узлах (тазовых или поясничных)
N1	IIIC1	Метастазы в тазовых лимфатических узлах
N2	IIIC2	Метастазы в поясничных лимфатических узлах
M0		Отдаленных метастазов нет
M1	IVB	Отдаленные метастазы (в том числе метастазы в паховых лимфатических узлах и лимфатических узлах в пределах брюшной полости, кроме тазовых или поясничных лимфатических узлов; за исключением метастазов во влагалище, придатках матки и по тазовой брюшине)

Таблица 2. Стадии лейомиосаркомы и эндометриальной стромальной саркомы матки по системе TNM (UICC, 8-й пересмотр, 2016 г.) и классификации FIGO (2009 г.) 1

TNM	FIGO	Описание
T1	I	Опухоль ограничена маткой
T1a	IA	Опухоль < 5 см
T1b	IB	Опухоль > 5 см
T2	II	Опухоль распространяется за пределы матки, но не выходит за пределы таза
T2a	IIA	Поражение придатков матки
T2b	IIB	Поражение других органов и тканей
T3	III	Поражение органов брюшной полости



TNM	FIGO	Описание
T3a	IIIA	Один очаг
T3b	IIIB	Два очага и более
T4	IVA	Прорастание слизистой оболочки мочевого пузыря или прямой кишки
NX	–	Оценить состояние регионарных лимфатических узлов невозможно
N0	–	Метастазов в регионарных лимфатических узлах (тазовых или поясничных) нет
N1	IIIC	Метастазы в регионарных лимфатических узлах (тазовых или поясничных)
M0		Отдаленных метастазов нет
M1	IVB	Отдаленные метастазы

¹ Одновременное поражение тела матки и яичников/тканей малого таза на фоне эндометриоза следует трактовать как первично множественные опухоли.

2. ДИАГНОСТИКА

Обследование проводят до всех видов лечебных воздействий. К обязательным исследованиям относятся:

- физикальное, в том числе гинекологическое, исследование;
- аспирационная биопсия эндометрия или раздельное диагностическое выскабливание матки;
- УЗИ брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства;
- МРТ малого таза с контрастированием (для оценки глубины инвазии, перехода опухоли на шейку матки, состояния тазовых лимфатических узлов); для оценки глубины инвазии миометрия может использоваться УЗИ, выполняемое квалифицированным специалистом;
- общий и биохимический анализы крови, коагулограмма, общий анализ мочи, ЭКГ; R-графия или КТ органов грудной клетки.

По показаниям выполняют:

- гистероскопию;
- цистоскопию;
- колоноскопию;
- КТ с контрастированием для оценки состояния лимфатических узлов (при необходимости); следует помнить, что на момент операции метастатически измененные лимфатические узлы оказываются увеличенными менее чем у 10% больных РТМ ранних стадий;
- МРТ органов брюшной полости с контрастированием при подозрении на поражение паренхиматозных органов;

- ПЭТ-КТ с контрастированием;
- консультацию генетика для пациенток моложе 50 лет или при семейном анамнезе, отягощенном РТМ и/или колоректальным раком.

Диагноз устанавливают по результатам аспирационной биопсии эндометрия или раздельного диагностического выскабливания матки с гистероскопией либо без нее на основании гистологического заключения с обязательным указанием гистологического типа и степени злокачественности опухоли. Морфологическая классификация РТМ представлена в табл. 3.

Таблица 3. Морфологическая классификация злокачественных опухолей тела матки (ВОЗ, 2020 г.)

Злокачественные эпителиальные опухоли
Эндометриоидная аденокарцинома <ul style="list-style-type: none">• POLE¹-ультрамутированная• с дефицитом MMR (dMMR²)• с мутациями p53• не имеющая специфического молекулярного профиля Серозный ракСветлоклеточный ракСмешанная аденокарциномаНедифференцированный и дедифференцированный ракКарциносаркомаДругие
Злокачественные мезенхимальные опухоли
Лейомиосаркома <ul style="list-style-type: none">• эпителиоидная лейомиосаркома• миксоидная лейомиосаркома• веретенноклеточная лейомиосаркома Эндометриальная стромальная саркома низкой степени злокачественностиЭндометриальная стромальная саркома высокой степени злокачественностиНедифференцированная саркома маткиДругие
Злокачественные смешанные эпителиальные и мезенхимальные опухоли
Аденосаркома

¹ ДНК-полимераза эпсилон, *DNA polymerase epsilon*.
² Дефицит репарации несоответствий ДНК, *deficient DNA mismatch repair*.

В послеоперационном морфологическом заключении должно быть представлено следующее:

- гистологический тип опухоли;
- степень злокачественности опухоли (согласно классификации ВОЗ 2020 г. рекомендуется выделять эндометриоидный рак низкой (low-grade) и высокой



(high-grade) степени злокачественности, к опухолям низкой степени злокачественности относятся опухоли G1 и G2, к опухолям высокой степени злокачественности — опухоли G3);

- размеры опухоли;
- глубина инвазии миометрия;
- толщина миометрия в месте наибольшей инвазии опухоли;
- прорастание опухоли серозной оболочки матки;
- опухолевые эмболы в кровеносных и лимфатических сосудах: наличие единичных (менее 5) эмболов рядом с первичной опухолью считается незначимым, множественные (от 5 и более) и диффузные эмболы в лимфатических щелях считаются значимыми);
- переход опухоли на шейку матки, врастание в строму шейки матки;
- выход опухоли в параметрий;
- общее количество удаленных и пораженных тазовых лимфатических узлов справа и слева;
- общее количество удаленных и пораженных поясничных лимфатических узлов;
- метастатическое поражение яичников, маточных труб;
- любые другие находки;
- целесообразно, особенно при низкодифференцированных опухолях, определять их тип в соответствии с молекулярной классификацией; отнесение опухоли к тому или иному типу возможно только при оценке всех трех классификаторов в определенной последовательности: (1) мутации POLE (методом NGS или ПЦР); (2) MSI или dMMR (методом ИГХ, при невозможности — ПЦР); (3) мутации p53 (методом ИГХ); исследование предпочтительно проводить по материалу соскоба из полости матки;
- при IVB стадии, остаточной опухоли после операции, а также при прогрессировании после радикального лечения рекомендовано определение HER2/neu (ИГХ, при 2+ — FISH); положительной реакцией считается интенсивное непрерывное (полное) или базолатеральное/латеральное мембранное окрашивание более чем 10 % опухолевых клеток;
- при лейомиосаркомах возможно исследование мутаций генов BRCA, транслокации ALK (должна быть подтверждена методом FISH), слияния генов NTRK, RET.

3. ЛЕЧЕНИЕ

3.1. Рак тела матки

3.1.1. Первичное лечение рака тела матки

Наиболее эффективным методом лечения РТМ независимо от стадии следует считать хирургический метод, применяемый как самостоятельно, так и в комбинации с другими

методами. При абсолютных противопоказаниях к хирургическому лечению проводят ЛТ по радикальной программе. При невозможности ЛТ назначают ХТ, а при эндометриоидной аденокарциноме низкой степени злокачественности — ГТ.

У больных РТМ низкой степени злокачественности (G1, G2) IA стадии без инвазии миометрия, находящихся в репродуктивном возрасте, с целью сохранения фертильности возможна ГТ, которую следует проводить в учреждениях, имеющих такой опыт. Имеются данные о снижении выживаемости при проведении самостоятельной ГТ больным старше 40 лет. Предпочтительным вариантом ГТ является сочетание внутриматочной спирали с левоноргестрелом (52 мг) и агонистов ГРГ. При невозможности применения этой схемы в качестве альтернативных вариантов ГТ могут быть использованы медроксипрогестерона ацетат (500 мг/сут.) или мегестрола ацетат (160 мг/сут.). Длительность лечения — не менее 6 мес. Для оценки эффективности лечения рекомендуется гистологическое исследование эндометрия каждые 3 мес. (гистероскопия, раздельное диагностическое выскабливание). В отсутствие полного ответа через 6–12 мес. от начала ГТ показана экстирпация матки. При достижении полного ответа, но не ранее 6 мес. от начала ГТ, возможно планирование беременности. Возможно применение вспомогательных репродуктивных технологий. После родов в плановом порядке рекомендуется экстирпация матки. При желании пациентки отложить планирование беременности рекомендуется внутриматочная спираль с левоноргестрелом (52 мг) для снижения риска рецидива.

Рекомендуемая тактика лечения эндометриоидного РТМ представлена на рис. 1.

3.1.1.1. Эндометриоидный рак тела матки I стадии

Лечение начинают с хирургического вмешательства. Предоперационную ЛТ не проводят. Выполняют экстрафасциальную экстирпацию матки с придатками и биопсию всех выявленных при ревизии брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства объемных образований. При наличии выпота в брюшной полости жидкость направляют на цитологическое исследование. Получение смывов из брюшной полости не является обязательным. У больных моложе 45 лет при РТМ низкой степени злокачественности с инвазией менее половины толщины миометрия в отсутствие признаков распространения опухоли за пределы матки возможно сохранение яичников и удаление матки с маточными трубами. Сохранение яичников не рекомендуется при мутациях генов BRCA и синдроме Линча. При серозном, недифференцированном РТМ и карциносаркоме матки, а также при обнаружении во время операции метастазов в яичниках, когда высок риск имплантационного метастазирования, показано удаление большого сальника. Показания к оценке состояния регионарных лимфатических узлов для эндометриоидного рака определяются риском, определяемым по результатам предоперационного обследования (табл. 4). Состояние регионарных лимфатических узлов следует оценивать при серозном, светлоклеточном РТМ и карциносаркоме I клинической стадии. Если выполнена только экстирпация матки с придатками, а по данным планового гистологического исследования у больной имеется

высокий риск лимфогенных метастазов при отсутствии противопоказаний рекомендуется повторное вмешательство в объеме тазовой и поясничной лимфодиссекции.

Таблица 4. Показания к оценке состояния регионарных лимфатических узлов при эндометриоидном РТМ I клинической стадии

Инвазия миометрия	Степень злокачественности	Риск лимфогенных метастазов	Оценка состояния-регионарных лимфатических узлов
< 1/2	Низкая	Низкий	Нет ¹
< 1/2	Высокая	Промежуточный	Возможна для уточнения стадии
> 1/2	Низкая	Промежуточный	Возможна для уточнения стадии
> 1/2	Высокая	Высокий	Да

¹ Имеются данные о более высокой частоте поражения лимфатических узлов в группе низкого риска по данным биопсии сторожевых лимфоузлов. Часть этих случаев приходится на выявление изолированных опухолевых клеток и микрометастазов.

При выполнении лимфодиссекции удаляют тазовые и поясничные лимфатические узлы до почечных сосудов (лимфодиссекция IV уровня). Лимфодиссекция должна быть адекватной. По данным крупных исследований при единичных метастазах удаление 21–25 лимфатических узлов статистически значимо повышает вероятность их обнаружения.

В качестве альтернативы лимфодиссекции при промежуточном риске прогрессирования эндометриоидного РТМ I клинической стадии можно определять сторожевые лимфатические узлы. Исследование считается информативным, если сторожевые лимфатические узлы выявлены в малом тазу с обеих сторон. Если на одной из сторон сторожевой узел не найден, выполняют ипсилатеральную лимфодиссекцию. При гистологическом исследовании сторожевых лимфатических узлов следует применять ультрастадирование. Прогностическое значение изолированных опухолевых клеток и микрометастазов и их влияние на тактику дальнейшего лечения на сегодняшний день неоднозначно. Решение о выполнении на втором этапе тазовой и поясничной лимфодиссекции при выявлении метастазов в сторожевых лимфатических узлах принимается индивидуально.

Тактика хирургического лечения РТМ I стадии определяет тактику последующей адъювантной ЛТ. Показания к адъювантной дистанционной ЛТ определяются в первую очередь факторами риска лимфогенного метастазирования РТМ, которые нивелируются при адекватной морфологической оценке состояния регионарных лимфатических узлов. С точки зрения профилактики регионарного прогрессирования, лимфодиссекцию и биопсию сторожевых лимфоузлов при РТМ ранних стадий можно рассматривать как альтернативу дистанционной ЛТ, более безопасную с точки зрения отдаленных послед-

ствий (поздних осложнений, радиоиндуцированных опухолей), что особенно важно у больных моложе 60 лет. Негативные последствия дистанционной ЛТ при РТМ I стадии продемонстрированы в рандомизированном исследовании и метаанализах.

Единого мнения о тактике послеоперационного лечения больных РТМ, у которых выявлены только опухолевые клетки в смывах из брюшной полости, нет. Показания к адъювантному лечению зависят от группы риска, к которой относится больная (табл. 5). Рекомендуемое адъювантное лечение эндометриоидного РТМ I стадии согласно рекомендациям консенсуса ESGO, ESMO, ESTRO (2020 г.) представлено в табл. 6 и на рис. 2.

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

Риск	Без учета молекулярной классификации	С учетом молекулярной классификации ¹
Низкий	<ul style="list-style-type: none">Эндометриоидный РТМ, стадия IA, низкая степень злокачественности (G1 и G2), нет опухолевых эмболов в лимфатических щелях или незначимые	<ul style="list-style-type: none">POLE-ультрамутированный РТМ I-II стадийЭндометриоидный РТМ (dMMR и не имеющий специфического молекулярного профиля), стадия IA, низкая степень злокачественности (G1 и G2), нет опухолевых эмболов в лимфатических щелях или незначимые
Промежуточный	<ul style="list-style-type: none">Эндометриоидный РТМ, стадия IA, высокая степень злокачественности (G3), нет опухолевых эмболов в лимфатических щелях или незначимыеЭндометриоидный РТМ, стадия IB, низкая степень злокачественности (G1 и G2), нет опухолевых эмболов в лимфатических щелях или незначимыеНеэндометриоидный РТМ, стадия IA, без инвазии миометрия, нет опухолевых эмболов в лимфатических щелях или незначимые	<ul style="list-style-type: none">Эндометриоидный РТМ (dMMR и не имеющий специфического молекулярного профиля), стадия IA, высокая степень злокачественности (G3), нет опухолевых эмболов в лимфатических щелях или незначимыеЭндометриоидный РТМ (dMMR и не имеющий специфического молекулярного профиля), стадия IB, низкая степень злокачественности (G1 и G2), нет опухолевых эмболов в лимфатических щелях или незначимыеРТМ с мутацией p53 и/или неэндометриоидный РТМ, стадия IA, без инвазии миометрия, нет опухолевых эмболов в лимфатических щелях или незначимые



Риск	Без учета молекулярной классификации	С учетом молекулярной классификации ¹
Промежуточный — высокий	<ul style="list-style-type: none"> Эндометриоидный РТМ, стадия IB, высокая степень злокачественности (G3), нет опухолевых эмболов в лимфатических щелях или незначимые Эндометриоидный РТМ, стадия I, значимые опухолевые эмболы в лимфатических щелях Эндометриоидный РТМ, стадия II 	<ul style="list-style-type: none"> Эндометриоидный РТМ (dMMR и не имеющий специфического молекулярного профиля), стадия IB, высокая степень злокачественности (G3), нет опухолевых эмболов в лимфатических щелях или незначимые Эндометриоидный РТМ (dMMR и не имеющий специфического молекулярного профиля), стадия I, значимые опухолевые эмболы в лимфатических щелях Эндометриоидный РТМ (dMMR и не имеющий специфического молекулярного профиля), стадия II
Высокий	<ul style="list-style-type: none"> Эндометриоидный РТМ, стадия III–IVA, без остаточной опухоли Неэндометриоидный РТМ, I–IVA стадия, с инвазией миометрия, без остаточной опухоли 	<ul style="list-style-type: none"> Эндометриоидный РТМ (dMMR и не имеющий специфического молекулярного профиля), стадия III–IVA, без остаточной опухоли РТМ с мутацией p53, I–IVA стадия, с инвазией миометрия, без остаточной опухоли Неэндометриоидный РТМ (dMMR и не имеющий специфического молекулярного профиля), I–IVA стадия, с инвазией миометрия, без остаточной опухоли
Распространенная болезнь	<ul style="list-style-type: none"> Стадия III–IVA, с остаточной опухолью Стадия IVB 	<ul style="list-style-type: none"> Стадия III–IVA, с остаточной опухолью Стадия IVB

¹ При выявлении мутации *POLE* опухоль является *POLE*-ультрамутированной независимо от наличия других изменений. РТМ с мутацией *p53* диагностируют в отсутствие мутаций *POLE* и *dMMR*.

Таблица 6. Рекомендуемое адъювантное лечение эндометриоидного РТМ I стадии (консенсус ESGO, ESMO, ESTRO, 2020 г.)

Риск	Состояние регионарных лимфатических узлов оценено, метастазов в лимфатических узлах нет	Состояние регионарных лимфатических узлов не оценено
Низкий	Нет	
Промежуточный	Брахитерапия или наблюдение, особенно для больных моложе 60 лет	
Промежуточный — высокий:		

Риск	Состояние регионарных лимфатических узлов оценено, метастазов в лимфатических узлах нет	Состояние регионарных лимфатических узлов не оценено
• стадия IA, значимые опухолевые эмболы в лимфатических щелях, стадия IB, низкая степень злокачественности, значимые опухолевые эмболы в лимфатических щелях)	Брахитерапия или наблюдение	Дистанционная ЛТ малого таза — при значимых опухолевых эмболах; брахитерапия — при высокой степени злокачественности (G3)
• стадия IB, высокая степень злокачественности	Брахитерапия или дистанционная ЛТ малого таза	Дистанционная ЛТ малого таза

3.1.1.2. Эндометриоидный рак тела матки II стадии

Примерно у 30% больных РТМ II стадии имеются метастазы в тазовых лимфатических узлах. Риск поражения поясничных лимфатических узлов, яичников и диссеминации по брюшине при II клинической стадии РТМ выше, чем при I. Методом выбора является хирургическое вмешательство в объеме экстирпации матки с придатками с тазовой и поясничной лимфодиссекцией на I этапе с последующим адъювантным лечением. Рекомендуемое адъювантное лечение эндометриоидного РТМ II стадии представлено в табл. 7 и на рис. 3.

Таблица 7. Рекомендуемое адъювантное лечение эндометриоидного РТМ II стадии (консенсус ESGO, ESMO, ESTRO, 2020 г.)

Риск	Лимфодиссекция выполнена, метастазов в лимфатических узлах нет	Лимфодиссекция не выполнена
Промежуточный — высокий		
Низкая степень злокачественности (G1 и G2), нет опухолевых эмболов или незначимые	Брахитерапия	Дистанционная ЛТ малого таза ± брахитерапия
Высокая степень злокачественности (G3), значимые опухолевые эмболы	Дистанционная ЛТ малого таза ± брахитерапия	Дистанционная ЛТ малого таза ± брахитерапия

3.1.1.3. Эндометриоидный рак тела матки III–IV стадий

План лечения определяется индивидуально (рис. 4). Лечение, как правило, начинают с операции. Она позволяет уточнить распространение опухоли и выполнить циторедукцию. Операция на первом этапе обязательна, если при обследовании выявляется объемное образование в области придатков матки. Тазовая и поясничная лимфодиссекция показана при III стадии, выявлении макроскопически увеличенных регионарных лимфатических узлов, а также при IV стадии, если выполнена полная циторедукция. Удаление макрометастазов в лимфатических узлах повышает выживаемость больных РТМ.

При распространенном РТМ следует стремиться к выполнению полной циторедукции, поскольку она статистически значимо улучшает результаты лечения. Тактика лечения РТМ IIIB стадии определяется индивидуально. По возможности на первом этапе проводят хирургическое лечение. Если операция невозможна, назначают ХТ или ЛТ. В редких случаях при РТМ IV стадии в отсутствие отдаленных метастазов возможна экзентерация малого таза. При РТМ III–IV стадий после циторедуктивных операций целесообразно проведение ХТ. По показаниям проводят ЛТ, в частности при вовлечении стромы шейки матки целесообразна брахитерапия. ХТ рекомендуется начинать не позднее 4 недель, брахитерапию — не позднее 12 недель после операции.

3.1.1.4. Неэндометриоидный рак тела матки

Неэндометриоидный РТМ (серозный, светлоклеточный рак, смешанная аденокарцинома, недифференцированный рак, карциносаркома) имеет неблагоприятный прогноз. Исключение составляет муцинозный рак, который в подавляющем большинстве случаев имеет низкую степень злокачественности, а по клиническому течению и тактике лечения сходен с эндометриоидным РТМ низкой степени злокачественности. Хирургическое лечение включает в себя экстирпацию матки с придатками, тазовую и поясничную лимфодиссекцию. Большой сальник удаляют только при серозном, недифференцированном РТМ и карциносаркоме матки. Имеются данные о том, что лимфодиссекция при карциносаркоме матки не только позволяет уточнить стадию, но и повышает выживаемость больных. При серозном и светлоклеточном РТМ IA стадии (при условии выполнения тазовой и поясничной лимфодиссекции) в отсутствие опухолевых эмболов в лимфатических щелях или при незначимых опухолевых эмболах возможна брахитерапия. Во всех остальных случаях показана ХТ (таблица 8). Тактика лечения неэндометриоидного РТМ представлена на рис. 5.

3.1.2. Лечение при прогрессировании рака тела матки

Тактика лечения зависит от локализации и срока прогрессирования, облучения данной зоны в анамнезе, гистологического типа опухоли (рис. 6).

- При рецидиве РТМ в культе влагалища или одиночном метастазе во влагалище без предшествующей ЛТ рекомендуется сочетанная ЛТ или удаление опухоли с последующей сочетанной ЛТ.
- При рецидиве РТМ в культе влагалища после брахитерапии рекомендуется удаление опухоли с последующей дистанционной ЛТ.
- При рецидиве в культе влагалища после сочетанной ЛТ возможно удаление опухоли или проведение внутритканевой ЛТ под контролем методов визуализации; при отсутствии условий для проведения хирургического лечения и ЛТ возможна ХТ.

- Следует помнить о низкой эффективности системного лекарственного лечения при прогрессировании в зоне облучения.
- При регионарных метастазах РТМ рекомендуется ЛТ или лимфаденэктомия с последующей ЛТ. Возможно дополнительное системное лекарственное лечение.
- При солитарных поздних отдаленных метастазах РТМ рекомендуется рассмотреть возможность хирургического лечения.
- При отдаленных метастазах РТМ низкой степени злокачественности в отсутствие клинических проявлений, а также при небольших отдаленных не висцеральных метастазах эндометриоидного РТМ ^{любой} степени злокачественности, экспрессирующего рецепторы стероидных гормонов, в отсутствие клинических проявлений возможна ГТ.
- При отдаленных метастазах РТМ высокой степени злокачественности, больших отдаленных метастазах, а также при наличии клинических проявлений целесообразна ХТ, при необходимости — в сочетании с паллиативной ЛТ.
- При прогрессировании РТМ проводят 6 циклов ХТ либо лечение продолжается до прогрессирования или непереносимой токсичности.
- Во II линии лечения РТМ целесообразно назначение иммунотерапии или иммунотаргетной терапии. В связи с этим при прогрессировании РТМ следует определять MSI или dMMR в опухолевых клетках, если это не было сделано ранее. Для этого применяют — ИГХ, при невозможности — ПЦР. Для исследования предпочтителен образец опухоли, полученный при прогрессировании.
- При прогрессировании в течение 6 месяцев после окончания адъювантной ХТ целесообразно назначение иммунотерапии или иммунотаргетной терапии в зависимости от статуса MSI/dMMR.
- При позднем рецидиве (более 6 мес. от окончания лекарственного лечения) возможен возврат к платиносодержащей ХТ.
- При опухолях, экспрессирующих HER2, возможно назначение трастузумаба в комбинации с ХТ.
- При дальнейшем прогрессировании показана паллиативная помощь или включение в клинические исследования новых цитостатиков или таргетных препаратов.

3.1.3. Режимы химиотерапии, рекомендуемые при раке тела матки

Доказаны преимущества комбинированных режимов ХТ (табл. 8). Монохимиотерапия менее эффективна. Адъювантная ГТ не продемонстрировала свою эффективность и не рекомендуется. Если больной ранее проводилась дистанционная ЛТ, дозы паклитаксела, ифосфамида и гемцитабина как в монорежиме, так и в комбинациях рекомендуется редуцировать на 20 %. В рамках адъювантного лечения проводится 6 циклов ХТ.

Таблица 8. Рекомендуемые режимы лекарственной терапии рака тела матки

Показания	Режим
Адьювантная ХТ (в отсутствие остаточной опухоли)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день и карбоплатин AUC5–6 в/в в 1-й день каждые 3 нед., 6 циклов 2. Паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день и цисплатин 60–75 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед., 6 циклов 3. Доксорубицин 50–60 мг/м² в/в в 1-й день и цисплатин 50–75 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед. (при наличии противопоказаний к таксанам) 4. Паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день, карбоплатин AUC5–6 в/в в 1-й день каждые 3 нед., 6 циклов, пембролизумаб 200 мг в/в каждые 3 нед. или 400 мг в/в каждые 6 нед. (для III–IVA стадий, dMMR). Пембролизумаб назначают в течение 2 лет либо до прогрессирования или непереносимой токсичности (в зависимости от того, что наступит раньше) (клиническая значимость II-B)
Лекарственное лечение 1-й линии (III–IV стадии при наличии остаточной опухоли после операции или прогрессирование) ¹	<p>ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫЕ РЕЖИМЫ</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день, карбоплатин AUC5–6 в/в в 1-й день каждые 3 нед., 6 циклов, и пембролизумаб 200 мг в/в каждые 3 нед. или 400 мг в/в каждые 6 нед. (опухоли MSI/dMMR). Пембролизумаб назначают в течение 2 лет либо до прогрессирования или непереносимой токсичности (в зависимости от того, что наступит раньше) (клиническая значимость II-B). 2. Паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день, карбоплатин AUC5–6 в/в в 1-й день, 6 циклов, и атезолизумаб 1200 мг в/в в 1-й день каждые 3 нед. (опухоли MSI/dMMR). Атезолизумаб назначают до прогрессирования или непереносимой токсичности (в зависимости от того, что наступит раньше) (клиническая значимость II-B). 3. Паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день, карбоплатин AUC5–6 в/в в 1-й день, 6 циклов, и дурвалумаб, 1120 мг в/в в 1-й день каждые 3 нед., с последующей поддерживающей терапией дурвалумабом, 1500 мг в/в каждые 4 нед. (опухоли MSI/dMMR). Дурвалумаб назначают до прогрессирования или непереносимой токсичности (в зависимости от того, что наступит раньше) (клиническая значимость II-B). 4. Паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день, карбоплатин AUC5–6 в/в в 1-й день каждые 3 нед., 6 циклов, и трастузумаб 8 мг/кг, затем 6 мг/кг в/в в 1-й день каждые 3 нед. (III–IV стадии, HER2-положительные опухоли). Трастузумаб назначают до прогрессирования или непереносимой токсичности (в зависимости от того, что наступит раньше) (клиническая значимость I-D). <p>ПРОЧИЕ РЕЖИМЫ</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день, карбоплатин AUC5–6 в/в в 1-й день каждые 3 нед. и пембролизумаб 200 мг в/в каждые 3 нед. или 400 мг в/в каждые 6 нед. (опухоли MSS/pMMR). Пембролизумаб назначают в течение 2 лет либо до прогрессирования или непереносимой токсичности (в зависимости от того, что наступит раньше) (клиническая значимость II-B). 2. Паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день, карбоплатин AUC5–6 в/в в 1-й день и дурвалумаб, 1120 мг в/в в 1-й день каждые 3 нед. (III–IV стадии), с последующей поддерживающей терапией дурвалумабом, 1500 мг в/в каждые 4 нед., и олапариб, 300 мг внутрь 2 раза в сутки (опухоли MSS/pMMR). Олапариб и дурвалумаб назначают до прогрессирования или непереносимой токсичности (в зависимости от того, что наступит раньше) Паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день и карбоплатин AUC5–6 в/в в 1-й день каждые 3 нед. (клиническая значимость II-B).

Показания	Режим
	<ol style="list-style-type: none"> Паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день и цисплатин 60–75 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед. Доксорубицин 50–60 мг/м² в/в в 1-й день и карбоплатин AUC5–6 в/в кап. в 1 день каждые 3 нед. (при наличии противопоказаний к таксанам или их использовании ранее в адъюванте). Доксорубицин 50–60 мг/м² в/в в 1-й день и цисплатин 60–75 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед. (при наличии противопоказаний к таксанам или их использовании ранее в адъюванте).
ГТ (рецидив эндометриоидной аденокарциномы низкой степени злокачественности при малых объемах опухоли и индолентном течении)	<ol style="list-style-type: none"> Медоксипрогестерона ацетат 500 мг/сут. внутрь ежедневно Мегестрола ацетат 160 мг/сут. внутрь ежедневно Тамоксифен 20 мг/сут. внутрь ежедневно Летрозол 2,5 мг/сут. внутрь ежедневно Анастрозол 1 мг/сут. внутрь ежедневно Эксеместан 25 мг/сут. внутрь ежедневно Фулвестрант по 500 мг в/м в 1, 15 и 29-й дни, далее — по 500 мг в/м 1 раз в месяц
Лекарственное лечение 2-й линии	<p>ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫЕ РЕЖИМЫ</p> <ol style="list-style-type: none"> Пембролизумаб 200 мг в/в каждые 3 нед. или 400 мг в/в каждые 6 нед. (при MSI/dMMR в опухоли) в течение 2 лет либо до прогрессирования или непереносимой токсичности (в зависимости от того, что наступит раньше) (клиническая значимость III-A). Пембролизумаб 200 мг в/в каждые 3 нед. или 400 мг в/в каждые 6 нед. и леватиниб 20 мг 1 раз в сутки внутрь ежедневно (MSS/pMMR в опухоли при всех гистологических типах, кроме карциносаркомы) до прогрессирования или непереносимой токсичности (клиническая значимость I-B). <p>РЕЖИМЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В ОСОБЫХ СЛУЧАЯХ</p> <ol style="list-style-type: none"> Трастузумаб дерукстекап 5,4 мг/кг в/в каждые 3 нед. до прогрессирования или непереносимой токсичности (при экспрессии HER 3 + по данным ИГХ, в том числе при прогрессировании после иммунной и имунотаргетной терапии) (клиническая значимость III-A). <p>ПРОЧИЕ РЕЖИМЫ</p> <p>При рецидиве более 6 мес. от окончания лекарственного лечения</p> <ol style="list-style-type: none"> Карбоплатин AUC5–6 в/в в 1-й день 21-дневного цикла в сочетании с одним из следующих препаратов: <ul style="list-style-type: none"> доксорубицин 40–50 мг/м² в/в в 1-й день 21-дневного цикла; пегилированный липосомальный доксорубицин 30 мг/м² в/в 1-й день 28-дневного цикла (доза карбоплатина в составе данного режима не превышает AUC5); паклитаксел 160–175 мг/м² в/в в 1-й день 21-дневного цикла (или 60–80 мг/м² в/в в 1, 8, 15-й дни 21-дневного цикла, в случае еженедельного введения паклитаксела возможно еженедельное введение карбоплатина¹ AUC2 в/в в 1, 8, 15-й дни 21-дневного цикла); гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1, 8-й дни 21-дневного цикла (доза карбоплатина в составе данного режима не превышает AUC4); топотекан 0,75 мг/м² в/в в 1–3-й дни 21-дневного цикла. Цисплатин 60–75 мг/м² в/в в 1-й день 21-дневного цикла в сочетании с одним из следующих препаратов: <ul style="list-style-type: none"> доксорубицин 40–50 мг/м² в/в в 1-й день 21-дневного цикла;

Показания	Режим
	<ul style="list-style-type: none"> – паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день 21-дневного цикла или 60–80 мг/м² в/в в 1, 8, 15-й дни 21-дневного цикла – доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день 21-дневного цикла; – гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1, 8-й дни 21-дневного цикла; – винорелбин 25 мг/м² в/в в 1, 8-й дни 21-дневного цикла; – этопозид 100 мг внутрь в 1–7-й дни 21-дневного цикла.
	3. Оксалиплатин 100–130 мг/м ² в/в в 1-й день в сочетании с одним из следующих препаратов: <ul style="list-style-type: none"> – доксорубин 40–50 мг/м² в/в в 1-й день 21-дневного цикла; – пегилированный липосомальный доксорубин 30 мг/м² в/в в 1-й день 21-дневного цикла; – гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1, 8-й дни 21-дневного цикла.
	При рецидиве менее 6 мес. от окончания лекарственного лечения <ol style="list-style-type: none"> 1. Гемцитабин 800 мг/м² в/в в 1, 8, 15-й дни каждые 4 нед. 2. Топотекан 1,0–1,25 мг/м² в/в в 1–5-й дни каждые 3 нед. 3. Паклитаксел 135 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед. или 60–80 мг/м² в/в в 1, 8 и 15-й дни каждые 3 нед. 4. Пегилированный липосомальный доксорубин 40–50 мг/м² в/в каждые 4 нед. 5. Доксорубин 50 мг/м² в/в каждые 3 нед. 6. Доцетаксел 75 мг/м² в/в каждые 3 нед.

¹ После ранее проведенного лечения указанные режимы могут быть использованы при прогрессировании через 6 месяцев и более от окончания адъювантной ХТ или в ее отсутствии.

3.2. Саркомы матки

3.2.1. Первичное лечение сарком матки

3.2.1.1. Лейомиосаркома матки

При лейомиосаркоме матки выполняют экстирпацию матки с придатками. У молодых больных лейомиосаркомой матки ранних стадий возможно сохранение яичников, т. к. это не влияет на выживаемость. Удаление тазовых и поясничных лимфатических узлов нецелесообразно. ЛТ не показана. При I–II стадии допустимо наблюдение. ХТ возможна, если при I стадии больной ошибочно выполнена морцелляция опухолевого узла, показана при III–IV стадиях.

3.2.1.2. Эндометриальная стромальная и недифференцированная саркома матки

Прогноз при эндометриальной стромальной саркоме матки низкой степени злокачественности относительно благоприятный. Показаны экстирпация матки с придатками и удаление макроскопически определяемых опухолей. Эндометриальная стромальная саркома матки низкой степени злокачественности — гормонально-зависимая опухоль. Тазовая и поясничная лимфодиссекция может быть целесообразна. С учетом высокой экспрессии РЭ и РП и эффективности ГТ при диссеминированной эндометриальной

стромальной саркоме низкой степени злокачественности назначают ГТ. В отсутствие ответа на ГТ при диссеминированной эндометриальной стромальной саркоме низкой степени злокачественности возможно проведение ХТ.

Эндометриальная стромальная саркома матки высокой степени злокачественности и недифференцированная саркома матки — крайне агрессивные опухоли со склонностью к быстрому гематогенному метастазированию. Выполняют экстирпацию матки с придатками. С учетом крайне неблагоприятного прогноза роль лимфодиссекции и циторедуктивных операций сомнительна. ХТ показана независимо от размеров и распространенности первичной опухоли. ЛТ не показана.

3.2.2. Лечение прогрессирования сарком матки

При одиночных метастазах проводят ХТ, при наличии эффекта на втором этапе возможно хирургическое лечение. Возможно также хирургическое лечение с последующей ХТ. При диссеминированном процессе показана ХТ или симптоматическое лечение.

3.2.3. Лекарственное лечение сарком матки

ХТ рекомендуется при лейомиосаркоме, эндометриальной стромальной саркоме матки высокой степени злокачественности и недифференцированной саркоме матки всех стадий.

При лейомиосаркоме матки I–II стадии возможно наблюдение. Режимы выбора адъювантной терапии сарком матки являются 6 курсов монотерапии доксорубицином или комбинации гемцитабина и доцетаксела. При диссеминированной стромальной саркоме матки низкой степени злокачественности и гормонопозитивной лейомиосаркоме матки возможно назначение ГТ (эффективность ГТ при лейомиосаркоме не превышает 15–20%). При диссеминированной лейомиосаркоме матки системное лечение начинают с ХТ, а затем переходят к ГТ. При диссеминированной эндометриальной стромальной саркоме матки низкой степени злокачественности, напротив, начинают с ГТ, при дальнейшем прогрессировании проводят ХТ. Тамоксифен при саркомах матки противопоказан.

При прогрессировании лейомиосаркомы, эндометриальной стромальной саркомы матки высокой степени злокачественности и недифференцированной саркомы матки рекомендована как монокимиотерапия, так и не использованные ранее режимы 1-й линии.

Редкие саркомы матки лечат так же, как соответствующие саркомы мягких тканей. Режимы лекарственной терапии сарком матки представлены в табл. 9 и 10.

Таблица 9. Рекомендуемые режимы лекарственной терапии сарком матки

Показания	Режим
Адъювантная ХТ (6 циклов)	1. Доксорубин 60–75 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед. ¹ 2. Гемцитабин 900 мг/м ² в/в 90-минутная инфузия в 1 и 8-й дни и доцетаксел 100 мг/м ² в/в в 8-й день каждые 3 нед. (+ Г-КСФ п/к в 9–15-й дни или до восстановления уровня нейтрофилов) ^{2,3}

Показания	Режим
Диссеминированные опухоли (6 циклов или до прогрессирования, что наступит ранее)	<p>ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫЕ РЕЖИМЫ</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Доксорубин 60 мг/м², дакарбазин 750 мг/м², растворенный вместе с доксорубицином, в/в 96-часовая инфузия каждые 3 нед.⁴ 2. Доксорубин 60 мг/м², трабектедин 1,1 мг/м² в/в 3-часовая инфузия каждые 3 нед, 6 циклов с поддержкой Г-КСФ, затем трабектедин 1,1 мг/м² в/в 3-часовая инфузия каждые 3 нед до 12 мес или до прогрессирования или непереносимости токсичности (в зависимости от того, что наступит раньше) (клиническая значимость II-B)⁴. <p>ПРОЧИЕ РЕЖИМЫ</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Доксорубин 30 мг/м² в/в в 1–3-й дни каждые 3 нед. или 60–75 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед.¹ 2. Доксорубин 90 мг/м², дакарбазин 900 мг/м², растворенный вместе с доксорубицином, в/в 96-часовая инфузия каждые 4 нед. (+ Г-КСФ п/к в 5–13-й дни или до восстановления уровня нейтрофилов)^{2,5} 3. Доксорубин 75 мг/м² в/в 72-часовая инфузия и ифосфамид 2500 мг/м²/сут. в/в 3-часовая инфузия в 1–4-й дни (+ месна 100% от дозы ифосфамида в/в в 1–4-й дни) каждые 3 нед. (Г-КСФ п/к в 5–15-й дни или до восстановления числа нейтрофилов. Режим применяется при эндометриальной стромальной саркоме матки высокой степени злокачественности и недифференцированной саркоме матки)^{2,6} 4. Гемцитабин 900 мг/м² в/в 90-минутная инфузия в 1 и 8-й дни и доцетаксел 100 мг/м² в/в в 8-й день каждые 3 нед. (+ Г-КСФ п/к в 9–15-й дни или до восстановления уровня нейтрофилов)^{2,3}.
Лекарственное лечение 2-й линии	<ol style="list-style-type: none"> 1. Дакарбазин 1000 мг/м² в/в каждые 3 нед. (всего 8 курсов) 2. Гемцитабин 1200 мг/м² в/в в 1, 8 и 15-й дни каждые 4 нед. 3. Эпирубицин 75 мг/м² в/в каждые 3 нед. 4. Ифосфамид 1500 мг/м² в/в в 1–5-й дни (+ месна из расчета 100% от дозы ифосфамида в/в в 1–5-й дни каждые 4 нед.)⁶ 5. Пазопаниб 800 мг/сут. внутрь⁷ 6. Трабектедин 1,5 мг/м² в/в 24-часовая инфузия каждые 3 нед. (только для лейомиосаркомы матки при условии использовании ранее антрациклинов)⁴ 7. Эрибулин 1,4 мг/м² в/в в 1 и 8-й дни каждые 3 нед.⁷ 8. Винорелбин 30 мг/м² в/в в 1 и 8-й дни каждые 3 нед. 9. Доцетаксел 75 мг/м² в/в каждые 3 нед. 10. Олапариб 300 мг внутрь 2 раза в сутки при мутациях генов BRCA 11. Ларотректиниб 100 мг внутрь 2 раза в сутки длительно (при слиянии генов NTRK) (клиническая значимость III-A) 12. Энтретиниб 600 мг внутрь ежедневно (при слиянии генов NTRK) (клиническая значимость III-A) 13. Кризотиниб 250 мг внутрь 2 раза в сутки (при транслокации гена ALK) 14. Церитиниб 450 мг внутрь ежедневно (при транслокации гена ALK) 15. Алектиниб 600 мг внутрь 2 раза в сутки (при транслокации гена ALK) 16. Лорлатиниб 100 мг внутрь ежедневно (при транслокации гена ALK) 17. Селперкатиниб 160 мг внутрь 2 раза в сутки (при весе пациента менее 50 кг 120 мг внутрь 2 раза в сутки) (при слиянии гена RET) (клиническая значимость III-A)

¹ Возможна при ECOG-2.

² Можно использовать пролонгированные формы Г-КСФ.

³ Для пациенток, уже получавших ХТ, проводится редукция доз гемцитабина до 675 мг/м² в 1 и 8-й дни и доцетаксела до 75 мг/м² в 8-й день. Лечение проводится с поддержкой Г-КСФ.

⁴ Режим изучался при лейомиосаркоме матки.

⁵ Режим изучался при лейомиосаркоме мягких тканей. Существует мнение о том, что лейомиосаркому матки следует лечить так же, как саркомы мягких тканей.

⁶ Месна применяется в суточной дозе, составляющей 100% от дозы ифосфамида. Дозу делят на 3 введения в течение дня: непосредственно перед введением ифосфамида, через 4 и 8 часов после начала его инфузии.

⁷ Пазопаниб и эрибулин применяют при прогрессировании на цитостатической терапии.

Таблица 10. Рекомендуемые режимы гормонотерапии сарком матки

Показания	Режим
ГТ I линии	Мегестрола ацетат 160 мг внутрь 2 раза в сутки ежедневно Медроксипрогестерона ацетат 500 мг внутрь 1 раз в сутки ежедневно
ГТ II линии	Летрозол 2,5 мг/сут. внутрь ежедневно Анастрозол 1 мг/сут. внутрь ежедневно Эксеместан 25 мг/сут. внутрь ежедневно
ГТ III линии	Гозерелин 3,6 мг в/м 1 раз в 28 дней Бусерелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней Лейпрорелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней

3.3. Принципы проведения лучевой терапии

- ЛТ применяется только при эпителиальных и смешанных опухолях матки.
- Предусматривается дистанционная ЛТ и/или брахитерапия. Брахитерапия подразумевает облучение матки при отсутствии хирургического этапа лечения или облучение культи влагалища в послеоперационном периоде.
- Предписанные дозы дистанционной ЛТ: суммарная доза 45,0–50,4 Гр в режиме фракционирования 1,8–2,0 Гр 5 раз в неделю (фракционирование, принятое в клинике). При наличии остаточной опухоли в области тазовых лимфатических узлов или в параметрии применяется послеоперационная конформная ЛТ с использованием интегрированного или последовательного стереотаксического буста до суммарных доз 55–60 Гр (EQD2) при микроскопической остаточной опухоли или до 66 Гр (EQD2) при макроскопической остаточной опухоли.
- Сроки проведения послеоперационного облучения культи влагалища зависят от ее заживления, предпочтительно проводить через 6–8 недель, но не позже 12 недель после операции. При планировании послеоперационной брахитерапии рекомендуется облучать не более верхних 2/3 влагалища на глубину 0,5 см от слизистой.
- При проведении самостоятельной брахитерапии назначают 3 фракции по 7 Гр или 5 фракций по 6 Гр или 4 фракции по 5,5 Гр.

- При противопоказаниях к хирургическому лечению проводится самостоятельная сочетанная ЛТ или самостоятельная брахитерапия в зависимости от риска прогрессирования. При самостоятельной брахитерапии дозы должны достигать 48 Гр (EQD2) на область тела, шейки матки и верхней трети (1–2 см) влагалища, при сочетанной ЛТ увеличиваются до 65 Гр (EQD2). При использовании МРТсуммарная доза на GTV может быть увеличена до ≥ 80 Гр (EQD2).
- Возможности проведения паллиативной ЛТ определяются распространенностью опухолевого процесса и общим состоянием больной. Суммарные дозы могут достигать 40–50 Гр.
- При рецидиве РТМ в культе влагалища или наличии метастаза во влагалище как единственного проявления заболевания рекомендовано проведение внутритканевой ЛТ. Суммарная доза планируется с учетом ранее проведенного лечения на планируемый объем опухолевого образования и может достигать 30–50 Гр (EQD2) (внутритканевая ЛТ проводится в крупных клиниках, имеющих опыт такого лечения).

4. ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- После самостоятельной гормонотерапии показано УЗИ органов малого таза каждые 3 мес. и аспирационная биопсия эндометрия каждые 6 мес. При появлении ациклических кровянистых выделений показано внеочередное обследование.
- Физикальное обследование, в том числе гинекологический осмотр — каждые 3 мес. в течение 2 лет, затем — каждые 6 мес. в течение еще 3 лет.
- КТ органов малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастированием — каждые 3 мес. в течение 2 лет, затем — каждые 6 мес. в течение еще 3 лет (возможна замена экспертным УЗИ тех же зон с той же периодичностью).
- КТ органов грудной клетки — 1 раз в год.
- МРТ и ПЭТ-КТ с контрастированием — по показаниям.

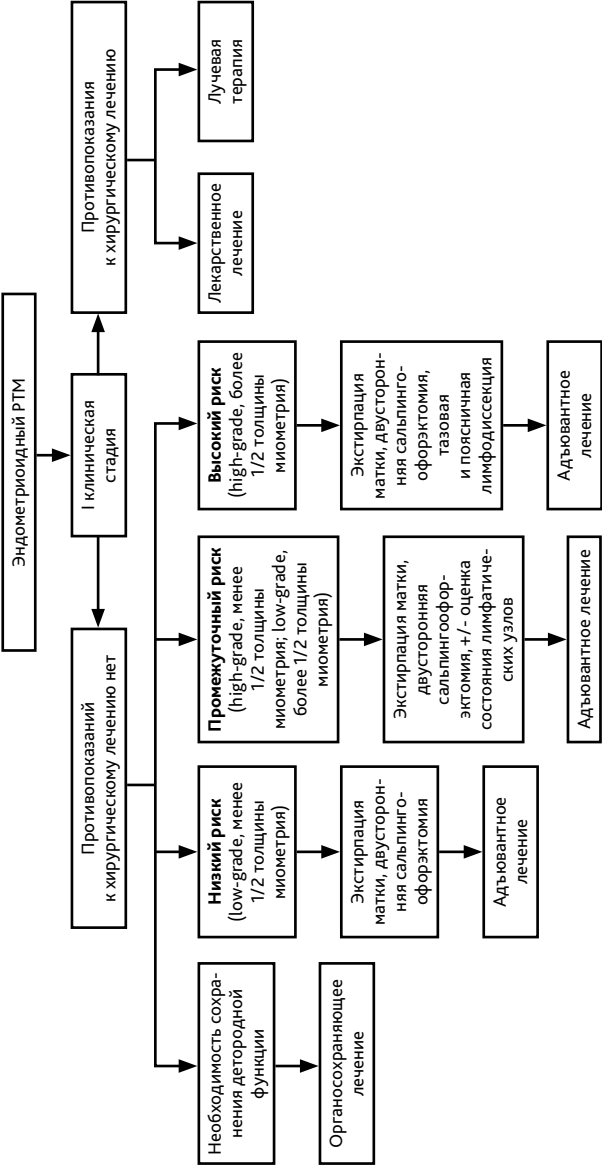


Рисунок 1. Тактика лечения эндометриоидного РТМ (I клиническая стадия)

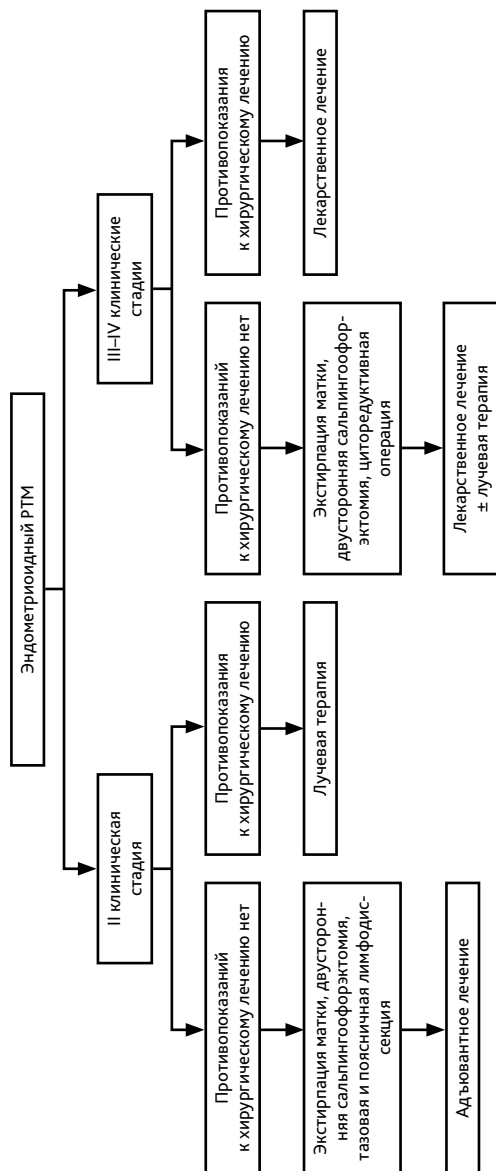


Рисунок 1 (продолжение). Тактика лечения эндометриоидного РТМ (II-IV клинические стадии)

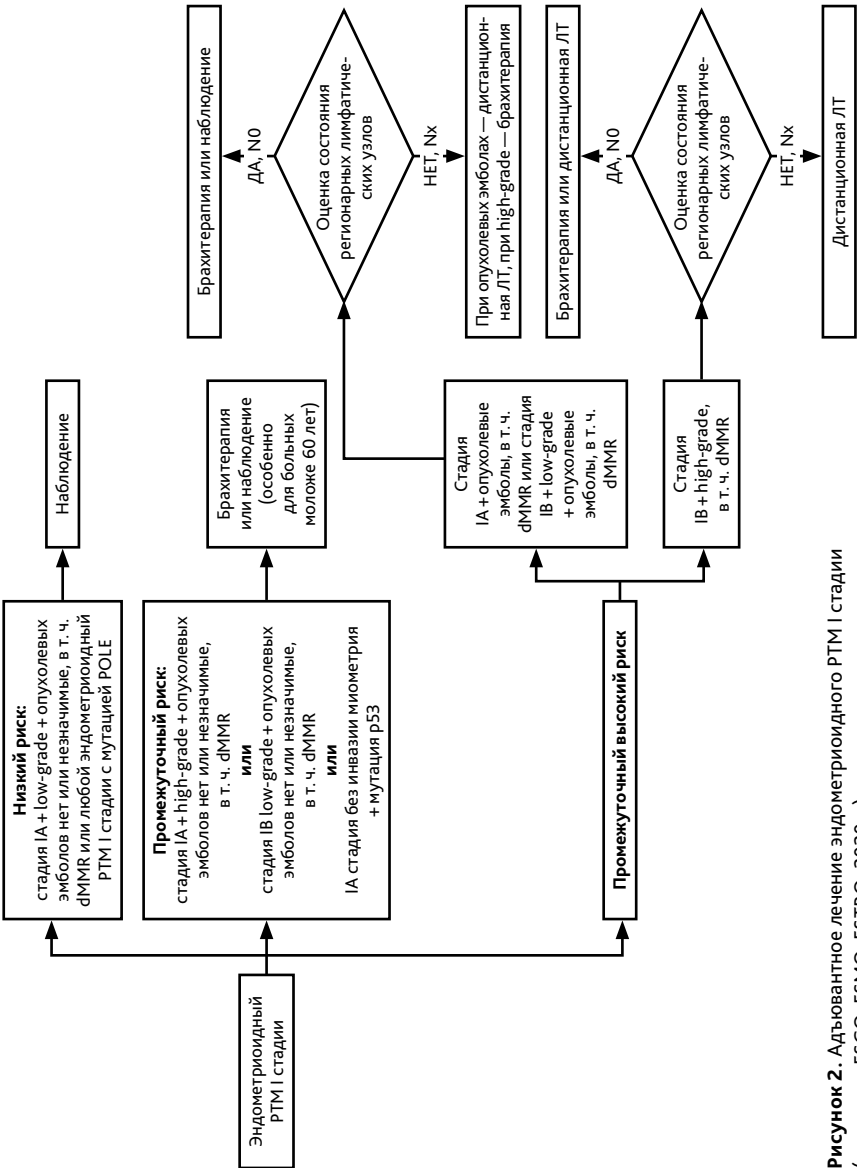


Рисунок 2. Адъювантное лечение эндометриоидного РТМ I стадии (консенсус ESGO, ESMO, ESTRO, 2020 г.)

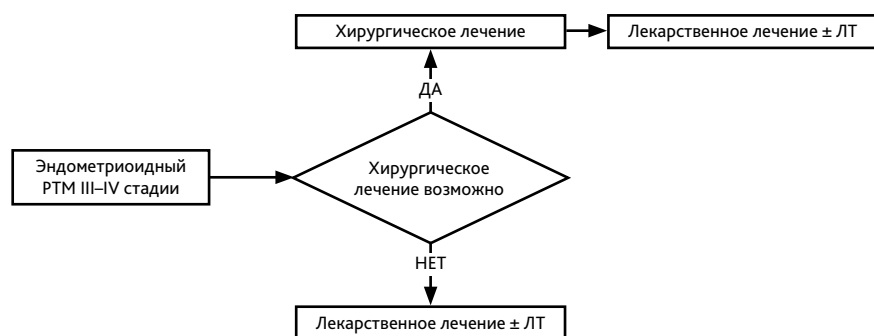
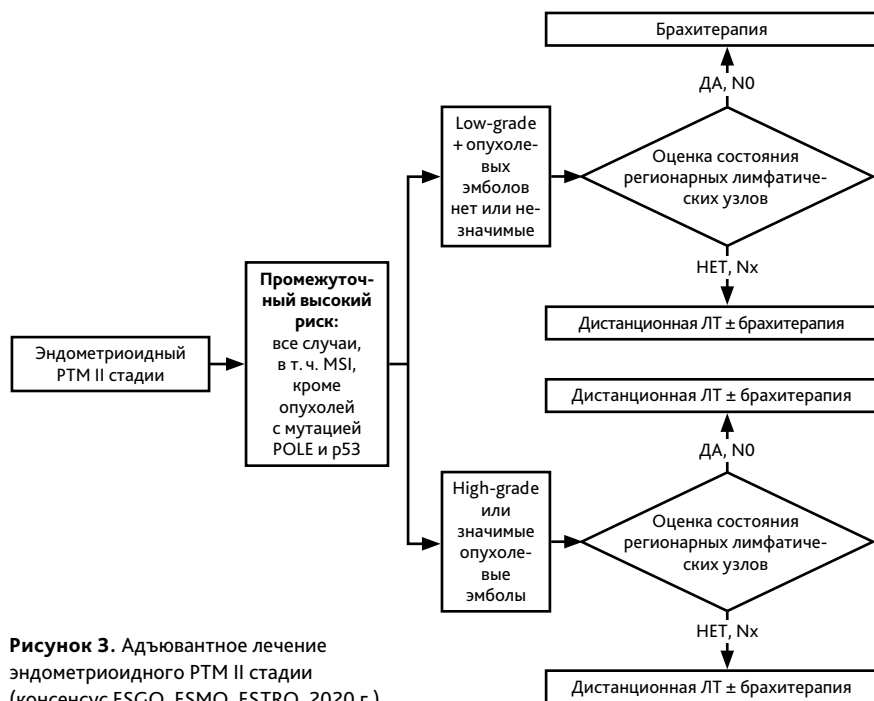


Рисунок 3. Тактика лечения эндометриоидного PTM III-IV стадий

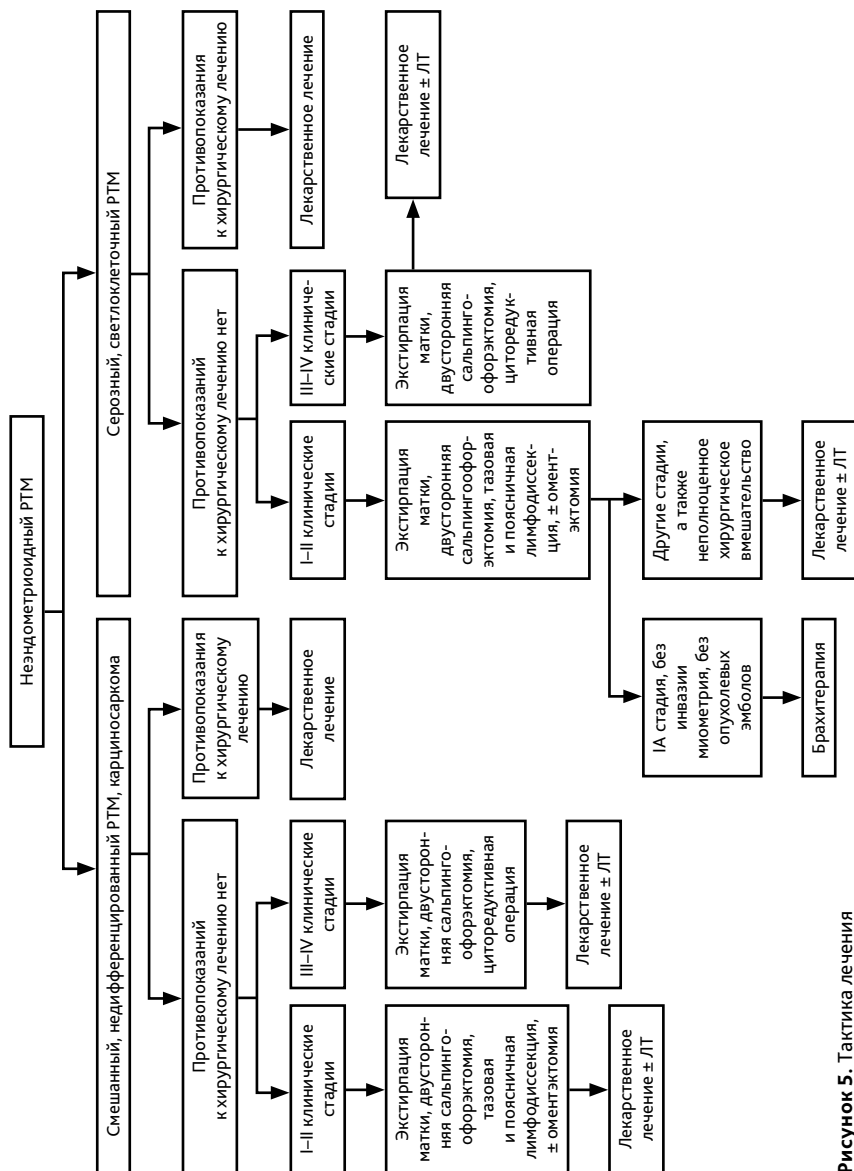


Рисунок 5. Тактика лечения неэндометриоидного РММ

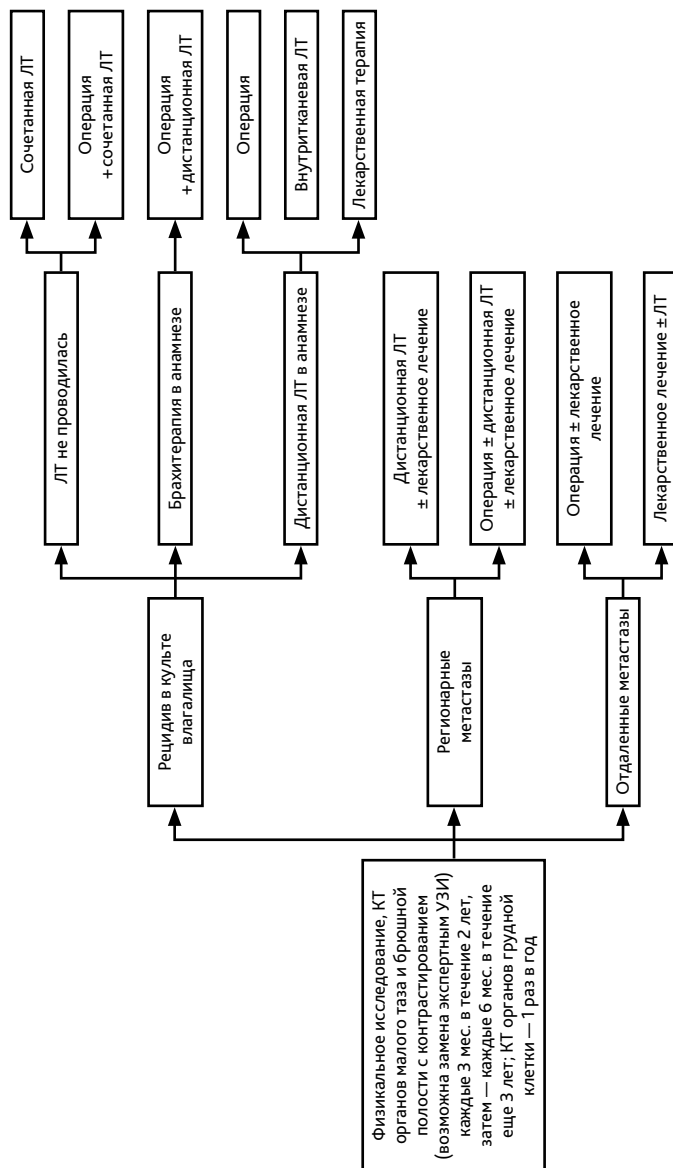


Рисунок 6. Тактика лечения при прогрессировании РТМ

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.2-07>

Цитирование: Ульрих Е.А., Румянцев А.А., Телетаева Г.М. и соавт. Злокачественные трофобластические опухоли. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):195–213.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ
ТРОФОБЛАСТИЧЕСКИЕ 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: Ульрих Е.А., Румянцев А.А., Телетаева Г.М., Хохлова С.В., Урманчеева А.Ф.

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

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

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

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

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

Источник	Гистологический тип	Морфологический код ¹	МКБ-10
Ворсины хориона	Полный пузырный занос	9100/0	O01
	Частичный пузырный занос	9103/0	O01
	Инвазивный/метастатический пузырный занос	9100/1	D39
	Атипический ворсинчатый хорион	–	–



Источник	Гистологический тип	Морфологический код ¹	МКБ-10
Промежуточный трофобласт	Хориокарцинома	9100/3	C58
	Трофобластическая опухоль плацентарного ложа	9104/1	D39
	Гиперэргическая реакция плацентарного ложа	–	–
	Эпителиоидная трофобластическая опухоль	9105/3	C58
	Узел плацентарного ложа/ атипический узел плацентарного ложа	–	–
	Смешанные трофобластические опухоли	–	–

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

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

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

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

Параметр/количество баллов	0	1	2	4
Возраст	< 40 лет	≥ 40 лет	–	–
Предшествовавшая беременность	Пузырный занос	Аборт	Доношенная беременность	–
Интервал между окончанием последней беременности и началом химиотерапии (ХТ)	< 4 мес.	4–6 мес.	7–12 мес.	> 12мес.
Уровень β-ХГЧ в крови до начала ХТ, мМЕ/мл	< 1000	1000 – < 10 000	10 000 – < 100 000	≥ 100 000
Размер наибольшей опухоли (включая опухоль в матке), см	< 3	3–5	> 5	–

Параметр/количество баллов	0	1	2	4
Локализация метастазов	Легкие	Селезенка, почки	ЖКТ	Головной мозг, печень
Количество метастазов	–	1–4	5–8	> 8
Предшествующая неэффективная ХТ (количество препаратов)	–	–	1	≥ 2

β-ХГЧ — бета-субъединица хорионического гонадотропина человека.

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

2. ДИАГНОСТИКА

2.1. Клинические проявления

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

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

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

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

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



Любая женщина с продолжающимися маточными кровотечениями после беременности (роды/аборт) относится к группе риска наличия трофобластической болезни.

При маточных кровотечениях, продолжающихся в течение более чем 8 нед. после беременности (роды/аборт), должен быть выполнен тест на наличие β -ХГЧ в моче.

2.2. Обследование

Рекомендуемый алгоритм обследования представлен на рис. 1 и 2. Диагностика включает следующие обследования:

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

Таблица 5. Нормальные значения β -ХГЧ в зависимости от сроков гестации

Сроки беременности, акушерские недели	Показатель β -ХГЧ, мМЕ/мл
Небеременные женщины	0–5
Результат сомнительный	5–25

Сроки беременности, акушерские недели	Показатель β-ХГЧ, мМЕ/мл
Беременность 3–4 неделя	25–156
Беременность 4–5 неделя	101–4870
Беременность 5–6 неделя	1110–31 500
Беременность 6–7 неделя	2560–82 300
Беременность 7–8 неделя	23 100–151 000
Беременность 8–9 неделя	27 300–233 000
Беременность 9–13 неделя	20 900–291 000
Беременность 13–18 неделя	6140–103 000
Беременность 18–23 неделя	4720–80 100
Беременность 23–41 неделя	2700–78 100

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

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

3. ЛЕЧЕНИЕ

Основным методом лечения гестационной трофобластической неоплазии является противоопухолевая лекарственная терапия, позволяющая достичь выздоровления у большинства больных с сохранением репродуктивной функции. Лечение должно быть начато в кратчайшие сроки и проводиться в специализированных отделениях, имеющих опыт лечения таких больных. Кровотечение из опухоли не является противопоказанием к началу ХТ, которую необходимо проводить одновременно с интенсивной гемостатической терапией. Рекомендуемые алгоритмы лечения злокачественных трофобластических опухолей представлены на рис. 3–6.

3.1. Пузырный занос

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

3.2. Инвазивный пузырный занос и хориокарцинома

- Данные опухоли высокочувствительны к ХТ. Лекарственная терапия (в сочетании с хирургическим вмешательством или без него) эффективна в 90–100% случаев трофобластической неоплазии низкого риска и в 80–90% случаев высокого риска. Для определения прогноза и тактики лечения необходимо классифицировать опухоль по стадии и группе риска развития резистентности (табл. 2, 3). Лечение следует проводить в специализированной клинике, располагающей современными возможностями диагностики и опытом успешного лечения этой категории больных. Тактика лечения должна быть определена на мультидисциплинарном консилиум. При опухолях низкого риска развития резистентности (< 6 баллов) рекомендуется монокимиотерапия (табл. 6, рис. 3); при опухолях высокого риска развития резистентности (≥ 7 баллов) — ХТ по схеме ЕМА-СО (табл. 6, рис. 4).
- При опухолях ультравысокого риска резистентности (≥ 13 баллов) возможно использование схемы ЕМА-СО, однако предпочтительнее схема ЕР/ЕМА (рис. 5). Для профилактики неконтролируемого лизиса опухоли и кровотечения, особенно при метастазах в головном мозге, а также в случае неудовлетворительного общего состояния пациентки (ЕСОГ (Eastern Cooperative Oncology Group) ≥ 3 баллов), целесообразно начинать индукционную ХТ с использования редуцированного режима: эпопозид 100 мг/м² в/в и цисплатин 20 мг/м² в/в в 1-й и 2-й дни, 1–3 курса еженедельно под контролем β -ХГЧ до начала стандартной ХТ.
 - У пациентов с метастазами в головном мозге увеличение дозы метотрексата в режимах ЕР/ЕМА и ЕМА-СО до 1000 мг/м² улучшает проникновение через гематоэнцефалический барьер; необходимо увеличить длительность инфузии с 12 до 24 часов и дополнительно использовать кальция фолинат 15 мг

- внутри каждые 6 часов, 12 доз, начиная через 32 часа после начала инфузии метотрексата.
- При метастазах в головном мозге возможно стереотаксическое облучение или облучение гамма-ножом, а также лучевая терапия (ЛТ) всего головного мозга в СОД (суммарная очаговая доза) 30 Гр суточными фракциями по 2 Гр одновременно с ХТ.
 - Самостоятельное хирургическое лечение (гистерэктомия с сальпингэктомией) при неметастатической форме может рассматриваться только у пациенток, не желающих сохранять фертильность.
 - Лекарственное лечение рекомендуется проводить до нормализации β -ХГЧ с последующими 2–3 консолидирующими курсами ХТ (при низком риске развития лекарственной резистентности с 0–2 баллами возможно ограничиться 2 консолидирующими курсами химиотерапии).
 - Требуется строгое соблюдение сроков начала очередного курса ХТ.
 - Мониторинг после лечения включает анализ β -ХГЧ ежемесячно в течение 12 мес.;
 - В течение 12 мес. после лечения рекомендуется контрацепция, предпочтительны гормональные оральные контрацептивы.

Таблица 6. Режимы химиотерапии 1-й линии трофобластических опухолей

Группа риска	Режим химиотерапии
Низкий риск	Метотрексат 1 мг/кг в/м в 1-й, 3-й, 5-й, 7-й дни + кальция фолинат 0,1 мг/кг в/м во 2-й, 4-й, 6-й, 8-й дни, через 30 ч после введения метотрексата; повторение курсов каждые 2 недели (с 15-го дня, считая от 1-го дня предыдущего курса химиотерапии) ^{1,2,3}
	Метотрексат 50 мг в/м в 1-й, 3-й, 5-й, 7-й дни, кальция фолинат 15 мг внутрь во 2-й, 4-й, 6-й, 8-й дни через 24 часов после введения метотрексата; повторение курсов каждые 2 недели (с 15-го дня, считая от 1-го дня предыдущего курса химиотерапии)
	Метотрексат 0,4 мг/кг в/в в 1–5 дни каждые 14 дней (максимальная суточная доза 25 мг)
	Дактиномицин 0,5 мг в/в струйно в 1–5-й дни (с противорвотной терапией); повторение курсов каждые 2 недели, (с 15-го дня, считая от 1-го дня предыдущего курса химиотерапии)
	Дактиномицин 1,25 мг/м ² (максимум 2 мг) в/в в 1-й день; повторение курсов каждые 2 недели, (с 15-го дня, считая от 1-го дня предыдущего курса химиотерапии)
Высокий риск	ЕМА-СО <ul style="list-style-type: none">• Этопозид 100 мг/м² в/в кап. в 1-й и 2-й дни• Дактиномицин 500 мкг в/в в 1-й и 2-й дни• Метотрексат^{2,3} 300 мг/м² в/в кап. 12-часовая инфузия (либо 100 мг/м² в/в струйно с последующей 12-часовой инфузией в дозе 200 мг/м²) в 1-й день<ul style="list-style-type: none">– Кальция фолинат 15 мг в/м через 24 часа после введения метотрексата, затем — каждые 12 ч (всего 4 дозы)• Циклофосамид 600 мг/м² в/в кап. в 8-й день• Винкристин 0,8 мг/м² (максимально до 2 мг) в/в струйно в 8-й день<ul style="list-style-type: none">– Г-КСФ (короткого действия) 5 мкг/кг п/к в течение 3–4 дней в неделю, т. е. на 4-й, 5-й, 6-й, (7-й) дни и на 10-й, 11-й, 12-й, (13-й) дни каждого курса ЕМА-СО. Повторение курсов с 15-го дня, считая от 1-го дня предыдущего курса.

Группа риска	Режим химиотерапии
Ультравысокий риск ^{4,5}	<p>ЕМА-ЕР</p> <ul style="list-style-type: none"> • Этопозид 100 мг/м² в/в кап. в 1-й день • Метотрексат^{2,3} 300 мг/м² в/в кап. 12-часовая инфузия (либо 100 мг/м² в/в струйно с последующей 12-часовой инфузией в дозе 200 мг/м²) в 1-й день <ul style="list-style-type: none"> – Кальция фолинат 15 мг в/м через 24 ч после введения метотрексата, затем — каждые 12 ч (всего 4 дозы) • Дактиномицин 500 мкг в/в в 1-й день • Этопозид 100–150 мг/м² в/в кап. в 8-й день • Цисплатин 75 мг/м² в/в кап. в 8-й день <ul style="list-style-type: none"> – Г-КСФ (короткого действия) 5 мкг/кг п/к в 9–14-й дни. <p>Повторение курсов с 15-го дня, считая от 1-го дня предыдущего курса.</p> <hr/> <p>ЕР-ЕМА</p> <ul style="list-style-type: none"> • Этопозид 100–150 мг/м² в/в кап. в 1-й день • Цисплатин 75 мг/м² в/в кап. в 1-й день • Этопозид 100 мг/м² в/в кап. в 8-й день • Метотрексат^{2,3} 300 мг/м² в/в кап. 12-часовая инфузия (либо 100 мг/м² в/в струйно с последующей 12-часовой инфузией в дозе 200 мг/м²) 8 день <ul style="list-style-type: none"> – Кальция фолинат 15 мг в/м через 24 ч после введения метотрексата, затем — каждые 12 ч (всего 4 дозы) • Дактиномицин 500 мкг в/в в 8-й день <ul style="list-style-type: none"> – Г-КСФ (короткого действия) 5 мкг/кг п/к с 3-го по 6-й и с 10-го по 13-й дни. <p>Повторение курсов с 15-го дня, считая от 1-го дня предыдущего курса.</p>

¹ Предпочтительный режим ввиду равной эффективности при меньшей токсичности.

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

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

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

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

При метастазах в головном мозге возможно стереотаксическое облучение или облучение гамма-ножом, либо ЛТ всего головного мозга в СОД 30 Гр суточными фракциями по 2 Гр одновременно с ХТ.

Решение вопроса о ЛТ должно приниматься на консилиуме с участием специалистов, имеющих опыт лечения таких больных.

3.3. Опухоль плацентарного ложа и эпителиоидная трофобластическая опухоль

- Эти опухоли менее чувствительны к ХТ, имеют более высокую вероятность развития резистентности. Первым этапом рекомендуется хирургическое лечение

- (гистерэктомия с биопсией тазовых лимфатических узлов, удаление потенциально операбельных метастатических очагов).
- При I стадии болезни после выполнения гистерэктомии возможно наблюдение при четком мониторинге с помощью определения β -ХГЧ или КТ/МРТ (при неинформативности β -ХГЧ) при соблюдении всех следующих условий:
 - интервал от последней беременности менее 2 лет;
 - поверхностная инвазия;
 - отсутствие некротической ткани в опухоли;
 - количество митозов менее 5/10.
 - Во всех остальных случаях показано проведение системной лекарственной терапии с назначением адъювантной ХТ или ХТ 1-й линии при метастатических формах заболевания [ХТ с включением препаратов платины (ЕМА/ЕР, ЕР/ЕМА) либо другие режимы (ТР/ТЕ, ВЕР, VIP, ICE)].
 - В случае крайней заинтересованности в сохранении фертильности возможна попытка неоадъювантной ХТ с включением препаратов платины и этопозида [(ЕМА/ЕР, ЕР/ЕМА) либо другие режимы (ТР/ТЕ, ВЕР, VIP, ICE)] с последующей органосохраняющей операцией и адъювантной ХТ в центрах, обладающих опытом лечения таких пациенток.

Рекомендуемый алгоритм лечения опухоли плацентарного ложа и эпителиоидной трофобластической опухоли представлен на рис. 6.

3.4. Лечение резистентных форм

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

- Отсутствие снижения β -ХГЧ (плато) или снижение уровня β -ХГЧ менее чем на 10 % в трех последовательных анализах крови, сданных в течение 10 дней.
- Увеличение уровня β -ХГЧ во время или после окончания ХТ (в ближайшие 6 мес.) в трех последовательных анализах крови, сданных в течение 10 дней (однократное увеличение требует подтверждения). Необходимо повторное полное клинично-инструментальное обследование с перерасчетом группы риска по FIGO (в соответствии с новой суммой баллов, табл. 3), лекарственное/комбинированное лечение (табл. 7).

Таблица 7. Лечение резистентных форм трофобластических опухолей

Группа риска	Режим химиотерапии
Низкий риск ¹	Дактиномицин ² 500 мкг в/в струйно в 1–5-й дни (с противорвотной терапией); повторение курсов с 15-го дня, считая от 1-го дня предыдущего курса
	ЕМА-СО ³ (см. табл. 6)



Группа риска	Режим химиотерапии
Высокий риск ¹	<p>ЕМА-ЕР (см. табл. 6)</p> <hr/> <p>ЕР-ЕМА (см. табл. 6)</p> <hr/> <p>ТР/ТЕ (чередование режимов с повторением курсов с 15-го дня, считая от первого дня предыдущего курса):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ТР: <ul style="list-style-type: none"> – паклитаксел 135 мг/м² в/в в 1-й день – цисплатин 60–75 мг/м² в/в в 1-й день • ТЕ: <ul style="list-style-type: none"> – паклитаксел 135 мг/м² в/в в 1-й день – этопозид 150 мг/м² в/в в 1-й день – Г-КСФ (продолженного действия) 6 мг п/к во 2-й и в 16-й дни <hr/> <p>ВЕР⁴:</p> <ul style="list-style-type: none"> • блеомицин 30 мг в/в в 1-й, 3-й, 5-й дни или в 1-й, 8-й, 15-й дни • этопозид 100 мг/м² в/в в 1–5-й дни • цисплатин 20 мг/м² в/в в 1–5-й дни <ul style="list-style-type: none"> – Г-КСФ⁵ (продолженного действия) 6 мг в 8-й день или – Г-КСФ⁵ (короткого действия) 5 мкг/кг п/к в 6–14-й дни. <p>Повторение курсов каждые 3 нед., считая от первого дня предыдущего курса</p> <hr/> <p>VIP</p> <ul style="list-style-type: none"> • этопозид 75 мг/м² в/в в 1–5-й дни • ифосфамид 1200 мг/м² в/в в 1–5-й дни • месна 100% от дозы ифосфамида в/в болюсно за 15 мин. до введения ифосфамида, затем — через 4 и 8 часов после введения ифосфамида в 1–5-й дни • цисплатин 20 мг/м² в/в в 1–5-й дни <ul style="list-style-type: none"> – Г-КСФ (продолженного действия) 6 мг в 8-й день или – Г-КСФ (короткого действия) 5 мкг/кг п/к в 6–14-й дни. <p>Повторение курсов каждые 3 нед., считая от первого дня предыдущего курса</p> <hr/> <p>ICE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ифосфамид 1200 мг/м² в/в в 1–3-й дни • месна 100% от дозы ифосфамида в/в болюсно за 15 мин. до введения ифосфамида, затем — через 4 и 8 часов после введения ифосфамида в 1–3-й дни • карбоплатин AUC4 в/в в 1-й день • этопозид 75 мг/м² в/в в 1–3-й дни <ul style="list-style-type: none"> – Г-КСФ (продолженного действия) 6 мг п/к в 4-й день или – Г-КСФ (короткого действия) 5 мкг/кг п/к в 6–14-й дни. <p>Повторение курсов каждые 3 нед., считая от первого дня предыдущего курса</p> <hr/> <p>TIP:</p> <ul style="list-style-type: none"> • паклитаксел 250 мг/м² в/в в 1-й день • ифосфамид 1500 мг/м² в/в во 2–5-й дни • месна 100% от дозы ифосфамида в/в болюсно за 15 мин. до введения ифосфамида, затем — через 4 и 8 часов после введения ифосфамида во 2–5-й дни • цисплатин 25 мг/м² в/в во 2–5-й дни. <p>Повторение курсов каждые 3 нед., считая от первого дня предыдущего курса</p> <hr/>

Группа риска	Режим химиотерапии
	Дополнительные режимы для пациенток с резистентностью к полихимиотерапии⁶ Капецитабин по 1250 мг/м ² × 2 раза в день внутрь в 1–14-й дни Повторение курсов каждые 3 нед., считая от первого дня предыдущего курса.
	Гемцитабин + цисплатин <ul style="list-style-type: none">• гемцитабин 600–800 мг/м² в/в в 1, 8, 15-й дни• цисплатин-25–30 мг/м² в/в в 1, 8, 15-й дни Повторение курсов каждые 4 нед., считая от первого дня предыдущего курса.
	Авелумаб 800 мг в/в каждые 2 нед., 3 консолидирующих цикла (МКЗ III-C)
	Пембролизумаб 200 мг в/в каждые 3 нед. или 400 мг в/в каждые 6 нед., 5 консолидирующих циклов (МКЗ III-C)
	Ниволумаб 240 мг в/в каждые 2 нед. или 480 мг в/в каждые 4 нед. (МКЗ III-C).

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

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

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

⁴ Количество курсов ХТ с использованием блеомицина не должно превышать 4 ввиду рисков развития лекарственных пульмонитов.

⁵ По показаниям.

⁶ Лекарственные препараты, которые продемонстрировали эффективность при лечении резистентных форм в выборочных исследованиях.

⁷ Возможно в комбинации с системной лекарственной терапией.

3.5. Трофобластическая болезнь на фоне развивающейся беременности

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

Диагностика

- Гистологической верификации не требуется
- УЗИ малого таза, брюшной полости
- МРТ малого таза, брюшной полости без контрастирования
- Оценка уровня β-ХГЧ в динамике

- Рентгенография легких с экранированием области матки или МРТ легких
- Пренатальное инвазивное тестирование кариотипа плода в случае сомнения, является ли беременность полным пузырным заносом с сосуществующим нормальным близнецом или возможной одноплодной беременностью с частичным пузырным заносом
- Пренатальное инвазивное тестирование кариотипа плода при монохориальной беременности в случаях подозрения на интраплацентарную хориокарциному
- Оценка функции щитовидной железы
- Оценка акушерских рисков.

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

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

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

3.6. Лечение пациенток с остаточной опухолью

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

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

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

3.7. Наблюдение

Необходим тщательный мониторинг за больными трофобластическими новообразованиями:

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

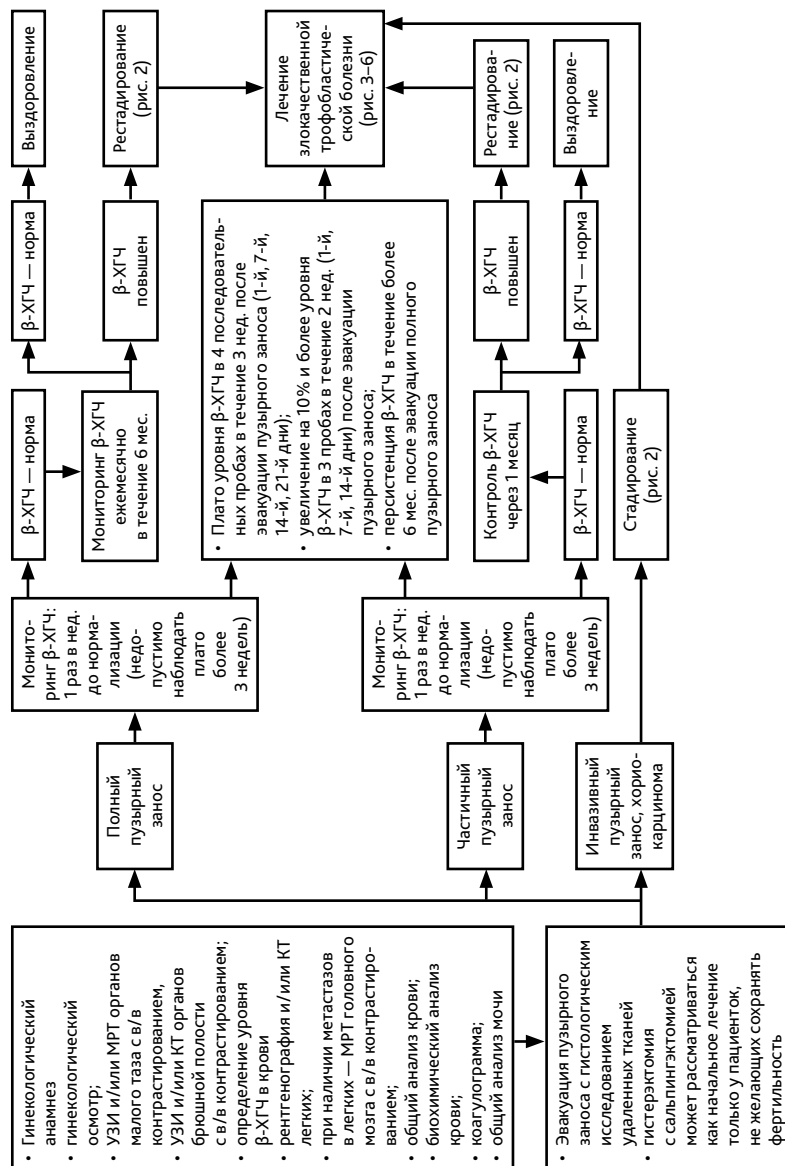


Рисунок 1. Рекомендуемый алгоритм лечения пузырного заноса

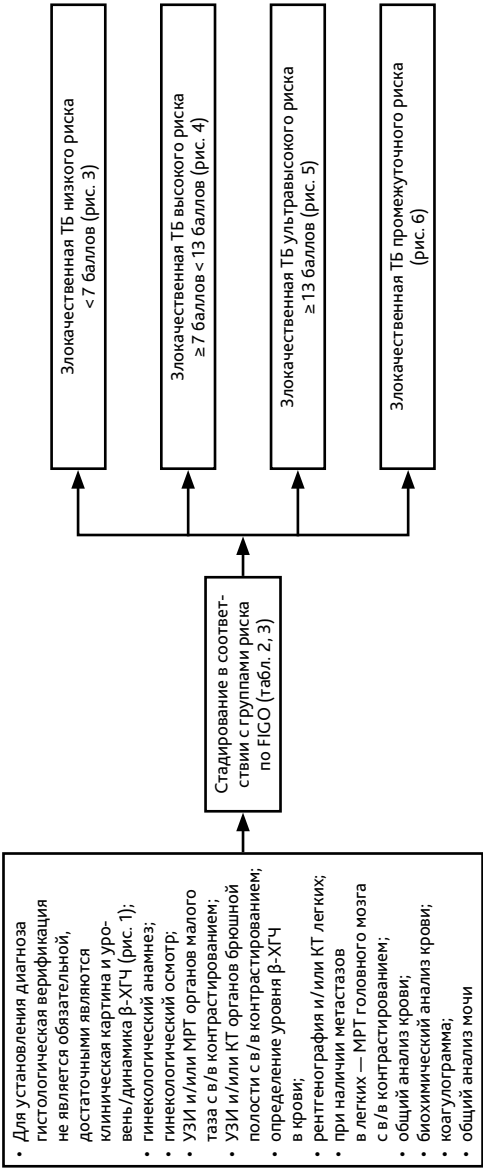


Рисунок 2. Рекомендуемый алгоритм диагностики и стадирования злокачественной трофобластической болезни (ТБ)

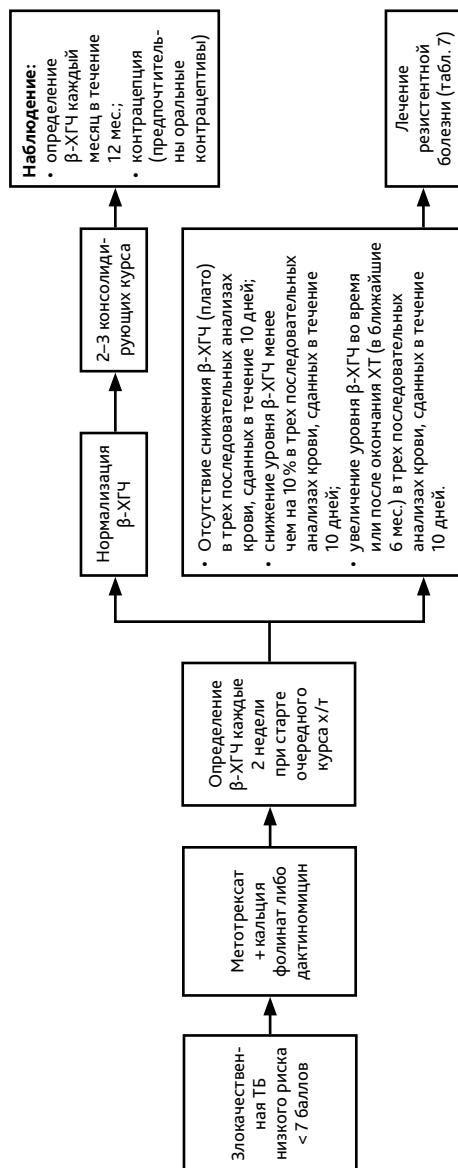


Рисунок 3. Рекомендуемый алгоритм лечения злокачественной трофобластической болезни (ТБ) низкого риска

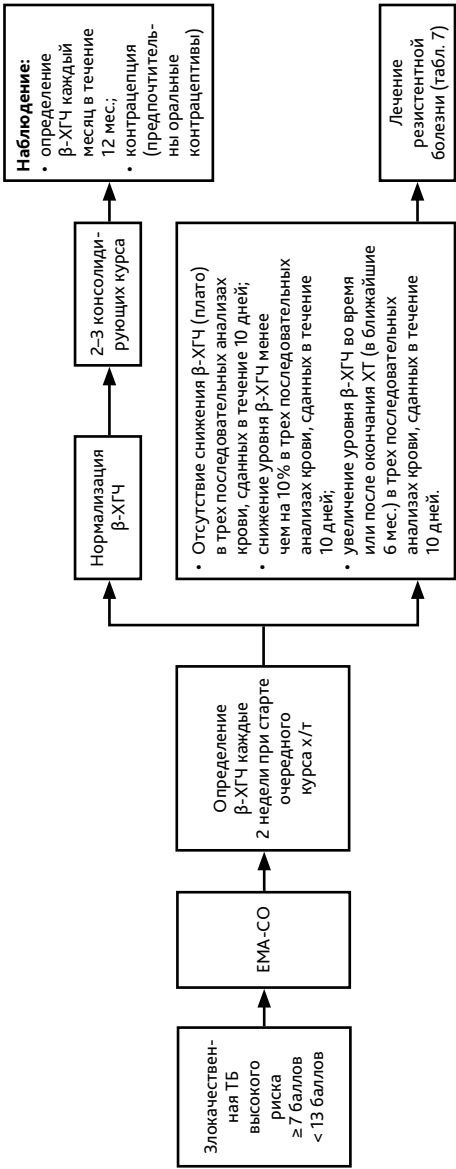


Рисунок 4. Рекомендуемый алгоритм лечения злокачественной трофобластической болезни (ТБ) высокого риска

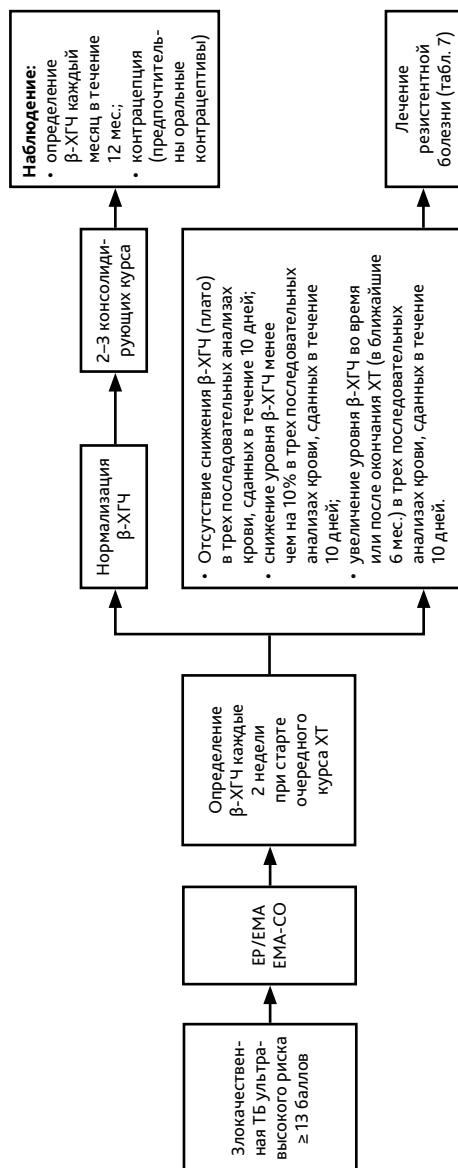
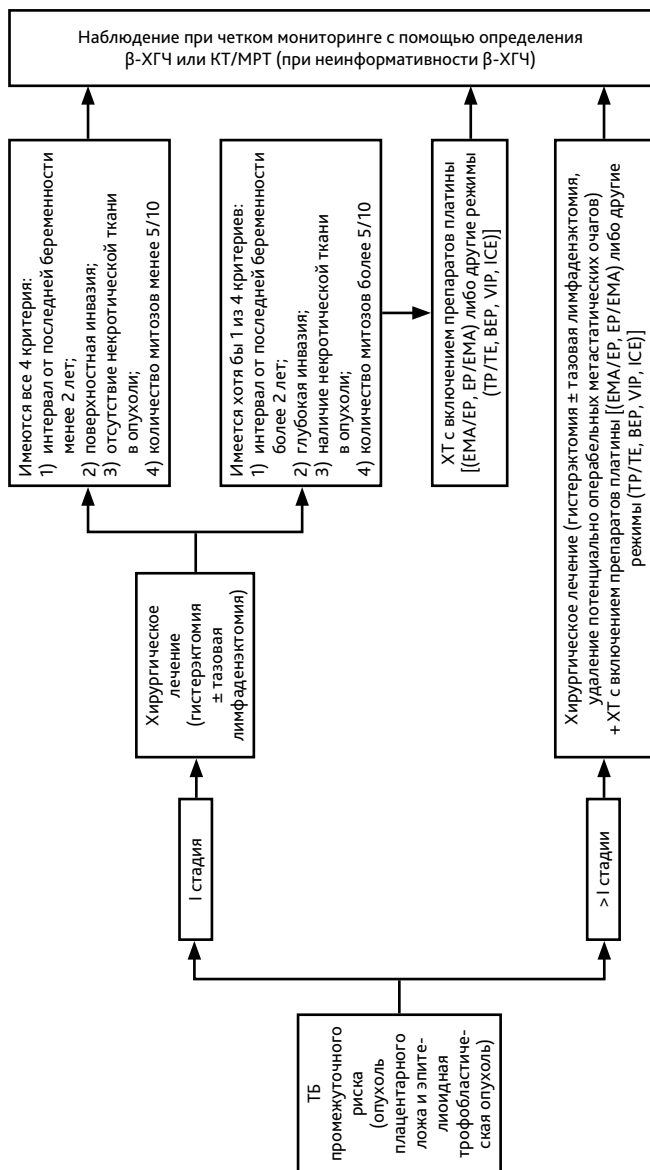


Рисунок 5. Рекомендуемый алгоритм лечения злокачественной трофобластической болезни (Тб) ультравысокого риска



В случае крайней заинтересованности в сохранении фертильности возможно рассмотреть вопрос о неоадьювантной ХТ с включением препаратов платины [(EMA/EP, EP/EMA) либо другие режимы (TP/TE, BEP, VIP, ICE)], далее — органосохраняющая операция, после операции — ХТ с включением препаратов платины [(EMA/EP, EP/EMA) либо другие режимы (TP/TE, BEP, VIP, ICE)].

Рисунок 6. Рекомендуемый алгоритм лечения злокачественной трофобластической болезни (ТБ) промежуточного риска (опухоль плацентарного ложа и эпителиоидная трофобластическая опухоль)

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.2-08>

Цитирование: Волкова М.И., Носов Д.А., Алексеев Б.Я. и соавт. Почечноклеточный рак. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):214–228.

ПОЧЕЧНОКЛЕТОЧНЫЙ РАК

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: Волкова М.И., Носов Д.А., Алексеев Б.Я., Гладков О.А., Матвеев В.Б.

Ключевые слова: почечноклеточный рак, иммунотерапия, ингибиторы m-TOR, тирозинкиназные ингибиторы, циторедуктивная нефрэктомия

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Стадирование почечноклеточного рака (ПКР) должно проводиться по системе TNM (9 издание, 2025 г., табл. 1).

Таблица 1. Стадирование рака почки по системе TNM (9-е издание, 2025 г.)

Клиническая стадия	Характеристика
Первичная опухоль (категория T)	
cTx	Первичная опухоль не может быть оценена
cT0	Нет признаков наличия первичной опухоли
cT1	Опухоль ≤ 7 см в наибольшем измерении, не выходит за пределы почки
cT1a	Опухоль ≤ 4 см в наибольшем измерении, не выходит за пределы почки
cT1b	Опухоль > 4 см, но ≤ 7 см в наибольшем измерении
cT2	Опухоль > 7 см в наибольшем измерении, не выходит за пределы почки
cT2a	Опухоль > 7 см, но ≤ 10 см, не выходит за пределы почки
cT2b	Опухоль > 10 см, но не выходит за пределы почки
cT3	Опухоль распространяется в крупные вены или перинефральные ткани, но не распространяется за пределы фасции Герота и не прорастает ипсилатеральный надпочечник
cT3a	Опухоль макроскопически распространяется на почечную вену или её сегментарные вены (с мышечной стенкой) либо опухоль прорастает в периренальные ткани и/или почечный синус (в клетчатку, окружающую почечную лоханку), но не выходит за пределы фасции Герота

Клиническая стадия	Характеристика
cT3b	Опухоль макроскопически распространяется в нижнюю полую вену ниже уровня диафрагмы
cT3c	Опухоль макроскопически распространяется в нижнюю полую вену выше уровня диафрагмы или прорастает стенку нижней полой вены
cT4	Опухоль распространяется за пределы фасции Герота (и может прорастать в ипсилатеральный надпочечник)
Лимфатические узлы (категория N)	
cNx	Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены
cN0	Отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах
cN1	Метастазы в регионарных лимфатических узлах
Отдаленные метастазы (категория M)	
Mx	Оценить наличие отдаленных метастазов невозможно
M0	Отдаленные метастазы отсутствуют
M1	Определяются отдаленные метастазы

Таблица 2. Соответствие стадий опухолевого процесса категориям TNM

Стадия	Категория T	Категория N	Категория M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
IV	T4	N _{любое}	M0
	T _{любое}	N _{любое}	M1

Гистологическая классификация выделяет следующие варианты рака почки (Moch, H., et al. 2016):

- светлоклеточный почечноклеточный рак;
- мультилокулярная кистозная опухоль с низким злокачественным потенциалом;
- папиллярный почечноклеточный рак;
- почечный рак, ассоциированный с наследственным лейомиоматозом и почечно-клеточным раком;
- хромофобноклеточный почечноклеточный рак;
- почечноклеточный рак из собирательных трубочек;
- медуллярный почечноклеточный рак;
- почечноклеточный рак, связанный с транслокацией MiT;
- почечно-клеточный рак, связанный с дефицитом сукцинатдегидрогеназы;

- муцинозный тубулярный и веретенновидноклеточный рак;
- тубулокистозный почечноклеточный рак;
- почечноклеточный рак, ассоциированный с наследственным поликистозом почек;
- папиллярный светлоклеточный почечноклеточный рак;
- неклассифицируемый почечноклеточный рак.

Градация ПКР по системе Фурмана, основанная на оценке характеристик клеточных ядер и ядрышек, выделяет четыре степени (G1-G4). В настоящее время предпочтительно применять классификацию WHO/ISUP, которая также выделяет четыре степени злокачественности.

Саркоматоидная дифференцировка не является самостоятельным гистологическим вариантом ПКР, может встречаться при любых морфологических формах рака почки, всегда соответствует G4 по Фурману и ассоциирована с неблагоприятным прогнозом.

2. ДИАГНОСТИКА

Целью обследования при ПКР является оценка локализации и распространенности опухолевого процесса. Стандартом диагностики и стадирования ПКР является мульти-спиральная четырехфазная КТ забрюшинного пространства, брюшной и грудной полостей, полости таза с в/в болюсным контрастированием. Больным с симптомами, подозрительными в отношении поражения костей, выполняется радиоизотопное исследование костей скелета. При необходимости может быть выполнено дополнительное исследование зон повышенного накопления РФП с помощью рентгенографии, однофотонно-эмиссионной томографии (ОФЭТ), КТ или МРТ. Пациентам с общемозговыми и/или очаговыми неврологическими симптомами показана МРТ головного мозга с контрастным усилением. Диагностическая эффективность ПЭТ-КТ с любыми трейсерами при ПКР неизвестна, метод не рекомендован к применению в рутинной практике ввиду его невысокой чувствительности при данном заболевании.

Морфологическую верификацию первичного образования или отдаленных метастазов выполняют с целью установления гистологического варианта опухоли перед назначением системной противоопухолевой терапии, а также перед применением аблативных методов лечения или динамического наблюдения за больными с небольшими размерами первичного образования. У пациентов с множественными злокачественными новообразованиями с целью дифференциальной диагностики источников диссеминации также необходима верификация.

Пациентам в возрасте ≤ 46 лет, с семейным анамнезом рака почки, множественными билатеральными опухолями почечной паренхимы показано генетическое консультирование.

Рекомендуемый алгоритм обследования при ПКР представлен на рис. 1.

3. ЛЕЧЕНИЕ

Рекомендуемый алгоритм лечения при ПКР представлен на рис. 1.

3.1. Клинически локализованный и местно-распространенный ПКР (T1–4N0–1M0)

Основным методом лечения при клинически локализованном и местно-распространенном ПКР (cT1–4N0–1M0) является хирургический. Стандартным подходом при ПКР cT1 является резекция почки. Отобранным пациентам с категорией cT2 допустимо выполнение органосохраняющего лечения. При абсолютных показаниях к резекции почки возможно выполнение органосохраняющих вмешательств при любой клинической стадии ПКР. Нефрэктомия выполняется пациентам с опухолями cT1, локализация и размеры которых делают выполнение органосохраняющего лечения технически невозможным, а также больным ПКР cT2–4. Лимфодиссекция при клинически негативных лимфоузлах (cN0) не является обязательной. При наличии увеличенных забрюшинных лимфоузлов (cN1) лимфодиссекция выполняется со стабилизирующей целью. Положительное влияние лимфодиссекции на отдаленные результаты лечения не доказано. Аблативные методы в стандарты лечения ПКР не входят и могут рассматриваться как альтернатива хирургическому лечению наряду с динамическим наблюдением у больных с крайне высоким операционным риском, имеющих малые периферически расположенные опухоли почки.

После хирургического лечения 10-летняя выживаемость больных в зависимости от стадии варьирует от 30% до 85%.

После радикального хирургического лечения адъювантная ЛТ не проводится, поскольку не способствуют улучшению общей выживаемости.

После радикального хирургического лечения больных светлоклеточным ПКР промежуточного и высокого риска рецидива (T2N0M0G4, T3–4N0–1M0G1–4, T1–4N1M0G1–4) и пациентов с отдаленными метастазами светлоклеточного ПКР рекомендовано проведение адъювантной иммунотерапии пембролизумабом 200 мг каждые 3 недели в течение 12 мес. (МКЗ 0-B)¹.

3.2. Диссеминированный ПКР (M1)

3.2.1. Факторы прогноза

Популяция больных диссеминированным ПКР прогностически неоднородна. До 2010 г. для оценки прогноза пациентов, которым проводится терапия ИНФ и/или ИЛ-2, использовалась прогностическая модель Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC). В настоящее время для оценки прогноза при проведении системной терапии в клинической практике

¹ *Магнитуа клинической значимости.*

используется прогностическая модель IMDC, которая представляет собой модифицированную модель MSKCC. В основе модели IMDC лежат факторы, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом пациентов, получавших антиангиогенную терапию (табл. 3).

Таблица 3. Модели прогноза больных диссеминированным раком почки, получавших системную терапию, IMDC (D. Heng, 2010 г.) и MSKCC (R. Motzer, 2002 г.)

Прогностическая модель	IMDC	MSKCC
Факторы риска	1) время от установления диагноза до начала лекарственной терапии < 1 года; 2) соматический статус по шкале Карновского < 80%; 3) концентрация скорректированного по альбумину уровня сывороточного кальция > ВГН; 4) уровень гемоглобина < НГН; 5) количество нейтрофилов > ВГН; 6) количество тромбоцитов > ВГН	1) время от установления диагноза до начала лекарственной терапии < 1 года; 2) соматический статус по шкале Карновского < 70%; 3) концентрация скорректированного по альбумину уровня сывороточного кальция > ВГН; 4) повышение уровня ЛДГ > 1,5 ВГН; 5) уровень Нб < НГН
Группа прогноза	Медиана общей продолжительности жизни, мес. ¹	
Благоприятный (0 факторов)	43,3	29,6
Промежуточный (1–2 фактора)	22,5	13,8
Неблагоприятный (≥ 3 факторов)	7,8	4,9

¹ На фоне антиангиогенной таргетной терапии в группах риска IMDC, на фоне цитокиновой терапии в группах риска MSKCC.

3.2.2. Лечение

3.2.2.1. Локальное лечение

Выполнение циторедуктивной нефрэктомии до начала системной терапии целесообразно у пациентов, способных перенести хирургическое вмешательство, с 0–1 факторами риска IMDC или MSKCC, потенциально резектабельной первичной опухолью. У больных с 2–3 факторами риска вопрос о целесообразности циторедуктивной нефрэктомии может быть решен индивидуально, после оценки эффекта индукционной системной терапии. Пациентам с наличием > 3 факторов риска циторедуктивное хирургическое лечение не показано, так как не приводит к увеличению общей выживаемости. Больным с клинически значимыми и/или жизнеугрожающими симптомами первичной опухоли допустимо выполнение паллиативной циторедуктивной нефрэктомии независимо от количества факторов риска.

Радикальное удаление солитарных метастазов может рассматриваться в качестве возможного лечебного подхода у тщательно отобранных больных группы благоприятного прогноза IMDC/MSKCC с метасинхронными (> 24 месяцев после удаления первичной опухоли) метастазами. Вопрос об удалении синхронных солитарных метастазов с целью потенциального излечения и/или дифференциальной диагностики с другим злокачественным новообразованием должен обсуждаться индивидуально на междисциплинарном консилиуме.

Пациентам, подвергнутым радикальному удалению первичной опухоли и метастазов, может быть рекомендована адъювантная иммунотерапия пембролизумабом в течение 1 года.

Паллиативное удаление метастазов ПКР допустимо у отдельных пациентов, прежде всего, — с поражением костей или ЦНС, для уменьшения интенсивности клинических проявлений заболевания и профилактики осложнений, угрожающих жизни и/или снижающих ее качество.

Альтернативой хирургическому лечению метастазов является стереотаксическая ЛТ.

ЛТ может быть использована с паллиативной целью при наличии болевого синдрома у больных с метастатическим поражением костей, а также при симптомных метастазах в ЦНС.

3.2.2.2. Системная противоопухолевая терапия

В настоящее время для клинического использования рекомендованы следующие препараты (табл. 4).

Таблица 4. Препараты и комбинации, рекомендованные для лечения диссеминированного ПКР

Препарат	Группа	Режим лечения
Сунитиниб ¹	Тирозинкиназный ингибитор VEGFR-1–3, PDGFR, c-KIT, FLT-3	50 мг/сут. внутрь 1–4 недели, 2 недели перерыв или 50 мг/сут. внутрь 1–2 недели, 1 неделя перерыв
Пазопаниб	Тирозинкиназный ингибитор VEGFR-1–3, c-KIT, PDGFR	800 мг/сут. внутрь ежедневно
Акситиниб ²	Высокоаффинный и селективный тирозинкиназный ингибитор VEGFR-1–3	5 мг × 2 раза в день внутрь ежедневно
Кабозантиниб	Тирозинкиназный ингибитор MET, VEGFR 1–3, c-KIT, AXL	60 мг × 1 раз в день внутрь ежедневно
Эверолимус	Ингибитор m-TOR	10 мг/сут. внутрь
Ленватиниб + эверолимус	Комбинация тирозинкиназного ингибитора FGFR 1–4, RET, VEGFR 1–3 и ингибитора m-TOR	Ленватиниб 18 мг/сут. внутрь + эверолимус 5 мг/сут. внутрь
Ниволумаб	Анти-PD-1 МКА	3 мг/кг или 240 мг в/в кап. каждые 2 недели или 480 мг в/в кап. каждые 4 недели

Препарат	Группа	Режим лечения
Пембролизумаб	Анти-PD-1 МКА	200 мг в/в кап. каждые 3 недели
Ниволумаб + ипилимумаб	Комбинация анти-PD-1 и анти-CTLA МКА	Ниволумаб 3 мг/кг + ипилимумаб 1 мг/кг в/в каждые 3 недели, 4 введения; далее через 3 недели начинается монотерапия ниволумабом 3 мг/кг или 240 мг в/в каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели
Ниволумаб + кабозантиниб	Комбинация анти-PD-1 МКА и тирозинкиназного ингибитора MET, VEGFR 1–3, c-KIT, AXL	Ниволумаб 240 мг в/в кап. каждые 2 недели или 480 мг в/в кап. каждые 4 недели + кабозантиниб 40 мг × 1 раз в день внутрь ежедневно
Пембролизумаб + акситиниб ²	Комбинация анти-PD-1 МКА с тирозинкиназным ингибитором VEGFR 1–3	Пембролизумаб 200 мг в/в кап. каждые 3 нед. или 400 мг в/в кап. каждые 6 нед. + акситиниб 5 мг × 2 раза в день
Пембролизумаб + левватиниб	Комбинация анти-PD-1 МКА с тирозинкиназным ингибитором FGFR 1–4, RET, VEGFR 1–3	Пембролизумаб 200 мг в/в кап. каждые 3 нед. или 400 мг в/в кап. каждые 6 нед. + левватиниб 20 мг/сут. внутрь
Авелумаб + акситиниб ²	Комбинация анти-PD-L1 МКА с тирозинкиназным ингибитором	Авелумаб 800 мг в/в кап. каждые 2 нед. + акситиниб 5 мг × 2 раза в день

¹ Сунитиниб в данном режиме (2/1 нед.) используется только в случае непереносимости стандартного режима (4/2 нед.).

² Начальная доза акситиниба — 5 мг × 2 раза в день, при отсутствии нежелательных явлений 3–4 степеней тяжести в течение первых двух недель приема производится эскалация дозы препарата до 7 мг × 2 раза в день (в течение последующих двух недель) и далее — до 10 мг × 2 раза в день.

На выбор оптимального режима лекарственной терапии оказывают влияние гистологический вариант ПКР, наличие саркоматоидного компонента в опухоли, группа риска IMDC, предшествующее лечение и наличие противопоказаний к назначению препаратов различных фармакологических групп.

Лекарственная терапия светлоклеточного ПКР

В I линии терапии светлоклеточного ПКР (сПКР) группы благоприятного прогноза при необходимости достижения объективного ответа предпочтительно использование режимов пембролизумаб + левватиниб (МКЗ II-B), ниволумаб + кабозантиниб (МКЗ II-D) или пембролизумаб + акситиниб (МКЗ III-C). Альтернативным режимом является комбинация авелумаб + акситиниб (МКЗ III-B). Использование данных комбинаций у пациентов с благоприятным прогнозом не приводит к статистически значимому увеличению общей выживаемости, но обеспечивает достоверное преимущество частоты объективных ответов. Для отдельных режимов (пембролизумаб + левватиниб) отмечено значимое увеличение медианы продолжительности жизни без прогрессирования по сравнению с сунитинибом. У пациентов с малой опухолевой нагрузкой, минимальными симптомами болезни и/или противопоказаниями к назначению комбинированных режимов допустимо использование монотерапии пазопанибом или сунитинибом.

В I линии терапии сПКР групп промежуточного и неблагоприятного прогноза предпочтительно назначение следующих комбинированных режимов: ниволумаб + ипилимумаб (МКЗ I-A), пембролизумаб + акситиниб (МКЗ I-A), пембролизумаб + ленватиниб (МКЗ I-A) или ниволумаб + кабозантиниб (МКЗ I-A). В качестве альтернативного режима с меньшим уровнем доказательности может рассматриваться комбинация авелумаб + акситиниб (МКЗ II-C1). Допустимой опцией при наличии противопоказаний к проведению иммунотерапии является назначение кабозантиниба в монорежиме (МКЗ II-B).

Использование комбинированных режимов ассоциировано с более высокой частотой нежелательных явлений 3–4 ст. (до 60–70%) и требует более тщательного мониторинга состояния пациентов по сравнению с монотерапией тирозинкиназными ингибиторами.

При использовании комбинации ниволумаб + ипилимумаб частота иммуноопосредованных нежелательных явлений 3–4 ст. увеличивается до 46%.

У ранее не получавших лечения пациентов с саркоматоидной дифференцировкой в опухоли режимами предпочтения являются ниволумаб + кабозантиниб (МКЗ I-A), пембролизумаб + акситиниб (независимо от группы прогноза) (МКЗ I-A) и ниволумаб + ипилимумаб (при промежуточном и неблагоприятном прогнозе) (МКЗ I-A). Данные режимы обеспечивают значимое преимущество в общей, беспрогрессивной выживаемости и частоте объективного ответа по сравнению с сунитинибом. В качестве альтернативы рассматриваются комбинации пембролизумаб + ленватиниб (МКЗ II-B) или авелумаб + акситиниб (МКЗ II-B), которые приводят к увеличению беспрогрессивной выживаемости и частоты объективного ответа по сравнению с сунитинибом.

Большим сПКР, у которых развилась резистентность к антиангиогенной терапии тирозинкиназными ингибиторами в монорежиме или к комбинации бевацизумаб + ИФН, предпочтительно назначение ниволумаба (МКЗ I-A1) или кабозантиниба (МКЗ I-B). В качестве альтернативы возможно проведение терапии комбинацией ленватиниб + эверолимус (МКЗ I-B). У отдельных пациентов, имеющих противопоказания к использованию режимов предпочтения или альтернативного режима, во II линии допустимо назначение акситиниба. Частота нежелательных явлений 3–4 ст. при использовании кабозантиниба или комбинации ленватиниб + эверолимус может достигать 70% и требует тщательного мониторинга переносимости терапии.

У больных сПКР с резистентностью на фоне или после использования комбинированных режимов в первой линии оптимальный лекарственный подход продолжает оставаться предметом клинических исследований. При прогрессировании болезни после назначения иммунотерапевтической комбинации ипилимумаб + ниволумаб возможно использование тирозинкиназных ингибиторов в монорежиме: **сунитиниба** или **пазопаниба** — у пациентов без факторов риска IMDC/MSKCC, **кабозантиниба** или **ленватиниба** с **эверолимусом** — при наличии факторов риска.

В случае прогрессирования болезни на фоне комбинации тирозинкиназного ингибитора с анти-PD1/PD-L1 МКА оптимальный выбор терапии для последующей линии остается не изученным. В этих случаях возможной опцией является назначение

кабозантиниба или комбинации ленватиниб + эверолимус, если данные препараты не использовались ранее. В качестве допустимых режимов возможно использование других тирозинкиназных ингибиторов, которые ранее не использовались. Если в качестве первой линии терапии использовались комбинированные режимы с включением анти-PD1 МКА, их использование в следующей линии лечения при прогрессировании процесса нецелесообразно.

В настоящее время роль комбинации бевацизумаба с ИФН, сорафениба и эверолимуса в последовательной терапии распространенного ПКР представляется крайне сомнительной.

У пациентов, ранее получивших две и более линий терапии, последующий режим выбирается индивидуально, с учетом ранее использованных препаратов, их эффективности и переносимости.

Лекарственная терапия несветлоклеточного ПКР

Лекарственная терапия несветлоклеточного ПКР (нПКР) не изучалась в рандомизированных исследованиях III фазы. В программах расширенного доступа было показано, что прогноз больных нПКР хуже, чем у пациентов со светлоклеточными опухолями. Желательно включение больных нПКР в клинические исследования.

В настоящее время при папиллярном ПКР предпочтительными опциями являются монотерапия кабозантинибом (МКЗ II-B) и комбинация пембролизумаб + ленватиниб. Кабозантиниб продемонстрировал увеличение беспрогрессивной выживаемости и частоты объективных ответов по сравнению с сунитинибом в исследовании II фазы SWOG 1500. Пембролизумаб + ленватиниб обеспечивали удовлетворительные результаты в одно-рукавном исследовании II фазы KEYNOTE-B61.

При нПКР любого другого гистологического типа за исключением рака собирательных трубочек предпочтительной опцией является комбинация пембролизумаба с ленватинибом, обеспечившая высокую частоту объективных ответов, а также удовлетворительные показатели ВБП и ОБ в КИ II фазы KEYNOTE-B61.

На основании результатов небольших исследований 2 фазы (ESPN, RECORD-3, ASPEN, KEYNOTE-427, CheckMate 920), а также результатов, полученных в отдельных сериях наблюдений, альтернативными опциями для лечения нПКР являются **пембролизумаб**, пембролизумаб с ленватинибом, **ниволумаб**, ниволумаб с ипилимумабом или кабозантинибом, сунитиниб; допустимым режимом в последующих линиях может являться монотерапия эверолимусом.

При раке из собирательных трубочек возможно назначение ХТ комбинацией **цисплатин + гемцитабин** или **карбоплатин + гемцитабин** (при противопоказаниях к назначению цисплатина).

Алгоритм выбора режима лекарственной терапии у больных ПКР представлен в таблице 5.

Таблица 5. Алгоритм выбора режима лекарственной терапии первой линии у больных ПКР

Предшествующее лечение	Группа прогноза IMDC	Режимы предпочтения	Альтернативные режимы	Допустимые режимы
I линия терапии светлоклеточного ПКР				
Не было	Благоприятный	<ul style="list-style-type: none">• Пембролизумаб + лenvатиниб• Ниволумаб + кабозантиниб• Пембролизумаб + акситиниб	<ul style="list-style-type: none">• Авелумаб + акситиниб	<ul style="list-style-type: none">• Пазопаниб• Сунитиниб
	Промежуточный и неблагоприятный	<ul style="list-style-type: none">• Ниволумаб + ипилиумаб• Пембролизумаб + акситиниб• Пембролизумаб + лenvатиниб• Ниволумаб + кабозантиниб	<ul style="list-style-type: none">• Авелумаб + акситиниб	<ul style="list-style-type: none">• Кабозантиниб
I линия терапии ПКР с саркоматоидной дифференцировкой				
Не было	Благоприятный	<ul style="list-style-type: none">• Ниволумаб + кабозантиниб• Пембролизумаб + акситиниб	<ul style="list-style-type: none">• Авелумаб + акситиниб• Пембролизумаб + лenvатиниб	<ul style="list-style-type: none">––
	Промежуточный и неблагоприятный	<ul style="list-style-type: none">• Ниволумаб + ипилиумаб• Ниволумаб + кабозантиниб• Пембролизумаб + акситиниб		
I линия терапии несветлоклеточного ПКР				
Не было	Все группы прогноза IMDC, папиллярный вариант ПКР	<ul style="list-style-type: none">• Кабозантиниб• Пембролизумаб + лenvатиниб	<ul style="list-style-type: none">• Пембролизумаб• Ниволумаб + ипилиумаб• Ниволумаб + кабозантиниб• Ниволумаб• Сунитиниб• Эверолимус	
Не было	Все группы прогноза IMDC, все варианты несветлоклеточного ПКР, кроме рака собирательных трубочек	<ul style="list-style-type: none">• Пембролизумаб + лenvатиниб		

Предшествующее лечение	Группа прогноза IMDC	Режимы предпочтения	Альтернативные режимы	Допустимые режимы
Не было	Все группы прогноза IMDC, рак собирательных трубочек	<ul style="list-style-type: none"> Клинические исследования 	<ul style="list-style-type: none"> Цисплатин + гемцитабин Карбоплатин + гемцитабин² 	–
II линия терапии				
Анти-VEGF	Все группы	<ul style="list-style-type: none"> Ниволумаб Кабозантиниб 	<ul style="list-style-type: none"> Ленватиниб + эверолимус 	<ul style="list-style-type: none"> Акситиниб
Анти-PD(L)1 + анти-VEGF	Все группы	<ul style="list-style-type: none"> Клинические исследования 	<ul style="list-style-type: none"> Кабозантиниб¹ Ленватиниб¹ + эверолимус 	–
Анти-PD(L)-1 + анти-CTLA-4	Благоприятный Промежуточный и неблагоприятный	<ul style="list-style-type: none"> Клинические исследования 	<ul style="list-style-type: none"> Клинические исследования 	<ul style="list-style-type: none"> Сунитиниб Пазопаниб Кабозантиниб Ленватиниб + эверолимус
Последующая терапия ³				
Не было анти-PD(L)-1 и/или анти-CTLA-4	Все группы	<ul style="list-style-type: none"> Ниволумаб Кабозантиниб 	<ul style="list-style-type: none"> Ленватиниб + эверолимус 	<ul style="list-style-type: none"> Пембролизумаб + акситиниб Пембролизумаб + ленватиниб Ниволумаб + ипилимумаб Ниволумаб + кабозантиниб Авелумаб + акситиниб Акситиниб Эверолимус Пазопаниб Сунитиниб
Были анти-PD(L)-1 и/или анти-CTLA-4	Все группы	<ul style="list-style-type: none"> Клинические исследования 	<ul style="list-style-type: none"> Кабозантиниб Ленватиниб + эверолимус 	<ul style="list-style-type: none"> Пембролизумаб + акситиниб Пембролизумаб + ленватиниб Ниволумаб + ипилимумаб Ниволумаб + кабозантиниб Авелумаб + акситиниб Ниволумаб Акситиниб Эверолимус Пазопаниб Сунитиниб

¹ Если препарат не использовался в первой линии терапии.
² При противопоказаниях к цисплатину.
³ Допустимо применение препаратов, не применявшихся в предыдущей линии терапии.

4. ПРОФИЛАКТИКА

Меры профилактики ПКР не разработаны.

5. ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПОСЛЕ ПЕРВИЧНОГО ЛЕЧЕНИЯ

За всеми пациентами, подвергнутыми радикальному хирургическому лечению ПКР, должно осуществляться тщательное наблюдение. Кратность обследования определяется группой риска (табл. 6). Первое обследование (КТ органов грудной клетки и живота с контрастным усилением) у больных с низким риском выполняется через 6 месяцев после операции, далее — через 18 и 30 месяцев, пациентам с промежуточным риском — через 6, 12, 24 и 36 месяцев, больным с высоким риском — через 3, 6, 12, 18, 24 и 36 месяцев. В дальнейшем контрольное обследование проводится ежегодно. При появлении клинических симптомов производится внеплановое обследование, объем которого может быть расширен в зависимости от проявлений заболевания.

Таблица 6. Шкала оценки риска метастазирования рака почки Лейбовича

Фактор	Баллы
Категория pT	
• pT1a	0
• pT1b	2
• pT2	3
• pT3a-pT4	4
Категория pN	
• pNx или pN0	0
• pN1	2
Размер опухоли почки	
• < 10 см	0
• ≥ 10 см	1

Фактор	Баллы		
Степень злокачественности			
• 1–2	0		
• 3	1		
• 4	3		
Некроз в опухоли			
• нет	0		
• да	1		
Группа риска			
• низкий	0–2		
• промежуточный	3–5		
• высокий	≥ 6		
Расчетная выживаемость без метастазов (%)			
Группа риска	1 год	5 лет	10 лет
Низкий	99,5	97,1	92,5
Промежуточный	90,4	73,8	64,3
Высокий	57,7	31,2	23,6

6. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ, СВЯЗАННЫЕ С ПРОВЕДЕНИЕМ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ

Наиболее частыми побочными эффектами, характерными для ингибиторов VEGFR, являются астения, АГ, диарея, ЛПС и гипотиреоз. Частота и степень выраженности данных побочных явлений может варьировать в зависимости от использования того или иного препарата. До начала и на фоне терапии тирозинкиназными ингибиторами необходимо осуществлять мониторинг гематологических показателей, АД и функции щитовидной железы (ТТГ, Т3, Т4).

Перед назначением препарата следует добиться адекватного контроля АД (ингибиторы АПФ или блокаторы рецептора ангиотензина II, антагонисты кальциевых каналов, бета-адреноблокаторы) и, при необходимости, продолжить гипотензивную терапию. Уровень ТТГ > 10 мМЕ/л является показанием к назначению гормонозаместительной терапии независимо от наличия симптомов гипотиреоза. Развитие АГ и гипотиреоза в течение первых 4–6 недель лечения ассоциировано с более высокими показателями беспрогрессивной и общей выживаемости. Медикаментозная коррекция АД и гипотиреоза,

развившихся на фоне таргетной терапии, не влияет на результаты лечения и должна проводиться в соответствии с общепринятыми рекомендациями.

Характерными нежелательными явлениями, ассоциированными с терапией ингибиторами mTOR (эверолимус), являются мукозиты, пульмониты, иммуносупрессия и риск инфекции, а также метаболический синдром (гипергликемия, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия). До старта терапии ингибиторами mTOR следует оценить и, при необходимости, скорректировать исходные показатели липидов и глюкозы сыворотки крови, излечить персистирующие инфекции, а также исключить клинически значимое снижение дыхательной функции. В процессе лечения необходимо мониторировать указанные показатели.

При проведении иммунотерапии ингибиторами контрольных точек (ниволумаб, пембролизумаб, авелумаб, ипилимумаб) в различные сроки могут развиваться аутоиммунные поражения любых органов различной степени выраженности. Чаще всего регистрируются проявления кожной и гастроинтестинальной токсичности, реже — аутоиммунные эндокринопатии (аутоиммунный гипопизит, тиреоидит, поражение надпочечников), нефропатии, гепатиты, нейропатии.

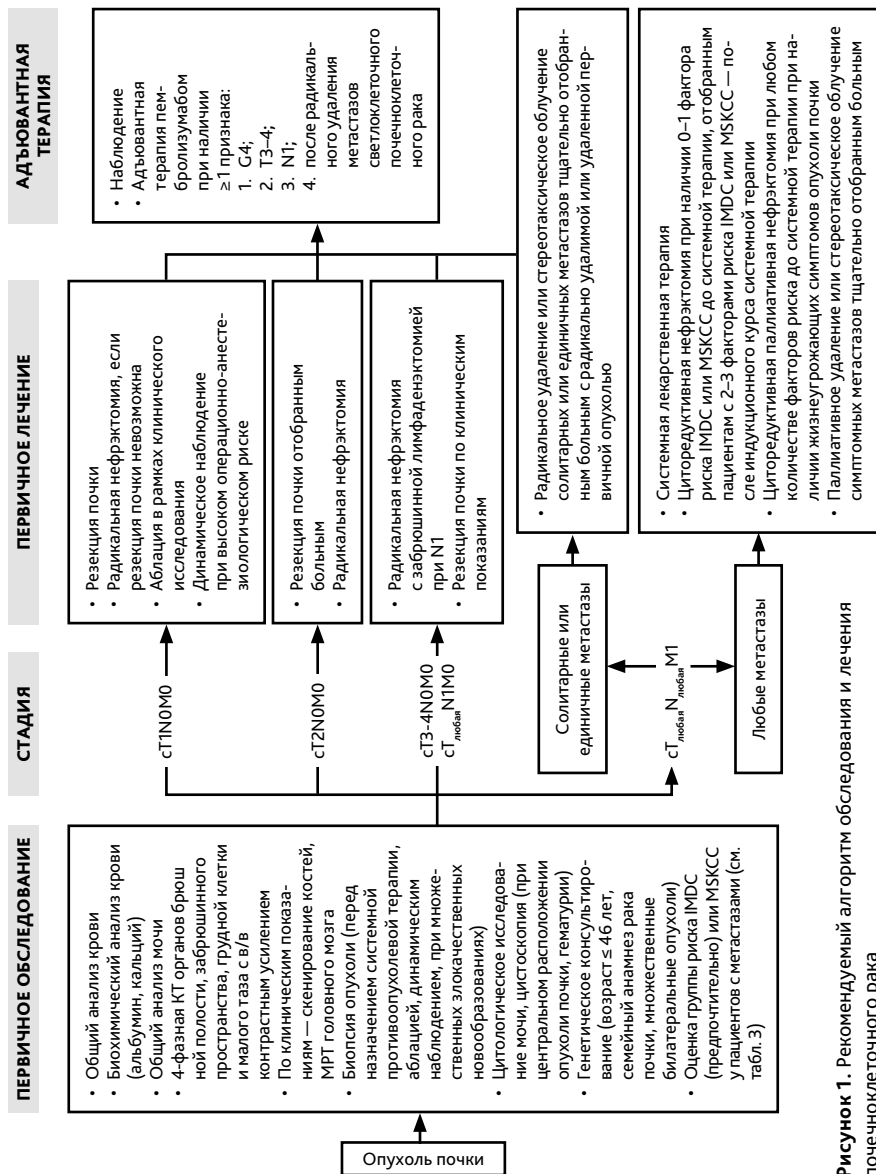


Рисунок 1. Рекомендуемый алгоритм обследования и лечения почечноклеточного рака

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.2-09>

Цитирование: Румянцев А.А., Булычкин П.В., Волкова М.И. и соавт. Рак мочевого пузыря. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):229–250.

РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

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 магниту́да клинической значимости (МКЗ)

Коллектив авторов: Румянцев А.А., Булычкин П.В., Волкова М.И., Гладков О.А., Зукков Р.А., Матвеев В.Б., Носов Д.А.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, трансуретральная резекция, внутривезикулярная терапия, радикальная цистэктомия, тримодальная терапия, химиотерапия, иммунотерапия

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Классификация рака мочевого пузыря (РМП) по системе TNM и группировка по стадиям представлены в табл. 1 и 2. Определение категорий Т, N, M 8-го издания соответствуют 9-му изданию. Классификация применима только для рака; папиллома и папиллярная интраэпителиальная неоплазия исключается. Гистологическое или цитологическое подтверждение диагноза обязательно.

Т — первичная опухоль. Индекс (m), добавленный к категории «Т», указывает на множественные опухоли. Индекс (is) может быть добавлен к любой категории «Т» для указания ассоциации с CIS.

N — регионарные лимфатические узлы. Регионарными лимфатическими узлами являются лимфатические узлы малого таза, расположенные ниже бифуркации общих подвздошных артерий, с включением лимфатических узлов вдоль подвздошных артерий.

M — отдаленные метастазы. Категории pT и pN соответствуют категориям cT и cN. Категории pM0 и pMX недействительны.

Таблица 1. Классификация рака мочевого пузыря по системе TNM (9-е издание, 2025 г.)

Категории Т, N, M	Описание распространения опухоли
TX	Первичная опухоль не может быть оценена
T0	Нет признаков первичной опухоли
Ta	Неинвазивная папиллярная карцинома
Tis	Уротелиальная CIS: «плоская опухоль»

Категории T, N, M	Описание распространения опухоли
T1	Опухоль распространяется на слизистую до lamina propria (субэпителиальная соединительная ткань)
T2	Опухоль распространяется на мышечный слой стенки мочевого пузыря
• T2a	Опухоль распространяется на поверхностный мышечный слой (внутренняя половина мышц)
• T2b	Опухоль распространяется на глубокий мышечный слой (наружная половина мышц)
Категории T, N, M	Описание распространения опухоли
T3	Опухоль распространяется перивисцерально
• T3a	Опухоль распространяется перивисцерально микроскопически
• T3b	Опухоль распространяется перивисцерально макроскопически (экстравезикальное распространение опухоли)
T4	Опухоль распространяется на любое из перечисленного: предстательная железа, семенные пузырьки, матка, влагалище, стенка таза, брюшная стенка
• T4a	Опухоль распространяется на предстательную железу, семенные пузырьки, матку, влагалище
• T4b	Опухоль распространяется на стенку таза, брюшную стенку
NX	Регионарные лимфоузлы не могут быть оценены
N0	Нет признаков метастазов в регионарных лимфоузлах
N1	Метастаз в одном перивезикальном, запирательном, внутреннем или наружном подвздошном, крестцовом лимфоузле
N2	Множественные метастазы в регионарных лимфоузлах (перивезикальных, запирательных, внутренних или наружных подвздошных или крестцовых)
N3	Метастазы в одном или более общих подвздошных лимфоузлах
M0	Нет отдаленных метастазов
M1	Отдаленные метастазы
• M1a	Отдаленные метастазы, ограниченные лимфатическими узлами выше уровня общей подвздошной артерии
• M1b	Отдаленные нелимфогенные метастазы

Степень злокачественности опухоли (G):

- Low-grade (LG) — низкая степень
- High-grade (HG) — высокая степень

Таблица 2. Группировка рака мочевого пузыря по стадиям

Стадия	T	N	M
0a	Ta	N0	M0
0is	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2a, b	N0	M0

Стадия	T	N	M
IIIA	T3a, b	N0	M0
	T4a	N0	M0
	T1–4a	N1	M0
IIIB	T1–4a	N2, N3	M0
IVA	T4b	Любая N	M0
	Любая	Любая N	M1a
IVB	Любая	Любая N	M1b

2. НЕМЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНЫЙ РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ (ТА, T1, TIS)

2.1. Диагностика

- Сбор анамнеза: наличие гематурии, в семейном анамнезе рака мочевого пузыря, колоректального рака, рака эндометрия, факта курения, профессиональные вредности, сопутствующие заболевания.
- Физикальный осмотр: выполнить пальпацию мочевого пузыря, области почек с определением симптома поколачивания; проведение тщательного осмотра и пальпации зон возможного лимфогенного метастазирования.
- Общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов.
- Биохимический анализ крови с определением показателей функции печени, почек.
- Общий анализ мочи.
- Экскреторная урография методом компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением (особенно в тех случаях, когда опухоль локализуется в области треугольника Льюто, имеются множественные очаги или при опухолях высокого риска).
- УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза.
- Фиброцистоскопия.
- Цитологическое исследование мочи (позволяет поставить диагноз CIS и заподозрить уротелиальный рак верхних мочевых путей и уретры при отсутствии цистоскопических данных за рак мочевого пузыря).
- Морфологический диагноз устанавливается на основании данных морфологического исследования биоптата после выполнения трансуретральной резекции (ТУР) мочевого пузыря, включающей удаление опухоли и подлежащей части детрузора. В гистологическом материале обязательно должен присутствовать подлежащий мышечный слой, при его отсутствии невозможно точно определить

стадию заболевания. Холодная биопсия не дает полной информации. При наличии участков визуально измененной слизистой мочевого пузыря необходимо выполнение их биопсии. Биопсия случайных участков нормальной слизистой показана: при положительных результатах цитологического исследования мочи при отсутствии опухоли и/или при непапиллярных опухолях; «рандомная» биопсия выполняется по схеме — треугольник Лъето, купол мочевого пузыря, левая, передняя, задняя стенки мочевого пузыря, у мужчин — преколликкулярная область на 5 и 7 часах условного циферблата). Биопсия слизистой простатического отдела уретры показана: при визуально измененной слизистой, CIS, поражении шейки мочевого пузыря, положительном цитологическом анализе мочи и отсутствии опухоли в мочевом пузыре (берутся биоптаты из аномальных областей и преколликкулярной зоны на 5 и 7 часах условного циферблата).

- Повторная ТУР мочевого пузыря в течение 2–4 недель после первичной ТУР показана при отсутствии в операционном материале мышечного слоя (кроме уротелиальных карцином категории TaLG), высокой степени злокачественности (high-grade) опухоли, категории T1, неполном удалении опухоли или сомнениях в её полном удалении во время первичной ТУР.

В патологоанатомическом заключении после трансуретральной резекции мочевого пузыря следует указывать:

- гистологический тип опухоли;
- процент опухоли вариантного гистологического строения (плоскоклеточной/железистой/трофобластической и т. п.) и/или специфического подтипа уротелиальной карциномы (при наличии);
- гистологическую степень злокачественности опухоли (грейд);
- наличие инвазии в субэпителиальную строму и мышечный слой стенки;
- наличие или отсутствие мышечного слоя;
- наличие лимфоваскулярной инвазии;
- наличие карциномы *in situ*;
- категорию T по TNM;
- гистологический код по МКБ-О.

Оценка категории pT на основании исследования материала, полученного при ТУР мочевого пузыря, не производится.

2.2. Лечение немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (НМИРМП)

Схема лечения отображена на рис. 1. Основным методом лечения НМИРМП является ТУР. Адъювантная внутрипузырная терапия проводится после ТУР и позволяет снизить риск местного рецидива и опухолевой прогрессии. План адъювантной лекарственной терапии основывается на определении группы риска (табл. 3).

Таблица 3. Группы риска при раке мочевого пузыря

Группы риска	Характеристики опухоли
Низкий	Папиллярная уротелиальная неоплазия низкого злокачественного потенциала Солитарная уротелиальная карцинома Ta low-grade ≤ 3 см
Промежуточный	Уротелиальная карцинома low-grade: <ul style="list-style-type: none">• T1 или• > 3 см или• мультифокальный рост или• рецидив в течение 1 года.• солитарная уротелиальная карцинома Ta high-grade ≤ 3 см
Высокий	Уротелиальная карцинома high-grade: <ul style="list-style-type: none">• CIS или• T1 или• > 3 см или• мультифокальный рост
Очень высокий (высочайший)	<ul style="list-style-type: none">• Вариантная морфология (микропапиллярный, саркоматоидный, плазмоцитоидный варианты и другие);• неэффективность БЦЖ-терапии;• наличие лимфоваскулярной инвазии;• инвазия простатической части уретры

Однократное внутрипузырное введение химиопрепарата (доксорубицина 30–50 мг в 25–50 мл 0,9% раствора NaCl или **гемцитабина** 2000 мг в 50 мл раствора NaCl 0,9% или митомицина в дозе 40 мг в 40 мл раствора NaCl 0,9%; время экспозиции для всех препаратов — 1 час) в течение 24 часов (оптимально — в течение 6 часов) после ТУР у пациентов с первичными и рецидивными папиллярными опухолями, визуально соответствующими картине уротелиального НМИРМП, позволяет снизить риск местного рецидива.

Больным группы низкого риска дополнительная адъювантная терапия не показана.

Больным групп промежуточного и высокого риска показана адъювантная внутрипузырная терапия: режимом предпочтения является адъювантная внутрипузырная терапия противоопухолевой вакциной БЦЖ, снижающей риск местного рецидива и развития мышечно-инвазивного рака, а также метастазирования по сравнению с ТУР без адъювантной терапии или с любой химиотерапией. Первые инстилляции проводятся через 3–4 нед. после ТУР противоопухолевой вакциной БЦЖ: 100 мг в 40 мл 0,9% раствора хлорида натрия (при неудовлетворительной переносимости — 50 мг). Экспозиция — 2 часа. Оптимальный режим — 6 еженедельных инстилляций с последующим переходом на поддерживающую терапию при отсутствии местного рецидива папиллярной опухоли или персистирующей CIS при первом контроле эффекта:

- при промежуточном риске рецидива: 3 еженедельных введения препарата на 3, 6 и 12-м месяцах ИЛИ ежемесячно в течение 36 мес.
- при высоком риске рецидива: 3 еженедельных введения препарата на 3, 6, 12, 18, 24, 30 и 36-м месяцах ИЛИ ежемесячно в течение 36 мес.

Противопоказано проведение БЦЖ-терапии в следующих случаях:

- в течение первых 2 недель после ТУР мочевого пузыря;
- пациентам с макрогематурией;
- после травматичной катетеризации;
- пациентам с наличием симптомов инфекции мочевого пузыря;
- пациентам с выраженной дизурией.

Наличие лейкоцитурии или бессимптомной бактериурии не является противопоказанием для проведения БЦЖ-терапии, в этих случаях нет необходимости в проведении антибиотикопрофилактики.

Альтернативой у больных групп промежуточного и высокого риска с противопоказаниями или отказом от проведения БЦЖ-терапии является индукционная адъювантная внутрипузырная химиотерапия (доксорубин 30–50 мг в 25–50 мл 0,9% раствора NaCl или **гемцитабин** 2000 мг в 50 мл раствора NaCl 0,9% или митомицин в дозе 40 мг в 40 мл раствора NaCl 0,9%; время экспозиции для всех препаратов — 1 час; 6 еженедельных циклов). Поддерживающая внутрипузырная химиотерапия не имеет доказанной эффективности. Внутрипузырная химиотерапия уступает БЦЖ-терапии в отношении снижения риска местного рецидива и не влияет на частоту опухолевой инвазии, метастазирования и общую выживаемость.

Пациентам группы высочайшего риска показана немедленная РЦЭ. Альтернативой РЦЭ является индукционная и 3-летняя поддерживающая внутрипузырная БЦЖ-терапия.

Необходимо учитывать возможные осложнения внутрипузырного введения вакцины БЦЖ и дальнейшей лечебной тактики (приложение 1 и 2). Частота БЦЖ-инфекций после БЦЖ-инстилляций может составлять 1%.

Критериями отсутствия эффекта БЦЖ-терапии являются:

- 1) появление мышечно-инвазивной карциномы;
- 2) БЦЖ-рефрактерность:
 - выявление опухоли T1HG к 3-му месяцу лечения;
 - выявление опухоли TaHG к 3-му месяцу лечения и/или 6-му месяцу после реиндукции или 1 курса поддерживающей терапии;
 - выявление CIS (без папиллярной опухоли) к 3-му месяцу лечения и сохранение ее к 6 месяцу после реиндукции или 1 курса поддерживающей терапии. При выявлении CIS на 3-м месяце лечения дополнительное введение БЦЖ может обеспечить полный ответ более чем в 50% случаев;
 - появление опухоли HG в процессе поддерживающей терапии БЦЖ
- 3) БЦЖ-рецидивирующая опухоль: рецидив опухоли HG после завершения БЦЖ-терапии независимо от первоначального ответа;
- 4) опухоль, не ответившая на БЦЖ: БЦЖ-рефрактерность или рецидив T1–Ta/HG в течение 6 месяцев после завершения лечения БЦЖ или развитие CIS в течение 12 месяцев после завершения адекватной терапии БЦЖ;
- 5) непереносимость БЦЖ.

Пациентам с опухолевой прогрессией показано лечение в соответствии со стандартами ведения больных мышечно-инвазивным РМП (МИРМП).

Пациентам с БЦЖ-резистентностью и непереносимостью БЦЖ показана ранняя РЦЭ. Альтернативой является монотерапия пембролизумабом (200 мг 1 раз в 3 недели в/в, до 35 введений). У больных с персистирующей CIS к 3 месяцу и пациентов с поздним (> 2 лет после ТУР мочевого пузыря) рецидивом папиллярной опухоли на фоне БЦЖ-терапии возможно продолжение данного вида лечения до 6 мес. Допустимый метод лечения у пациентов с противопоказаниями к пембролизумабу — внутривезикулярная монокимioterapia или полихимioterapia (**гемцитабин** 1000 мг в 50 мл раствора NaCl 0,9%, время экспозиции — 90 мин, опорожнить мочевой пузырь; доцетаксел 40 мг в 50 мл раствора NaCl 0,9%, тотчас после эвакуации раствора гемцитабина, время экспозиции — 90 мин; 6 ежедневных инстилляций).

2.3. Наблюдение

Наблюдение после лечения имеет целью раннюю диагностику рецидива и различается по интенсивности в зависимости от группы риска развития рецидива:

- низкий риск рецидива: в первый год после ТУР — цистоскопия через 3 и 12 мес., далее — ежегодно в течение 5 лет, затем — по клиническим показаниям;
- промежуточный риск рецидива: в первый год после ТУР — цистоскопия, цитологическое исследование мочи через 3, 6 и 12 мес., во второй год — каждые 6 мес., далее — ежегодно в течение 5 лет, затем — по клиническим показаниям;
- высокий и высочайший риск рецидива: в первые 2 года после ТУР — цистоскопия, цитологическое исследование мочи каждые 3 мес., 3–5 год — каждые 6 мес., далее — ежегодно, после 10 лет наблюдения — по клиническим показаниям. КТ — выделительная урография — через 12 мес., затем до 10 лет — один раз в 1–2 года, затем — по клиническим показаниям.

3. МЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНЫЙ РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ СТАДИИ II (T2N0M0) И СТАДИИ IIIA (T3–T4aN0M0, T1–T4AN1M0)

3.1. Диагностика

Сбор анамнеза, физикальное обследование, анализы крови, обследование мочевыводящих путей — в соответствии с принципами раздела 2.1. Дополнительно используются методы инструментальной диагностики:

- МРТ таза с в/в контрастированием.
- КТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, грудной клетки с в/в контрастированием (лимфатические узлы малого таза ≥ 8 мм, абдоминальные и ретроперитонеальные узлы ≥ 10 мм при измерении наименьшего диаметра

следует относить к патологически увеличенным). При невозможности используется УЗИ брюшной полости, таза и забрюшинного пространства.

- ТУР мочевого пузыря.
- Сцинтиграфия костей и МРТ головного мозга — при наличии симптомов, указывающих на возможное наличие опухолевых очагов в этих органах.
- Рутинное использование ПЭТ-КТ с любыми трейсерами не рекомендуется.

КТ и МРТ (предпочтительно) могут быть использованы для оценки локальной инвазии, но не позволяют точно установить наличие микроскопической инвазии перивезикальной жировой клетчатки для проведения дифференциальной диагностики между Т2 и Т3а стадиями.

3.2. Лечение

3.2.1. Общие принципы лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (МИРМП)

Схемы лечения отображены на рис. 2, 3 и 4. Стандартный подход к лечению МИРМП — РЦЭ с неоадьювантной цисплатин-содержащей химиотерапией для пациентов, являющихся кандидатами для РЦЭ и без противопоказаний к назначению цисплатина. Оптимальным для пациентов в удовлетворительном общем состоянии и с сохраненной почечной функцией (СКФ ≥ 60 мл/мин) следует считать проведение 6 циклов химиотерапии по схеме ddMVAC (метотрексат, винбластин, доксорубин, цисплатин с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором) или 3–4 циклов GC (гемцитабин, цисплатин). Режим ddMVAC улучшает общую выживаемость по сравнению с GC, но может сопровождаться повышением частоты осложнений.

Периоперационная иммунохимиотерапия (неоадьювантная терапия в режиме **дурвалумаб** + GC с последующей РЦЭ и адьювантная монотерапия **дурвалумабом**) увеличивает общую выживаемость в сравнении с самостоятельным применением химиотерапии в режиме GC (МКЗ A1).

Не рекомендуется рутинное назначение карбоплатин-содержащей неоадьювантной химиотерапии.

Роль адьювантной ХТ противоречива, опция 4 циклов GC может быть использована после РЦЭ при pT3–T4a или pN+ у пациентов, не получавших неоадьювантную химиотерапию. Оптимальным временем для проведения лечения следует считать 6–8 недель после РЦЭ. При задержке в проведении адьювантной химиотерапии более чем на 3 месяца, следует предпочесть динамическое наблюдение.

Адьювантная терапия ниволумабом (в течение 12 месяцев) — опция для пациентов с уротелиальным раком с позитивной экспрессией PD-L1 (CPS $\geq 1\%$), pT2–4 и/или

pN+ M0R0, подвергнутых РЦЭ (МКЗ B1)*. Альтернативно может быть рассмотрено назначение адъювантной терапии пембролизумабом (МКЗ C1).

Режимы нео- и адъювантной ХТ РМП представлены в табл. 4.

Таблица 4. Рекомендуемые режимы неoadъювантной и адъювантной ХТ рака мочевого пузыря

Название	Режим введения химиопрепаратов
Предпочтительные режимы	
ddMVAC ¹	Метотрекат 30 мг/м ² в/в в 1-й день + винбластин 3 мг/м ² в/в во 2-й день + доксорубицин 30 мг/м ² в/в во 2-й день + цисплатин 70 мг/м ² в/в во 2-й день + филграстим 5 мкг/кг п/к в 4–10-й дни каждые 2 нед. (только в неoadъювантном режиме) — 6 курсов
Дурвалумаб + GC	Цисплатин 70 мг/м ² в/в в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1, 8-й дни каждые 3 нед. + дурвалумаб 1500 мг в/в в 1-й день — только в неoadъювантном режиме, 4 курса (с последующим выполнением радикальной цистэктомии и продолжением адъювантной терапии дурвалумабом 1500 мг в/в каждые 4 недели — 8 курсов)
GC ¹	Цисплатин 70 мг/м ² в/в в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1, 8-й дни каждые 3 нед.
Альтернативные режимы	
GC ¹	Цисплатин 70 мг/м ² в/в в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1, 8 и 15-й дни каждые 4 нед.
MCV ¹	Метотрекат 30 мг/м ² в/в в 1, 8-й дни + винбластин 4 мг/м ² в/в в 1, 8-й дни + цисплатин 100 мг/м ² в/в во 2-й день + кальция фолинат 15 мг в/в или перорально каждые 6 часов № 4 во 2 и 9-й дни каждые 4 нед.
Split GC ^{1,2}	Цисплатин 35–40 мг/м ² в/в в 1, 8-й дни + гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1, 8-й дни каждые 3 нед.

¹ Введение цисплатина осуществляется на фоне в/в гидратации, например 0,9% р-ром NaCl в суммарном суточном объеме ≥ 2,5 л. Дополнительное назначение магния сульфата в дозе 1000–1250 мг (5 мл 25% раствора сульфата магния) перед цисплатином снижает риск нефротоксичности.

² Для пациентов с повышенными рисками нежелательных явлений.

Неoadъювантная и адъювантная ЛТ после РЦЭ не рекомендованы. Возможно проведение послеоперационной химиолучевой терапии у отобранных больных с радиологически определяемой резидуальной опухолью или протяженным положительным краем хирургической резекции. Альтернативой химиолучевому лечению у пациентов с определяемой резидуальной опухолью является системная химиотерапия (см. лечение метастатической болезни).

Тримодальная терапия (ТМТ) — альтернатива РЦЭ у отобранных больных РМП с солидарными или единичными опухолями подвижной стенки мочевого пузыря cT2N0M0, < 3 см, без гидронефроза, обусловленного опухолью, без CIS и с удовлетворительной функцией мочевого пузыря. ТМТ включает максимальную ТУР опухоли мочевого пузыря с после-

* Магнитуда клинической значимости.

дующей химиолучевой терапией. ТМТ должна использоваться в специализированных центрах или центрах, имеющих достаточный опыт лечения этих пациентов.

ТМТ может проводиться по непрерывной и разделенной схемам. При непрерывной ТМТ после максимальной ТУР мочевого пузыря проводится дистанционная ЛТ до полной запланированной суммарной дозы (СД) на фоне радиомодифицирующей химиотерапии с последующей цистоскопией и биопсией мочевого пузыря. В случае полного ответа рекомендуется динамическое наблюдение, при неполном ответе — спасительная РЦЭ. При разделенной ТМТ после максимальной ТУР мочевого пузыря проводится дистанционная ЛТ до СД 40 Гр на фоне радиомодифицирующей химиотерапии с последующей цистоскопией и биопсией мочевого пузыря. В случае достижения полного или почти полного ответа завершается запланированный курс химиолучевой лечения, далее — динамическое наблюдение, при неполном ответе — спасительная РЦЭ. Критерии полного ответа на ТМТ: негативные результаты цитологического исследования мочи, отсутствие опухоли при цистоскопии, негативные результаты биопсии, выполненной во время цистоскопии. По данным анализа нескольких исследований, при почти полном ответе (pTis-Ta) на индукционную терапию разделенной ТМТ целесообразно завершение органосохраняющего лечения, поскольку это не приводит к ухудшению онкологических результатов. Режимы радиомодифицирующей химиотерапии приведены в таблице 5.

Пациенты с противопоказаниями или отказом от РЦЭ являются кандидатами для химиолучевой терапии. Неоадьювантная ХТ при cT2–T3aN0 до ТМТ не обеспечивает преимущества в общей выживаемости и не должна использоваться в рутинной практике. Возможные режимы химиолучевой терапии представлены в таблице 5.

Таблица 5. Рекомендуемые режимы одновременной химиолучевой терапии рака мочевого пузыря

Режим химиотерапии	Режим лучевой терапии
Предпочтительный режим	
Цисплатин 40 мг/м ² в/в еженедельно, 6 введений	
Альтернативные режимы	
Фторурацил 500 мг/м ² /сут. в/в в 1–5-й и 16–20-й дни + митомицин С 12 мг/м ² в/в в 1-й день ¹	СД 55 Гр (20 фракций) или 64 Гр (32 фракции)
Карбоплатин АUC2 в/в еженедельно, 6 введений	СД 60–66 Гр (30–33 фракции), 6 нед.
Гемцитабин 27 мг/м ² в/в в 1 и 4-й дни каждой недели (интервал не менее 72 часов)	СД 60–66 Гр (30–33 фракции), более 4 нед.

¹ Режим/препарат зарегистрирован в РФ, но не входит в Клинические рекомендации Минздрава РФ.

Рутинная замена радиомодификации цисплатином на карбоплатин не рекомендуется из-за отсутствия доказательств равной эффективности. Возможно использование

карбоплатина, гемцитабина или фторурацила с митомицином у пациентов с противопоказаниями к назначению радиомодификации цисплатином.

Суммарная доза (СД) при проведении ЛТ в режиме классического фракционирования (разовая доза (РД) — 2 Гр) на область мочевого пузыря и/или опухоль должна составлять не менее 60–66 Гр. Возможно использование гипофракционирования с РД 2,75 Гр до СД 55 Гр за 20 сеансов (онкологические результаты и частота развития лучевых реакций аналогичны классическому фракционированию). Рекомендовано рассматривать вопрос элективного облучения регионарных лимфатических узлов таза с РД 2 Гр до СД 44–50 Гр. При условии поражения регионарных лимфатических узлов таза рекомендовано эскалировать СД на метастатические лимфоузлы до 60–66 Гр с обязательным элективным облучением регионарных лимфатических узлов с РД 2 Гр до СД 50 Гр. С целью соблюдения принципов гарантии качества, увеличения точности и уменьшения токсичности облучения, ЛТ рекомендовано проводить с использованием технологий — 3-DCRT, IMRT, VMAT, IGRT. При наличии технических возможностей и соответствующего клинического опыта возможно применение методики интегрированного «буста» на область первичной опухоли и метастазов в лимфатических узлах.

Только резекция мочевого пузыря, только лучевая терапия и только химиотерапия не являются методами, рекомендованными для лечения МИРМП в связи с неудовлетворительными результатами.

3.2.2. Особенности лечения пациентов с вариантными и неуротелиальными морфологическими формами рака мочевого пузыря

Плоскоклеточный и плазмцитоидный рак мочевого пузыря (без уротелиальной дифференцировки) характеризуются низкой чувствительностью к лекарственной терапии. Проведение неоадъювантной лекарственной терапии не улучшает общую выживаемость пациентов. При локализованном процессе возможно проведение хирургического лечения или химиолучевой терапии на первом этапе. Оптимальные подходы к системной терапии при метастатическом процессе неизвестны.

Пациенты с аденокарциномой мочевого пузыря (или урахуса) малочувствительны к стандартной цисплатин-содержащей химиотерапии. При чистой аденокарциноме мочевого пузыря необходимо исключить локализацию первичной опухоли в желудочно-кишечном тракте. Наилучшие результаты при лечении распространенного рака урахуса демонстрирует режим mFOLFIRINOX (оксалиплатин 85 мг/м² день 1 + иринотекан 150 мг/м² день 1 + кальция фолинат 400 мг/м² день 1 + фторурацил 2400 мг/м² в/в инфузия в течение 46 ч), проводится до 12 курсов химиотерапии. Возможно использование этого режима химиотерапии при аденокарциномах мочевого пузыря.

Мелкоклеточный рак мочевого пузыря характеризуется высокоагрессивным течением. У данной категории пациентов могут применяться подходы к лечению в соответствии с рекомендациями по терапии мелкоклеточного рака легкого, например, проведение

индукционной химиотерапии по схеме этопозид + цисплатин (или карбоплатин) с последующим консолидирующим локальным лечением при отсутствии прогрессирования.

Саркоматоидный подтип рака мочевого пузыря относится к высокоагрессивным морфологическим формам данного заболевания. В силу крайне высоких рисков прогрессирования при немышечно-инвазивном саркоматоидном раке мочевого пузыря на первом этапе лечения следует рассматривать выполнение РЦЭ. При наличии мышечной инвазии у цисплатин-подходящих пациентов следует рассматривать проведение стандартной неoadъювантной химиотерапии.

3.3. Наблюдение

Наблюдение после лечения имеет целью раннюю диагностику рецидива и способствует выявлению больных, которым могут быть назначены «спасительные» варианты лечения.

3.3.1. После радикальной цистэктомии:

- КТ или МРТ брюшной полости и таза с в/в контрастированием, КТ органов грудной клетки — каждые 3 мес. в течение 2 лет, далее каждые 6 мес. — до 5 лет; в последующие 5 лет показано ежегодное УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и таза;
- цитологическое исследование мочи каждые 6–12 мес. — в течение 2 лет, далее — по клиническим показаниям;
- Клинический осмотр, общий и биохимический анализы крови, в т. ч. с оценкой почечной функции, если проводилась химиотерапия каждые 3–6 месяцев — в течение 1 года, далее — по клиническим показаниям.

3.3.2. Для пациентов после органосохраняющего лечения:

- КТ или МРТ брюшной полости и таза с в/в контрастированием, КТ органов грудной клетки — каждые 3–6 мес. в течение 2 лет, далее ежегодно — до 5 лет;
- цистоскопия — каждые 3 мес. в течение 2 лет, каждые 6 мес. — в течение 3 и 4 года, далее ежегодно — до 10 лет;
- цитологическое исследование мочи каждые 6–12 мес. — в течение 2 лет, далее — по клиническим показаниям;
- клинический осмотр, общий и биохимический анализы крови — каждые 3–6 мес. в течение 2 лет, далее — по клиническим показаниям;

4. РАСПРОСТРАНЕННЫЙ РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ СТАДИИ IIIB (T1–T4a N2–3 M0) ИЛИ IVA (T4b N0–3 M0, T1–4b N0–3 M1a)

Схема лечения отображена на рис. 4. При РМП стадии IIIB и IVA рекомендуется либо сочетанная ХЛТ, либо индукционная противоопухолевая терапия с оценкой ответа и с последующим проведением консолидирующего локального лечения (РЦЭ либо ХЛТ при полном или частичном ответе на ХТ). Выполнение первичной РЦЭ не рекомендуется.

Для индукционной терапии неоперабельного местно-распространенного РМП используются режимы, перечисленные в табл. 8. При выраженном местно-распространенном характере роста опухоли (сT4b) и/или массивной патологической регионарной лимфаденопатии (сN2–3) индукционная ХТ позволяет уменьшить размеры опухоли и метастазов, что создает предпосылки для достижения целевых параметров при дозиметрическом планировании.

При достижении контроля над опухолью после индукции выполняется РЦЭ или проводится ХЛТ. Рекомендуемые режимы ХЛТ представлены в табл. 7.

У пациентов без признаков прогрессирования после индукционной ХТ, основанной на препаратах платины, в случае невозможности консолидирующего локального лечения (РЦЭ или ХЛТ) целесообразно проведение поддерживающей иммунотерапии авелумабом.

5. МЕТАСТАТИЧЕСКИЙ РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ СТАДИЯ IVB (T1–4b, N0–3, M1b)

5.1. Лечение

Лечение диссеминированной болезни является паллиативным и направлено на улучшение качества жизни и увеличение ее продолжительности. Основным методом является лекарственная терапия. Рекомендуемые режимы лекарственной противоопухолевой терапии распространенного РМП представлены в табл. 9.

5.1.1. Локальное лечение

В ряде случаев встречается олигометастатическая болезнь (до 5 метастазов в различных органах). Благоприятными факторами являются одиночное поражение или появление рецидива более чем через 36 месяцев после лечения первичной опухоли. При метастатических солитарных метастазах возможно использование метода локального контроля метастатических очагов. Метод локального контроля — хирургическая резекция или стереотаксическая ЛТ (при наличии технических возможностей и клинического опыта); допустимо использование РЧА (при наличии технических возможностей и клинического опыта). Вопрос о локальном лечении олигометастазов РМП должен решаться на междисциплинарном консилиуме, исходя из экспертизы лечащих врачей и предпочтений пациентов.

ЛТ с паллиативной целью может использоваться для уменьшения симптомов, ассоциированных с опухолевым процессом. Паллиативная/симптоматическая ЛТ на мочевой

пузырь и/или опухоль может проводиться со следующими возможными вариантами фракционирования: РД 7 Гр до СД 21 Гр (3 фракции), РД 3,5 Гр до СД 35 Гр (10 фракций), РД 6 Гр (еженедельно) до СД 36 Гр и однофракционное лучевое воздействие с РД 8 Гр.

5.1.2. Терапия 1 линии

Выбор варианта лечения I линии определяется общим состоянием пациента и функцией почек (рис. 5). Платиносодержащая комбинированная ХТ (ddMVAC, GC, GemCarbo) является стандартной и способствует увеличению продолжительности жизни больных. Проводится 4–6 курсов химиотерапии с препаратами платины с последующим назначением поддерживающей иммунотерапии авелумабом при отсутствии признаков прогрессирования (предпочтительно) (МКЗ I-B1).

Режим **пембролизумаб + энфортумаб ведотин** может рассматриваться как одна из приоритетных опций терапии метастатического рака мочевого пузыря, обеспечивающая преимущество общей выживаемости по сравнению с режимами, основанными на гемцитабине и препарате платины (МКЗ I-A1).

Возможно назначение режима **ниволумаб + гемцитабин/цисплатин**, что увеличивает общую выживаемость пациентов в сравнении с самостоятельным назначением гемцитабина и цисплатина (МКЗ I-D1). При выборе данного режима терапии следует учитывать высокие риски тяжелой негематологической токсичности.

Интенсификация лечения за счёт добавления паклитаксела к цисплатину и гемцитабину не приводит к достоверному улучшению общей выживаемости, но может увеличивать вероятность достижения объективного ответа и выживаемость без прогрессирования.

При отсутствии противопоказаний предпочтение следует отдавать комбинациям на основе цисплатина.

При противопоказаниях к цисплатину предпочтительны режимы с включением карбоплатина.

При противопоказаниях к применению любых препаратов платины может быть использован пембролизумаб или атезолизумаб без определения уровня экспрессии PD-L1 или комбинация гемцитабин + паклитаксел. Относительные противопоказания для использования препаратов платины представлены в таблице 8.

Таблица 8. Противопоказания к применению препаратов платины

Для терапии цисплатином	Для терапии карбоплатином	Для любых платиновых агентов
ECOG > 1 балла	ECOG > 2 баллов	ECOG ≥ 3 баллов
СКФ < 60 мл/мин	СКФ > 30 мл/мин	СКФ < 30 мл/мин
Потеря слуха или периферическая нейропатия > 2 ст		ECOG 2 и СКФ < 60 мл/мин
Сердечная недостаточность III–IV класса по NYHA		Сопутствующая патология > 2 степени

5.1.3. Терапия 2 линии после химиотерапии, основанной на препаратах платины

У пациентов с прогрессированием болезни после ранее проведенной ХТ, не получавших анти-PD-(L)1-терапию, во II линии предпочтительно назначение пембролизумаба (МКЗ 1А). В качестве альтернативы допустимо применение других МКА к PD-1/PD-L1 (ниволумаб) или монокимиотерапии таксанами или винфлунином.

Таблица 9. Рекомендуемые режимы химиотерапии метастатического рака мочевого пузыря

Название	Режим введения химиопрепаратов
Предпочтительные режимы для первоначального лечения	
Пембролизумаб + энфортумаб ведотин	Пембролизумаб 200 мг в/в капельно в 1-й день + энфортумаб ведотин 1,25 мг/кг в/в капельно в 1 и 8-й дни, курсы каждые 21 день. Терапия проводится до прогрессирования или непереносимой токсичности.
GC + ниволумаб	Цисплатин 70 мг/м ² в/в в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1 и 8-й дни + ниволумаб 360 мг в/в в 1-й день каждые 3 нед.; переход на поддерживающую терапию ниволумабом в стандартном режиме после 4–6 циклов
ddMVAC ¹	Метотрексат 30 мг/м ² в/в в 1-й день + винбластин 3 мг/м ² в/в во 2-й день + доксорубицин 30 мг/м ² в/в во 2-й день + цисплатин 70 мг/м ² в/в во 2-й день + филграстим 5 мкг/кг в 4–10-й дни каждые 2 нед.
GC ^{1,2}	Цисплатин 70 мг/м ² в/в в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1 и 8-й дни каждые 3 нед.
GemCarbo	Карбоплатин AUC4–5 в/в в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м ² /сут. в/в в 1 и 8-й дни каждые 3 нед. (для пациентов с абсолютными или относительными противопоказаниями к применению цисплатина)
Авелумаб	800 мг в виде в/в инфузии в течение 60 минут каждые 2 недели (режим поддерживающей терапии для пациентов без признаков прогрессирования болезни после завершения платиносодержащей химиотерапии)
Альтернативные режимы и режимы 2-й и последующих линий химиотерапии	
GC ¹	Цисплатин 70 мг/м ² в/в в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1, 8 и 15-й дни каждые 4 нед.
PCG ²	Паклитаксел 70 мг/м ² в/в в 1 и 8-й дни + цисплатин 70 мг/м ² в/в в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м ² /сут. В/в в 1 и 8-й дни каждые 3 нед.
GP ¹	Гемцитабин 2500 мг/м ² /сут. В/в в 1-й день + паклитаксел 150 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 2 нед.
Винфлунин	250–320 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед.
Гемцитабин	800–1200 мг/м ² в/в в 1, 8, 15-й дни каждые 4 нед.
Паклитаксел	80 мг/м ² в/в в 1, 8, 15-й дни каждые 4 нед. Или 135–200 мг/м ² в/в кап. 1-й день каждые 3 нед.
Доцетаксел	60–100 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед.
Пембролизумаб	200 мг в/в 1 день каждые 3 нед. Или 400 мг в виде в/в инфузии в течение 30 минут каждые 6 недель

Название	Режим введения химиопрепаратов
Ниволумаб	3 мг/кг или 240 мг в виде в/в инфузии каждые 2 недели, либо 480 мг в виде в/в инфузии каждые 4 недели. Первое введение должно быть осуществлено в течение 60 минут, при хорошей переносимости все последующие — на протяжении 30 минут
Энфортамаб ведотин ³	1,25 мг/кг в виде в/в инфузии в течение 30 минут, в 1, 8, 15-й дни цикла, циклы каждые 28 дней
Эрдафитиниб ⁴	8 мг 1 раз в сутки внутрь
Атезолизумаб	840 мг в/в день 1 каждые 2 недели ИЛИ 1200 мг в/в день 1 каждые 3 недели ИЛИ 1680 мг каждые 4 недели

¹ Введение цисплатина — на фоне в/в гидратации 0,9% р-ром NaCl или других растворов, суммарный объем $\geq 2,5$ л. Назначение магния сульфата в дозе 1000–1250 мг (5 мл 25% раствора сульфата магния) перед введением цисплатина снижает риски нефротоксичности.

² Режим/препарат зарегистрирован в РФ, но не входит в Клинические рекомендации Минздрава РФ.

³ Суммарная доза препарата не должна превышать 125 мг.

⁴ Для пациентов с альтерациями FGFR, подбор дозы осуществляется под контролем уровня фосфатов (< 9 мг/дл, отсутствии нежелательных явлений (НЯ) со стороны органа зрения и любых НЯ ≥ 2 степени — эскалация дозы до 9 мг 1 раз в сутки, в иных случаях — приостановка терапии и возможная деэскалация дозы).

5.1.4. Последующая терапия после иммунотерапии

Пациентам с опухолями, резистентными к ИТ, показана комбинированная ХТ, основанная на препаратах платины; при противопоказаниях — монокимioterапия таксанами или гемцитабином или их комбинацией; при наличии патогенных мутаций генов FGFR3 (точечные мутации FGFR3 (R248C (экзон 7), S249C (экзон 7), G370C (экзон 10), Y373C (экзон 10)) и/или транслокации FGFR3 (FGFR3: BAIAP2L1; FGFR3: TACC3v1; FGFR3: TACC3v3)) возможно назначение терапии эрдафитинибом (МКЗ I-A1), особенно — при опухолях верхних отделов мочевыводящих путей.

5.1.5. Последующая терапия после химиотерапии, основанной на препаратах платины, и иммунотерапии

Пациентам с мультирезистентными опухолями, получавшим платиносодержащую ХТ и анти-PD-(L)1-агенты, может быть рекомендована терапия энфортамабом ведотином (МКЗ I-B1), при наличии патогенных мутаций генов FGFR3, — таргетная терапия эрдафитинибом (МКЗ I-A1), при наличии гиперэкспрессии HER2/neu (3+) — терапия трастузумабом дерукстеканом. Альтернативно возможно повторное назначение платиносодержащей ХТ в случае ранее отмеченной эффективности или отказ от дальнейшей активной противоопухолевой терапии, особенно — при неудовлетворительном общем состоянии.

5.2. Наблюдение в процессе лечения и оценка эффекта

Наблюдение в процессе лечения проводится с целью оценки эффективности и токсичности, и включает периодический осмотр и оценку различных симптомов, лабораторных данных и результатов инструментального обследования. Оценку эффекта рекомендуется проводить после каждых 2–3 циклов ХТ с помощью данных общего осмотра, выяснения жалоб, цистоскопии и цитологического исследования мочи по клиническим показаниям и результатов инструментальных методов обследования, использовавшихся на этапе первоначальной диагностики:

КТ/рентгенография грудной клетки, КТ/МРТ органов брюшной полости и малого таза не реже 1 раза в 3 мес. в зависимости от клинических проявлений и появления новых симптомов. Результаты обследования оцениваются с использованием критериев RECIST 1.1. Оценку эффективности иммунотерапии следует проводить с использованием критериев iRECIST, но следует учитывать, что псевдопрогрессия практически не встречается при раке мочевого пузыря.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1. Локальные осложнения, индуцированные внутривезикулярной иммунотерапией вакциной БЦЖ

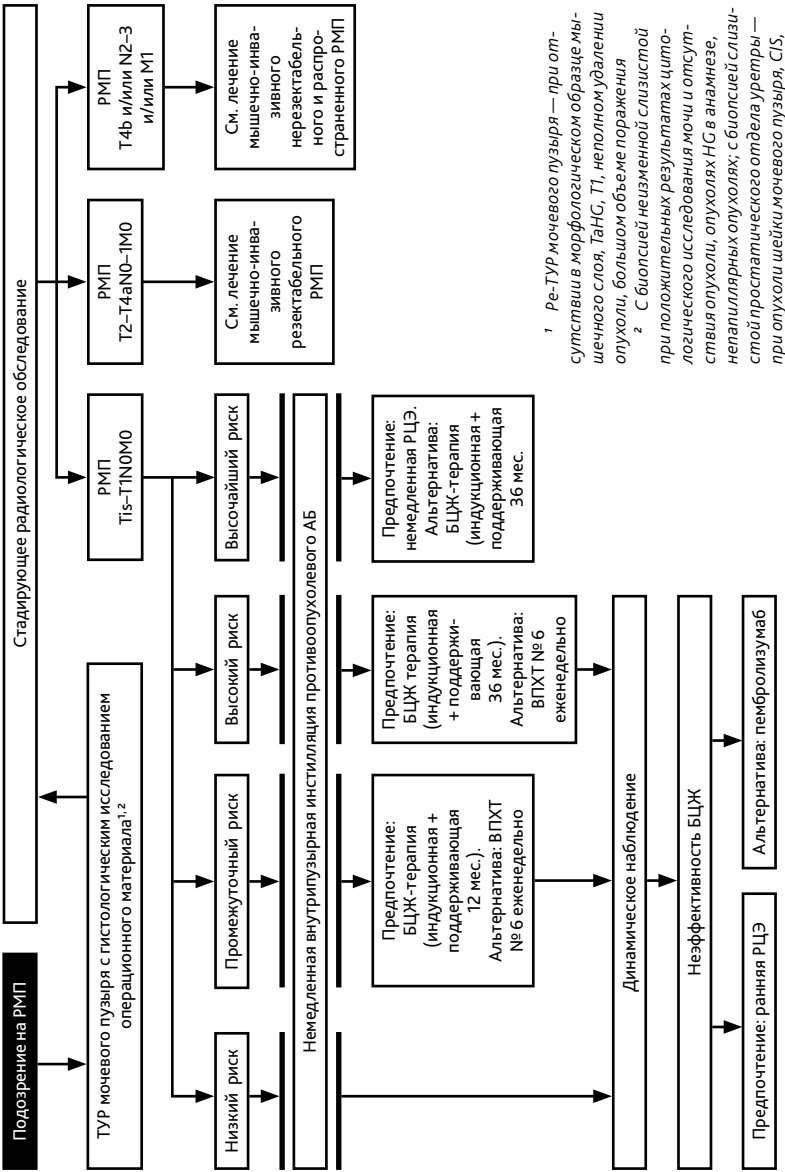
Мочеполовые осложнения	Инициальная терапия	Вспомогательное лечение	Адаптация БЦЖ
Цистит (непереносимое или болезненное опорожнение мочевого пузыря > 48 часов)	Феназопиридина гидрохлорид 200 мг × 3 раза в день или НПВС	Назначение антибактериальных препаратов в случае диагностики бактериального цистита	Воздержаться от введения до разрешения симптомов и завершения антибактериальной терапии
Сморщенный мочевой пузырь	Гидродистенция мочевого пузыря	Системные стероиды. В исключительных случаях аугментация мочевого пузыря или цистэктомия	Прекратить введение для увеличения емкости мочевого пузыря
Изъязвление мочевого пузыря	300 мг изониазида и 600 мг рифампицина ежедневно в течение 6 месяцев	Нет	Воздержаться от введения до разрешения очагов в мочевом пузыре и получения БЦЖ-негативной мочи
Гранулематозный баланит	Различные комбинации изониазида, этамбутола, рифампицина от 6 до 12 месяцев	Нет	Воздержаться от введения до разрешения очагов



Мочеполовые осложнения	Инициальная терапия	Вспомогательное лечение	Адаптация БЦЖ
Туберкулёзный эпидидимоорхит	300 мг изониазида и 600 мг рифампицина ежедневно в течение 3–6 месяцев	Для изониазид-резистентных — фторхинолоны или антитуберкулёзные аминокликозиды; для очагов, рефрактерных к антитуберкулёзной терапии, ревизия мошонки и орхэпидидимэктомия	Полная отмена БЦЖ
Симптомный простатит	300 мг изониазида и 600 мг рифампицина ежедневно в течение 3–6 месяцев	Антибиотики (фторхинолоны), если необходимо; хирургическое дренирование абсцессов; биопсия, если нет улучшения на фоне лекарственной терапии	Полная отмена БЦЖ
Стриктура уретры	300 мг изониазида и 600 мг рифампицина ежедневно в течение 3–6 месяцев	Установка временного дренажа (уретральное стентирование или чрескожная нефростомия) при гидронефрозе несмотря на консервативное лечение	Прекратить введение в случае появления гидронефроза; можно возобновить после разрешения осложнения
Острый пиелонефрит	300 мг изониазида, 600 мг рифампицина и 1200 мг этамбутола ежедневно в течение 6 месяцев	Биопсия при отсутствии ответа на лекарственное лечение	Полная отмена БЦЖ

ПРИЛОЖЕНИЕ 2. Системные осложнения, индуцированные внутрипузырной иммунотерапией вакциной БЦЖ

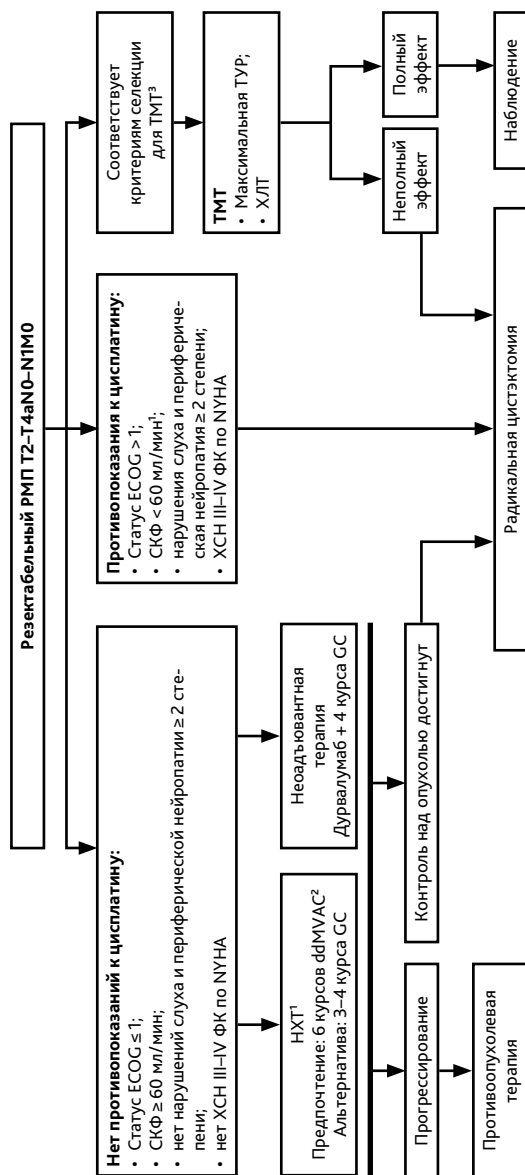
Артралгия и/или артриты	Лечение с помощью неспецифических противовоспалительных средств; при отсутствии эффекта или частичном ответе — назначение кортикостероидов, хинолонов в высоких дозах или противотуберкулёзных препаратов
Персистирующая лихорадка (> 38,5 °C в течение > 48 часов)	Полная отмена БЦЖ. Немедленное обследование: посев мочи, анализы крови, рентгенография органов грудной клетки. Попытка лечения более чем двумя антимикробными препаратами в процессе проведения диагностических процедур. Консультация инфекционистом.
БЦЖ-сепсис	Профилактика: начало внутрипузырного введения БЦЖ не ранее 2 недель после ТУР мочевого пузыря (при отсутствии симптомов гематурии). Полная отмена БЦЖ. Для тяжёлой инфекции: хинолоны в высоких дозах или изониазид, рифампицин и этамбутол 1,2 г ежедневно в течение 6 месяцев; раннее назначение ГКС в высоких дозах в течение всего периода существования симптомов сепсиса; рассмотреть эмпирическое назначение неспецифических антибактериальных препаратов для лечения грам-негативных бактерий и/или Enterococcus.
Аллергические реакции	Антигистаминные и противовоспалительные средства. Рассмотреть назначение хинолонов в высоких дозах или изониазида и рифампицина при наличии симптомов. Отсрочить терапию до разрешения симптомов.



¹ Ре-ТУР мочевого пузыря — от отсутствия в морфологическом образце мышечного слоя, TaNG, T1, неполном удалении опухоли, большом объеме поражения

² С биопсией неизменной слизистой при положительных результатах цитологического исследования мочи и отсутствии опухолей, опухолей HG в анализе, непиллярных опухолей; с биопсией слизистой простатического отдела уретры — при опухолях шейки мочевого пузыря, CIS, положительных результатах гистологического исследования мочи и отсутствии опухолей в мочевом пузыре. Изменениях простатического отдела уретры.

Рисунок 1. Алгоритм лечения немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря



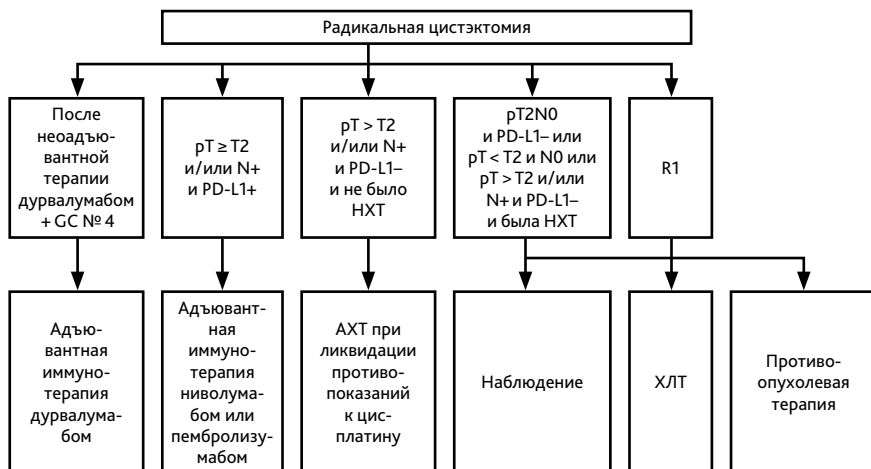
¹ При СКФ 40–60 мл/мин возможна ХТ с цисплатином в расщепленной дозе при отсутствии других противопоказаний.

² Использование ddMVAC предпочтительно для пациентов с отсутствием противопоказаний к назначению антрациклинов.

³ Пациенты с РМП с солитарными или единичными опухолями подвздошной стенки мочевого пузыря $\leq 2\text{N0M0}$, $< 3\text{ см}$, без гидронефроза, обусловленного опухолью, без CIS и с удовлетворительной функцией мочевого пузыря.

РМП — рак мочевого пузыря; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; XCH — хроническая сердечная недостаточность; ФК — функциональный класс; ТМТ — трансуретральная резекция мочевого пузыря.

Рисунок 2. Алгоритм лечения пациентов с резектабельным мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря T2-4aN0-N1M0



РМП — рак мочевого пузыря; ХЛТ — химио-лучевая терапия; НХТ — неoadъювантная химиотерапия; АХТ — адъювантная химиотерапия.

Рисунок 3. Алгоритм лечения пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря после радикальной цистэктомии

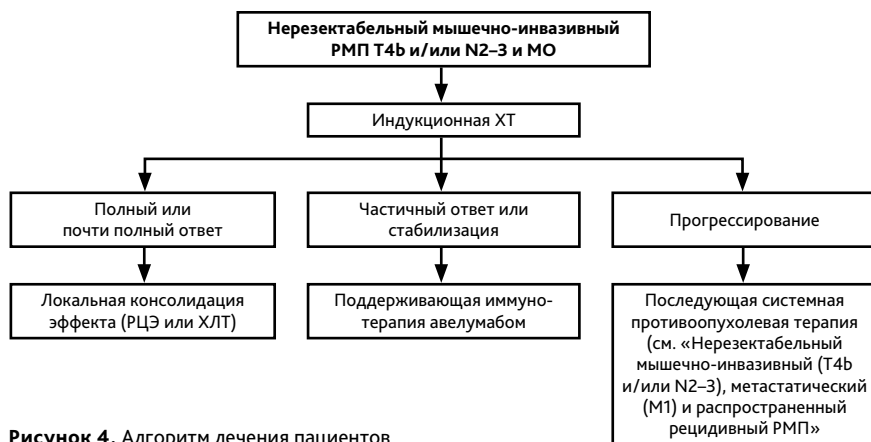


Рисунок 4. Алгоритм лечения пациентов с нерезектабельным мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (T4b и/или N2-3 и M0)

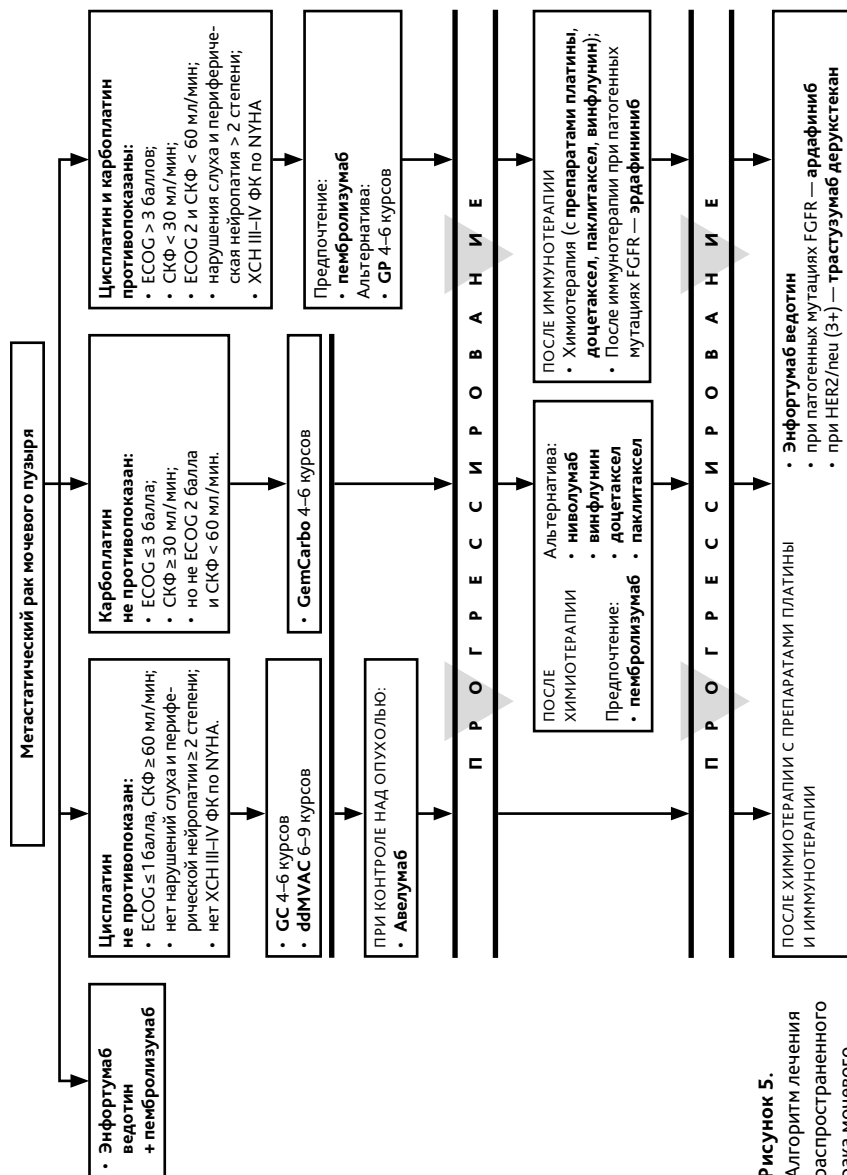


Рисунок 5.
Алгоритм лечения
распространенного
рака мочевого
пузыря

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.2-10>

Цитирование: Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А. и соавт. Рак предстательной железы. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):251–286.

РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ 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 магниту́да клинической значимости (МКЗ).

Коллектив авторов: Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А., Карабина Е.В., Крылов В.В., Матвеев В.Б., Усичкин С.В.

Ключевые слова: рак предстательной железы, андрогенная депривация, доцетаксел, кабазитаксел, абиратерон, апалутамид, даролутамид, энзалутамид, радия хлорид [²²³Ra], ¹⁷⁷Lu-ПСМА, ²²⁵Ac-ПСМА, олапариб, талазопариб

Рак предстательной железы (РПЖ) — наиболее часто встречающаяся злокачественная опухоль мочеполовой системы у мужчин. У лиц моложе 40 лет РПЖ диагностируется крайне редко; наибольшее число заболевших имеют возраст 50–70 лет. Факторами, ассоциированными с повышенным риском развития заболевания, являются наличие РПЖ у родственников первой линии (брат и/или отец), наличие герминальной мутации в гене *BRCA2*, рак молочной железы и/или рак яичников у родственников первой линии, а также употребление пищи с высоким содержанием жиров животного происхождения.

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

1.1. Стадирование РПЖ

Стадирование РПЖ должно проводиться по системе AJCC (8-е изд. 2017 г.) (табл. 1).

Таблица 1. Система стадирования РПЖ

Клиническая стадия	Патоморфологическая стадия	Характеристика
Первичная опухоль (категория T)		
cTx	–	Первичная опухоль не может быть оценена
cT0	pT0	Нет признаков наличия первичной опухоли
cT1	–	Клинически не определяемая (не пальпируемая и не визуализируемая) опухоль

Клиническая стадия	Патоморфологическая стадия	Характеристика
cT1a	–	Случайная гистологическая находка: опухоль обнаружена в ≤ 5 % образцов удаленной ткани
cT1b	–	Случайная гистологическая находка: опухоль обнаружена в > 5 % образцов удаленной ткани
cT1c	–	Опухоль обнаружена при игольной биопсии, не пальпируемая опухоль
cT2	pT2	Опухоль пальпируется и ограничена предстательной железой
cT2a	pT2	Опухоль занимает менее половины одной доли
cT2b	pT2	Опухоль занимает более половины одной доли
cT2c	pT2	Опухоль локализуется в обеих долях, но без выхода за капсулу железы
cT3	pT3	Опухоль распространяется за капсулу предстательной железы, но без инвазии окружающих структур малого таза (не фиксирована при пальпации)
cT3a	pT3a	Распространение опухоли в парапростатическую клетчатку
cT3b	pT3b	Опухолевая инвазия в семенные пузырьки (одного или обоих)
cT4	pT4	Опухоль распространяется на структуры малого таза кроме семенных пузырьков (мышцы/стенки таза, мочевого пузыря, прямую кишку)
Лимфатические узлы (категория N)		
cNx	pNx	Оценить состояние регионарных лимфатических узлов невозможно
cN0	pN0	Метастазы в регионарных лимфатических узлах отсутствуют
cN1	pN1	Наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах ¹
–	pN1mic	Микрометастаз в одном лимфатическом узле
Отдаленные метастазы (категория M)		
Mx	Mx	Оценить наличие отдаленных метастазов невозможно
M0	M0	Отдаленные метастазы отсутствуют
M1	M1	Определяются отдаленные метастазы
M1a	M1a	Метастазы только в нерегинарных лимфатических узлах
M1b	M1b	Метастазы в костях
M1c	M1c	Метастазы в других органах при наличии или отсутствии метастазов в костях или лимфоузлах

¹ К региональным лимфатическим узлам относят лимфоузлы таза ниже бифуркации общей подвздошной артерии.

1.2. Гистопатологическая градация (дифференцировка по шкале Глисона)

Шкала Глисона (табл. 2) используется только для аденокарциномы и плоскоклеточной карциномы. Она основана на архитектурной дифференцировке опухоли и включает пять паттернов с убывающей степенью дифференцировки. В биопсийном материале сумма Глисона формируется из баллов наиболее распространённого и наиболее злокачественного компонентов. Учитывается наиболее злокачественный компонент, если он превышает 5% площади.

Таблица 2. Степени злокачественности РПЖ по Глисону (Gleason grade)

Grade 1	Одиночные отдельные плотно расположенные железы
Grade 2	Одиночные железы, более тесно располагающиеся, менее единообразные
Grade 3	Одиночные железы различного размера и взаимоотношения, крибриформные и папиллярные структуры
Grade 4	Неправильные скопления желез и сливающиеся пласты эпителия, могут наблюдаться светлые клетки
Grade 5	Анапластический рак

Для определения группы риска РПЖ категорий T1–T4N0M0 в зависимости от степени дифференцировки используется разделение РПЖ по группам градации (табл. 3).

Таблица 3. Группы градации РПЖ

Группа градации	Индекс Глисона	Модель Глисона
1	6	3 + 3
2	7	3 + 4
3	7	4 + 3
4	8	4 + 4; 3 + 5; 5 + 3
5	9 или 10	4 + 5; 5 + 4; 5 + 5

1.3. Группировка по стадиям

Группировка по стадиям осуществляется на основании категории cT или pT, категории cN или pN, категории M, исходного уровня ПСА и группы градации (табл. 4).

Таблица 4. Группировка по стадиям (AJCC 2025)¹

Стадия	Категория T	Категория N	Категория M	ПСА, нг/мл	Группа градации
I	cT1a–c	N0	M0	< 10	1
	cT2a	N0	M0	< 10	1
	pT2	N0	M0	< 10	1

Стадия	Категория Т	Категория N	Категория M	ПСА, нг/мл	Группа градаций
IIA	cT1a-c	N0	M0	≥ 10 и < 20	1
	cT2a	N0	M0	≥ 10 и < 20	1
	pT2	N0	M0	≥ 10 и < 20	1
	cT2b	N0	M0	< 20	1
	cT2c	N0	M0	< 20	1
IIB	T1-2	N0	M0	< 20	2
IIC	T1-2	N0	M0	< 20	3
	T1-2	N0	M0	< 20	4
IIIA	T1-2	N0	M0	≥ 20	1-4
IIIB	T3-4	N0	M0	Любой	1-4
IIIC	Любая	N0	M0	Любой	5
IVA	Любая	N1	M0	Любой	Любая
IVB	Любая	Любая	M1	Любой	Любая

¹ Если данные о ПСА или группа градаций недоступны, группировка по стадиям должна определяться по категории Т и/или ПСА, или группе градаций (в зависимости от имеющихся данных).

2. ДИАГНОСТИКА

Первичная диагностика и последующее стадирование РПЖ базируется на данных осмотра, результатах инструментальных и лабораторных методов обследования, а также патоморфологическом заключении.

С целью диагностики заболевания необходимы:

- сбор жалоб и анамнеза (в том числе — семейного анамнеза);
- определение уровня ПСА в сыворотке крови;
- пальцевое ректальное исследование;
- мультипараметрическая МРТ (мпМРТ) таза с контрастированием;
- биопсия предстательной железы под контролем ТРУЗИ или мпМРТ с патоморфологическим исследованием опухолевой ткани.

Показаниями к выполнению биопсии предстательной железы являются: ПСА выше верхней границы возрастной нормы и/или пальпируемое образование в предстательной железе и/или мпМРТ-признаки РПЖ, соответствующие PIRADS 4–5. При определении показаний к биопсии необходима взвешенная оценка соотношения риска и возможной пользы от инвазивной диагностики и лечения РПЖ с учетом ожидаемой продолжительности жизни пациента.

Окончательный диагноз устанавливается на основании данных биопсии предстательной железы и гистологического исследования. ТРУЗИ является основным методом визуального контроля над выполнением пункционной биопсии, обеспечивающим получение проб ткани предстательной железы прицельно из предполагаемых опухолевых очагов. Наиболее точным является выполнение «фьюжен»-биопсии, при которой изображение, полученное при МРТ, накладывается на изображение, получаемое при ТРУЗИ, в реальном времени. Для обеспечения достаточной информативности биопсия, как правило, носит мультифокальный характер, то есть заключается в получении нескольких (12 и более) кусочков ткани, каждый из которых имеет форму столбика диаметром 1–2 мм и длиной 17–20 мм. При выявлении аденокарциномы предстательной железы для каждого столбика указывают уровень дифференцировки по шкале Глисона, процентное отношение площади поражения к общей площади срезов, отмечают признаки перинеуральной инвазии и инвазии в капсулу железы. При обнаружении простатической интраэпителиальной неоплазии (ПИН) указывают глубину морфологических изменений, выделяя ПИН высокой и низкой степени. При необходимости биопсия простаты может быть выполнена повторно через 3–6 мес.

Пациенты с установленным на основании биопсии диагнозом РПЖ подвергаются обследованию для определения клинической стадии заболевания в соответствии с классификацией по системе TNM.

Алгоритм обследования пациентов со стадиями T1–T4N0M0 определяется в зависимости от группы риска, отражающей прогноз больных (табл. 5).

Таблица 5. Группы риска РПЖ (для стадий T1–4N0M0)

Риск	Описание		
Очень низкий	T1c, группа градации 1, ПСА < 10 нг/мл, менее 3 позитивных биопсийных столбцов, содержащих менее 50% опухоли в каждом, плотность ПСА1 < 0,15 нг/мл/см³		
Низкий	T1–T2a, группа градации 1, ПСА < 10 нг/мл		
Промежуточный	Не имеет признаков высокого или очень высокого риска, имеет один и более факторов промежуточного риска: T2b–T2c, группа градации 2–3, ПСА 10–20 нг/мл	Благоприятный	Имеет все перечисленное: <ul style="list-style-type: none">• один фактор промежуточного риска;• группа градации 1–2;• < 50% позитивных столбцов (< 6 из 12 столбцов)
		Неблагоприятный	Имеет ≥ 1 из перечисленных признаков: <ul style="list-style-type: none">• 2–3 фактора промежуточного риска;• группа градации 3;• ≥ 50% позитивных столбцов (≥ 6 из 12 столбцов)
Высокий	Имеет ≥ 1 из перечисленных факторов риска, но не соответствует критериям очень высокого риска <ul style="list-style-type: none">• T3–T4• Группа градации 4–5• ПСА > 20 нг/мл		

Риск	Описание
Очень высокий	Имеет ≥ 2 факторов риска <ul style="list-style-type: none">• Т3–Т4• группа градации 4–5• ПСА > 40 нг/мл

¹ Отношение уровня ПСА к объёму предстательной железы (в см³), вычисленному по данным ТРУЗИ.

С целью стадирования заболевания при стадиях РПЖ Т1–4N0M0 выполняются дополнительные исследования (табл. 6).

Таблица 6. Алгоритм обследования больных РПЖ Т1–4N0M0 в зависимости от групп риска

Риск	Алгоритм обследования
Очень низкий	Дополнительное обследование не показано
Низкий	Дополнительное обследование не показано
Благоприятный промежуточный	Дополнительное обследование не показано
Неблагоприятный промежуточный	Остеосцинтиграфия или ОФЭТ-КТ ^{1,2} КТ органов грудной, брюшной полости и забрюшинного пространства ²
Высокий	Остеосцинтиграфия или ОФЭТ-КТ ^{1,2} КТ органов грудной, брюшной полости и забрюшинного пространства ²
Очень высокий	Остеосцинтиграфия или ОФЭТ-КТ ^{1,2} КТ органов грудной, брюшной полости и забрюшинного пространства ²

¹ Альтернативой остеосцинтиграфии или ОФЭТ-КТ для выявления метастазов в костях может служить ПЭТ-КТ всего тела с ¹⁸F-ПСМА или ⁶⁸Ga-ПСМА (простатическим специфическим мембранным антигеном), позволяющие визуализировать как метастазы в костях, так и метастатическое поражение иных органов.

² Альтернативой КТ грудной, брюшной полости и забрюшинного пространства может служить ПЭТ-КТ с ¹⁸F-ПСМА, ⁶⁸Ga-ПСМА. Альтернативой КТ брюшной полости и забрюшинного пространства также может являться МРТ.

ПЭТ-КТ с ПСМА (¹⁸F-ПСМА, ⁶⁸Ga-ПСМА) обладает значительно большей специфичностью и чувствительностью в сравнении с традиционными методами диагностики у пациентов с РПЖ при уровне ПСА более 2 нг/мл, но не рекомендована в рутинной практике для первичного стадирования РПЖ у пациентов групп очень низкого, низкого и промежуточного риска. Больным групп высокого и очень высокого риска с метастазами, не определяемыми при рутинном обследовании, выполнение ПЭТ-КТ с ПСМА позволяет выбрать тактику лечения, соответствующую стадии заболевания.

ПЭТ-КТ с ПСМА может использоваться для поиска источника ПСА-рецидива после радикальных методов лечения, а также может служить основой отбора пациентов на радиолигандную ПСМА-направленную терапию (¹⁷⁷Lu-ПСМА, ²²⁵Ac-ПСМА).

Рекомендуемый алгоритм первичного обследования, оценка группы риска и стадирующее обследование при раке предстательной железы представлен на рис. 1.

3. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

До 10% случаев РПЖ могут быть проявлением наследственного онкологического синдрома. У пациентов с отягощенным наследственным анамнезом в виде наличия рака молочной железы, рака яичников, рака поджелудочной железы и РПЖ у близких родственников или при диагностировании РПЖ у пациента в возрасте < 55 лет, показано проведение молекулярно-генетического исследования на наличие герминальных мутаций. Оптимальной генетической панелью для исключения наследственных форм РПЖ является — *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *PALB2*, *CHEK2*, *HOXB13*. Тестирование на герминальные мутации в генах *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* позволяет исключить синдром Линча при подозрении на его наличие у пациента или при наличии данного синдрома у кровных родственников.

Дополнительными критериями, позволяющими предположить наследственный характер РПЖ, особенно у пациента младше 60 лет, являются:

- первичный метастатический РПЖ (стадии IVA, IVB);
- РПЖ высокого и очень высокого риска (Т3–4, группа градации 4–5, ПСА > 20 нг/мл);
- принадлежность к этнической группе евреев-ашкенази.

При выявлении у пациента молекулярно-генетических нарушений показано медико-генетическое консультирование.

Тестирование опухоли на наличие соматических мутаций в генах HRR (*BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BRIP1*, *BARD1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D* и *RAD54L*) методом секвенирования нового поколения (NGS) рекомендуется для всех пациентов с местно-распространенным РПЖ с метастазами в регионарных лимфоузлах и метастатическим РПЖ. Вероятность выявления герминальных или соматических мутаций в одном из генов гомологичной рекомбинации при КРРПЖ может достигать 25–30%. Наиболее часто встречаемыми HRR мутациями являются мутации в генах *BRCA2* (до 5,3% всех случаев мКРРПЖ), *CHEK2* (1,9%), *ATM* (1,6%), *BRCA1* (1%). Частота выявления нарушений в других HRR генах (*BRIP1*, *CDK12*, *CHEK1*, *FANCL*, *PALB2*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD54L*) не превышает 1%.

Выявление мутаций генов HRR в зависимости от их патогенности и клинической (предиктивной) значимости может повлиять на тактику лечения пациентов. При этом определение уровня предиктивной значимости, патогенности (онкогенности) мутации и ее написание в лабораторном заключении должны осуществляться в соответствии с рекомендациями ведущих профессиональных медицинских ассоциаций по использованию международных и отечественных баз данных молекулярных нарушений (AMP/ESCAT). Наличие мутации с высокой предиктивной значимостью в генах HRR указывает на потенциальную чувствительность опухоли к PARP-ингибиторам. Наибольшей предиктивной ценностью для назначения PARP-ингибиторов при мКРРПЖ обладают патогенные/вероятно патогенные варианты в генах

BRCA1/2, CDK12 и PALB2. Мутации в генах *ATM* и *CHEK2* обладают минимальной предиктивной значимостью. Предиктивная значимость отдельных мутаций в других генах HRR остается малоизученной в связи крайне редкой встречаемостью последних.

4. ЛЕЧЕНИЕ

4.1. Лечение первичного неметастатического РПЖ

Подходами к ведению больных неметастатическим РПЖ, рекомендованными в клинической практике, являются: активное наблюдение, радикальная простатэктомия (РПЭ), ЛТ (дистанционная и/или брахитерапия), андроген-депривационная терапия (АДТ) и выжидательная тактика. Выбор метода осуществляется индивидуально, в соответствии с группой риска, наличием сопутствующих заболеваний, ожидаемой продолжительностью жизни, расчетным риском поражения регионарных лимфоузлов (табл. 7), объемом предстательной железы и наличием симптомов.

Таблица 7. Алгоритм выбора метода лечения РПЖ cT1–4N0–1M0

Риск	Подгруппа	Ожидаемая продолжительность жизни / симптомы	Вид лечения
Пациенты без метастазов в регионарных лимфоузлах			
Очень низкий		≥ 10 лет	Активное наблюдение (метод выбора) или ДЛТ, или брахитерапия, или РПЭ
		< 10 лет	Выжидательная тактика
Низкий	–	≥ 10 лет	Активное наблюдение (метод выбора) или ДЛТ или брахитерапия или РПЭ
		< 10 лет	Выжидательная тактика
Промежуточный	Благоприятный	≥ 10 лет	Активное наблюдение или ДЛТ или брахитерапия или РПЭ с ТЛАЭ при риске метастазов ≥ 2% ¹
		5–10 лет	Выжидательная тактика (метод выбора) или ДЛТ или брахитерапия
	Неблагоприятный	≥ 10 лет	РПЭ с ТЛАЭ при риске метастазов ≥ 2% ¹ или ДЛТ или брахитерапия с/без АДТ 4–6 месяца
		5–10 лет	ДЛТ или брахитерапия с/без АДТ 4–6 месяца или выжидательная тактика
Высокий и очень высокий		> 5 лет или есть симптомы	ДЛТ с АДТ 1,5–3 года, или ДЛТ с АДТ (2 года) + абиратерон + преднизолон (2 года) ² или ДЛТ + брахитерапия с АДТ 1–3 года или РПЭ с ТЛАЭ ¹
		≤ 5 лет и нет симптомов	Выжидательная тактика или АДТ с или без ДЛТ

Риск	Подгруппа	Ожидаемая продолжительность жизни / симптомы	Вид лечения
Пациенты с метастазами в регионарных лимфоузлах			
T1–4N1M0	–	> 5 лет или есть симптомы	ДЛТ с АДТ 1,5–3 года, или ДЛТ с АДТ (2 года) + абиратерон + преднизолон (2 года) ² или РПЭ с ТЛАЭ
		≤ 5 лет и нет симптомов	Выжидательная тактика или АДТ с или без ДЛТ

РПЭ — радикальная простатэктомия; ДЛТ — дистанционная лучевая терапия; ТЛАЭ — тазовая лимф-аденэктомия; АДТ — андроген-депривационная терапия (агонисты ГРГ или антагонисты ГРГ или хирургическая кастрация).

¹ При рТ3а-б или R+ и неопределяемом ПСА — немедленная или отсроченная ДЛТ до момента повышения ПСА > 0,1 нг/мл; при рN+ — адъювантная АДТ до прогрессирования или непереносимой токсичности или ДЛТ с АДТ 6 месяцев или динамическое наблюдение до повышения ПСА > 0,1 нг/мл.

² Только для пациентов группы очень высокого риска.

Активное наблюдение. Активное наблюдение подразумевает отсутствие лечения и регулярные повторные обследования, включающие контроль ПСА каждые 6 мес., пальцевое ректальное исследование, МРТ таза с контрастированием и повторную биопсию не более 1 раза в 12 мес. Активный поиск метастазов не рекомендован. Показанием к назначению радикального лечения служит появление признаков прогрессирования заболевания: выявление аденокарциномы группы градации 4 или 5, большее количество позитивных столбцов в биоптате, увеличение размеров опухоли, увеличение плотности ПСА. Активное наблюдение в качестве возможной опции рекомендовано больным бессимптомным РПЖ групп очень низкого, низкого и благоприятного промежуточного риска с ожидаемой продолжительностью жизни (ОПЖ) ≥ 10 лет, желающих сохранить высокое качество жизни как можно дольше. При уменьшении ожидаемой продолжительности жизни до < 10 лет пациентам, находившимся под активным наблюдением, рекомендован перевод на выжидательную тактику.

Дистанционная лучевая терапия и брахитерапия. ДЛТ рекомендована в качестве возможной опции больным группы очень низкого и низкого риска с ОПЖ ≥ 10 лет, групп любого промежуточного, высокого и очень высокого риска при ОПЖ ≥ 5 лет в комбинации или без АДТ в зависимости от группы риска (табл. 8).

В объем облучения при планировании ДЛТ должны быть включены предстательная железа, семенные пузырьки и зоны регионарного метастазирования в зависимости от группы риска (табл. 5):

- Очень низкий, низкий и промежуточный благоприятный риск — только предстательная железа и основание семенных пузырьков.

- Промежуточный неблагоприятный риск — предстательная железа, весь объем семенных пузырьков, возможно также включение зон регионарного метастазирования в зависимости от сочетания факторов риска.
- Высокий и очень высокий риск — предстательная железа, весь объем семенных пузырьков, рекомендуется включение зон регионарного метастазирования заболевания (на усмотрение лечащего врача).

У всех пациентов с метастазами в регионарных лимфоузлах таза (cN1) рекомендовано включение в объем облучения всех зон регионарного метастазирования с синхронным бустом на отдельные пораженные лимфоузлы (в первую очередь с гиперметаболизмом ПСМА). При необходимости включения в объем облучения зон регионарного лимфоттока (cN0) с профилактической целью («элективное» облучение регионарных лимфоузлов таза) рекомендовано использование режимов стандартного фракционирования дозы (1,8–2,0 Гр за фракцию) или режимов умеренного гипофракционирования (например, 2,3 Гр за фракцию). Применение режимов ультрагипофракционирования при профилактическом облучении зон регионарного метастазирования не рекомендовано вне рамок клинических исследований.

При планировании ДЛТ рекомендовано использовать методики с высокой степенью конформности (IMRT или VMAT). Также рекомендовано использование ежедневной верификации (Daily IGRT) положения мишени облучения во время каждого сеанса ДЛТ, по возможности с использованием имплантированных в предстательную железу специальных рентгеноконтрастных меток. При наличии технической возможности рекомендуется использование специальных технологий отслеживания (tracking) положения мишени облучения в течение всего сеанса ДЛТ (в том числе отслеживания по имплантированным в предстательную железу меткам). Такие технологии позволяют минимизировать «технологические» отступы вокруг мишени облучения и снизить нагрузку на нормальные органы, окружающие предстательную железу. Для иммобилизации предстательной железы и семенных пузырьков могут быть использованы специальные эндоректальные баллоны, которые позволяют также минимизировать «технологические» отступы вокруг мишени облучения.

При планировании ДЛТ у пациентов из группы промежуточного, высокого и очень высокого риска, у которых при МРТ и ПЭТ-КТ с ПСМА определяются «доминантные интрапростатические очаги» (DIL) рекомендовано рассмотреть дополнительную эскалацию дозы («микробуст») на эти очаги с обязательным выполнением ограничений дозы на органы риска (стенку прямой кишки, мочевого пузыря, уретру) в приоритете перед покрытием DIL («изотоксическое» планирование лучевой терапии).

Брахитерапия (введение в ткань предстательной железы радиоактивных источников/зерен ^{125}I , ^{103}Pd , ^{192}Ir , ^{137}Cs , ^{60}Co) в качестве возможного самостоятельного метода лечения рекомендована пациентам групп очень низкого и низкого риска с ОПЖ ≥ 10 лет и больным группы промежуточного риска с ОПЖ ≥ 5 лет. Пациентам групп высокого и очень высокого риска с ОПЖ ≥ 5 лет возможно проведение брахитерапии в комбинации с ДЛТ (табл. 8).

До начала любой ЛТ рекомендованы дополнительные исследования (урофлоуметрия, УЗИ для оценки объема остаточной мочи) для исключения симптомов инфравезикальной обструкции мочевых путей.

Таблица 8. Режимы лучевой терапии при РПЖ cT1–4N0–1M0–1

Вид лучевой терапии	Предпочтительные РОД и режим фракционирования	Группа риска неметастатического РПЖ					M1 с малым объемом опухоли
		Очень низкий и низкий	Промежуточный благоприятный	Промежуточный не благоприятный	Высокий и очень высокий	N+	
1	2	3	4	5	6	7	8
Дистанционная ЛТ							
Умеренное гипофракционирование (предпочтительно)	3 Гр × 20 фракций	+	+	+	+	+	–
	2,7 Гр × 26 фракций						
	2,5 Гр × 28 фракций						
	2,75 Гр × 20 фракций	–	–	–	–	–	+
Конвенциональное фракционирование	1,8–2 Гр × 37–45 фракций	–	–	+	+	+	+
Ультрагипофракционирование	9,5 Гр × 4 фракции	+	+	+	+	–	–
	7,25–8 Гр × 5 фракций						
	6,1–7 Гр × 7 фракций						
	6 Гр × 6 фракций	–	–	–	–	+	+
Дистанционная ЛТ с «бустом»							
ДЛТ + «микробуст»	До 90–95 Гр с приоритетом ограничений дозы на органы риска		+	+	+	–	–
ДЛТ + SBRT	1,8–2,0 Гр × 23–28 фракций (простата, семенные пузырьки, регионарные лимфоузлы) + буст SBRT локально на простату 6 Гр × 3 фракции	–	–	+	+	–	–
Брахитерапия							
Низкодозная		+	+	+	–	–	–
	¹²⁵ I						
	145 Гр						
	¹⁰³ Pd						
	125 Гр						
	¹³⁷ Cs						
	115 Гр						
Высокодозная ¹⁹² Ir	13,5 Гр × 2 импланта	+	+	+	–	–	–
	9,5 Гр 2 р/сут. × 2 импланта						

Сочетанная брахитерапия и дистанционная ЛТ

Низкодозная		–	–	+	+	–	–
¹²⁵ I	110–115 Гр						
¹⁰³ Pd	90–100 Гр						
¹³⁷ Cs	85 Гр						
Высокодозная ¹⁹² Ir	10,75 Гр × 2 фракции 15 Гр × 1 фракция	–	–	+	+	–	–

У больных групп неблагоприятного промежуточного, высокого и очень высокого риска, получающих ДЛТ, проведение адъювантной АДТ увеличивает ОВ. Рекомендовано назначение адъювантной АДТ в течение 4–6 мес. в группе неблагоприятного промежуточного риска и в течение 1,5–3 лет — в группе высокого и очень высокого риска. Для проведения АДТ необходимо использование медикаментозных методов кастрации. Больным группы крайне высокого риска может быть рекомендована адъювантная АДТ в комбинации с **абиратероном** и **преднизолоном** в течение 2 лет. Монотерапия **бикалутамидом** в дозе 150 мг/сут. допустима только у пациентов с противопоказаниями к назначению агонистов ГРГ. Допустимо проведение короткого курса (≤ 3 мес.) неоадъювантной АДТ перед облучением для редукции объема простаты у отдельных пациентов с нарушением мочеиспускания. Хирургическая кастрация в качестве конкурентной и адъювантной АДТ не рекомендована.

Радикальная простатэктомия. Радикальная простатэктомия (РПЭ) — метод радикального хирургического лечения неметастатического РПЖ, подразумевает удаление простаты и семенных пузырьков. Тазовая лимфаденэктомия во время РПЭ должна выполняться больным группы промежуточного благоприятного риска с расчетной вероятностью поражения лимфоузлов таза $\geq 2\%$, а также всем пациентам групп промежуточного неблагоприятного, высокого и очень высокого риска. Использование лапароскопического и лапароскопического робот-ассистированного доступов не снижает выживаемость, уменьшая сроки реконвалесценции и функционального выздоровления. РПЭ рекомендована в качестве возможной опции больным групп очень низкого, низкого и промежуточного риска с ОПЖ ≥ 10 лет, групп высокого и очень высокого риска при наличии симптомов или ОПЖ ≥ 5 лет.

Факторами риска прогрессирования после РПЭ являются наличие опухолевых клеток по краю хирургического разреза (R+), особенно, при их диффузном расположении или наличии ≥ 3 фокусов положительного хирургического края, прорастание опухоли через капсулу простаты (\geq рТ3а) и/или в семенные пузырьки (рТ3b), наличие метастазов в регионарных лимфоузлах (pN+), ПСА $\geq 0,2$ нг/мл через ≥ 4 недели после операции.

Оперированным пациентам с ≥ 1 факторами риска, включая категорию рТ \geq рТ3а и/или R+ и ПСА $\leq 0,1$ нг/мл, рекомендуется динамическое наблюдение с измерением ПСА каждые 3–6 мес. с тем, чтобы назначить ДЛТ при повышении ПСА $> 0,1$ нг/мл на ложе простаты (до СОД 64–72 Гр). При росте ПСА рекомендуется проведение ПСМА-ПЭТ-КТ,

которое может выявить локальные, регионарные и отдаленные очаги и определить тактику лечения. Адъювантная ДЛТ на ложе простаты (до СОД 64–72 Гр) при наличии факторов риска после РПЭ при ПСА < 0,1 нг/мл рекомендуется пациентам в том случае, если динамическое наблюдение не является возможной для них опцией. Добавление АДТ (4–6 мес.) к ДЛТ при уровне ПСА > 0,1 увеличивает выживаемость без биохимического и радиологического прогрессирования, а при ПСА < 0,7 улучшает ОВ.

Методом выбора у пациентов с категорией pN+ является адъювантная АДТ до прогрессирования или неприемлемой токсичности (оптимальная продолжительность адъювантной АДТ не изучена). Добавление ДЛТ к АДТ у таких пациентов ассоциировалось с улучшенной ОВ в крупном ретроспективном исследовании, однако проспективных исследований с убедительным уровнем доказательности о преимуществе данного подхода не существует. Альтернативой служит динамическое наблюдение с отсроченным лечением в случае повышения ПСА < 0,1 нг/мл.

Выжидательная тактика. Выжидательная тактика не предполагает назначения какого-либо лечения или активного обследования. Показанием к назначению лечения является появление симптомов РПЖ, клинически значимого радиологического и/или биохимического прогрессирования. Выжидательная тактика показана больным групп очень низкого, низкого и промежуточного риска с ОПЖ < 10 лет и групп высокого и очень высокого риска, не имеющих симптомов РПЖ, с ОПЖ < 5 лет.

Немедленная АДТ может рассматриваться как самостоятельный метод лечения больных групп высокого и очень высокого риска с ОПЖ < 5 лет. В этих случаях для проведения АДТ допустимо использование медикаментозной или хирургической кастрации или монотерапии **бикалутамидом** в дозе 150 мг/сут.

4.2. Лечение пациентов с персистирующим определяемым ПСА или ПСА-рецидивом после радикальных методов лечения

У 30% больных, подвергнутых РПЭ или ЛТ по радикальной программе, сохраняется определяемый ПСА или появляется биохимический рецидив заболевания, в большинстве случаев — в течение первых 2 лет после завершения лечения. ПСА-рецидивом после РПЭ считается ПСА $\geq 0,2$ нг/мл; после лучевой терапии — подтвержденный рост ПСА на 2 нг/мл по сравнению с надиром. Источником ПСА-рецидива могут служить продолженный рост первичной опухоли или локальный рецидив, метастазы, а также нормальная ткань простаты, поддерживающая не изменяющийся во времени уровень маркера в сыворотке крови.

Для выявления источника ПСА-рецидива рекомендована ПСМА-ПЭТ-КТ. Пациентам с биохимическим рецидивом после ДЛТ, потенциально подходящим для локального лечения, может быть выполнена мПМРТ таза и биопсия области.

Факторами риска метастазирования и смерти от РПЖ у больных с биохимическим рецидивом после РПЭ являются время удвоения ПСА (ВУПСА) < 12 мес. и Grade 4–5; для больных после ДЛТ факторами риска являются время до ПСА-рецидива < 18 мес. и Grade 4–5.

Биохимический рецидив после РПЭ

Больные с ПСА-рецидивом группы низкого риска после РПЭ (ВУПСА > 12 мес. и Grade < 4) могут являться кандидатами для динамического наблюдения. Пациентам группы высокого риска (ВУПСА < 12 мес. или Grade 4–5) рекомендована спасительная ДЛТ в СОД не менее 66 Гр на ложе простаты в сочетании с АДТ в течение 6 мес. При ПСА-рецидиве, источником которого служат солитарные или единичные ПСМА-ПЭТ-КТ-позитивные тазовые лимфоузлы, рекомендована ДЛТ на лимфоузлы таза с адъювантной АДТ в течение 1,5–3 лет в монорежиме **или в комбинации с абиратероном и преднизолоном в течение 2 лет**. Негативные результаты ПСМА-ПЭТ-КТ при ПСА-рецидиве не должны приводить к отсрочке спасительной ДЛТ.

Пациентам с ПСА-рецидивом высокого риска EAU после РПЭ с или без адъювантной или спасительной ДЛТ, не являющимся кандидатами для спасительного локального лечения, с ВУПСА ≤ 9 месяцев и ПСА ≥ 1 нг/мл (группа высокого риска EMBARK) рекомендовано проведение терапии энзалутамидом 160 мг/сут с или без АДТ. У больных, достигших неопределяемого уровня ПСА < 0,2 нг/мл после 36 недель индукционной терапии, допустим перерыв в лечении с возобновлением терапии при повышении ПСА до ≥ 2 нг/мл. Данный подход обеспечивает преимущество БПВ и ОВ по сравнению с постоянной АДТ у данной группы пациентов.

Биохимический рецидив после ДЛТ

Пациенты с ПСА-рецидивом группы низкого риска после ДЛТ (время до ПСА-рецидива > 18 мес. и Grade < 4) являются кандидатами для динамического наблюдения. Пациентам группы высокого риска (время до ПСА-рецидива ≤ 18 мес. или Grade 4–5) с верифицированным местным рецидивом возможно проведение спасительного лечения (РПЭ с ТЛАЭ, криоабляция, абляция высокоинтенсивной сфокусированной ультразвуковой волной (HIFU), брахитерапия или SBRT в специализированных центрах).

При ПСА-рецидиве, источником которого служат солитарные или единичные ПСМА-ПЭТ-КТ-позитивные тазовые лимфоузлы, рекомендована ДЛТ на лимфоузлы таза с адъювантной АДТ в течение 1,5–3 лет в монорежиме **или в комбинации с абиратероном и преднизолоном в течение 2 лет**.

Пациентам с биохимическим рецидивом группы высокого риска, не являющимся кандидатами для спасительного локального лечения, рекомендована АДТ агонистами или антагонистом ГРГ, в том числе в интермиттирующем режиме; хирургическая кастрация — менее желательная альтернатива медикаментозной АДТ.

Пациентам с ПСА-рецидивом высокого риска после радикальной лучевой терапии, не являющимся кандидатами для спасительного локального лечения, с ВУПСА ≤ 9 месяцев

и увеличением ПСА на 2 нг/мл по сравнению с надиром (группа высокого риска EMBARK) рекомендовано проведение терапии энзалутамидом 160 мг/сут с или без АДТ. У больных, достигших неопределяемого уровня ПСА < 0,2 нг/мл после 36 недель индукционной терапии, допустим перерыв в лечении с возобновлением терапии при повышении ПСА до ≥ 5 нг/мл. Данный подход обеспечивает преимущество БПВ и ОВ по сравнению с АДТ у данной группы пациентов.

Больные с метастазами, развившимися в процессе наблюдения, получают лечение в соответствии со стандартами, разработанными для метастатического РПЖ.

Рекомендуемый алгоритм лечения при биохимическом рецидиве и персистирующем определяемом ПСА после радикального лечения первичного неметастатического рака предстательной железы представлен на рис. 2.

4.3. Лечение метастатического РПЖ

Дозовые режимы препаратов, применяемых для лекарственного лечения РПЖ, приведены в табл. 9.

Таблица 9. Препараты и дозовые режимы для лечения РПЖ¹

Фармакологическая группа	Препарат, режим дозирования, путь введения
Агонисты ГРГ	<ul style="list-style-type: none">Гозерелин 3,6 мг 1 раз в 28 дней или 10,8 мг 1 раз в 84 дня п/к в переднюю брюшную стенкуБусерелин 3,75 мг 1 раз в 28 дней в/мЛейпрорелин микросферический 3,75 мг 1 раз в 28 дней п/к в переднюю брюшную стенку или в/мЛейпрорелин атригель 7,5 мг 1 раз в 28 дней или 22,5 мг 1 раз в 3 мес. или 45 мг 1 раз в 6 мес. п/к в переднюю брюшную стенкуТрипторелин по 3,75 мг 1 раз в 28 дней или 11,25 мг 1 раз в 3 мес. в/м или 22,5 мг 1 раз в 6 месяцев
Антагонисты ГРГ	<ul style="list-style-type: none">Дегареликс в стартовой дозе 240 мг в виде двух инъекций по 120 мг, далее — по 80 мг, инъекции 1 раз в месяц, п/к в переднюю брюшную стенку
Антиандрогены нестероидные, 1-е поколение; нестероидные, 2-е поколение	<ul style="list-style-type: none">Флутамид 250 мг 3 раза/сут. каждые 8 часов²Бикалутамид 50 мг внутрь 1 раз в сутки²Энзалутамид 160 мг внутрь 1 раз в сутки²Апалутамид 240 мг 1 раз в сутки²Даролутамид 600 мг × 2 раза в сутки²
Ингибиторы стероидогенеза	<ul style="list-style-type: none">Абиратерон 1000 мг внутрь 1 раз в сутки в комбинации с преднизолоном 10 мг внутрь 1 раз в сутки²
Химиопрепараты	<ul style="list-style-type: none">Доцетаксел 75 мг/м² в/в в комбинации с преднизолоном внутрь 10 мг в сутки²Доцетаксел 35 мг/м² 1 и 8 дни в комбинации с преднизолоном 10 мг/сутки²Кабазитаксел 20–25 мг/м² в/в капельно 1 раз в 3 недели в комбинации с преднизолоном 10 мг в сутки²

Фармакологическая группа	Препарат, режим дозирования, путь введения
Радиофармпрепараты для системного применения	<ul style="list-style-type: none"> Радия хлорид [²²³Ra] 55 кБк/кг в/в 1 раз в 4 недели, 6 инъекций² ¹⁷⁷Lu-ПСМА от 5,0 до 8,4 ГБк с интервалом 4–12 недель² ²²⁵Ac-ПСМА от 6,0 до 12 МБк с интервалом 8–12 недель²
PARP-ингибиторы	<ul style="list-style-type: none"> Олапариб 300 мг внутрь 2 раза в сутки² Талазопариб внутрь 0,5 мг в сутки²
Ингибиторы PD-(L)1	<ul style="list-style-type: none"> Пембролизумаб 200 мг в/в 1 раз в 3 недели²

ГРГ — гонадотропный рилизинг-гормон; PARP — поли(аденозинфосфат-рибоза) — полимеразы.

¹ Рекомендованная длительность применения препаратов указана в разделах, касающихся лечения в конкретных клинических ситуациях.

² На фоне продолжающейся АДТ агонистами/антагонистами ГРГ.

4.3.1. Метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы

Все больные метастатическим гормоночувствительным РПЖ (мГЧРПЖ) могут быть разделены на 2 группы в зависимости от степени распространенности опухолевого процесса:

- Низкая распространенность процесса (незначительный объем поражения): отсутствие висцеральных метастазов и минимальное поражение костей (менее 4 метастазов в костях)
- Высокая распространенность процесса (значительный объем поражения): наличие висцеральных метастазов и/или множественные (> 4) метастазы в костях, из них как минимум один метастаз — вне костей таза или позвоночника.

4.3.1.1. Локальное лечение первичной опухоли при метастатическом гормоночувствительном раке предстательной железы

Пациентам с впервые выявленным мГЧРПЖ и низкой распространенностью опухолевого процесса, которым планируется проведение только АДТ в монорежиме (без препарата комбинации), рекомендуется ДЛТ первичной опухоли (до СОД 55 Гр в 20 фракциях в течение 4 недель или до СОД 36 Гр в 6 еженедельных фракциях в течение 6 недель или СОД 74 Гр за 37 фракций в течение 7 недель) (табл. 8). При использовании комбинации АДТ + антиандрогены нового поколения роль ЛТ на первичную опухоль остается малоизученной. У пациентов, получающих АДТ + антиандрогены нового поколения, проведение ДЛТ первичной опухоли увеличивает время до кастрационной резистентности и снижает риск развития мочеполовых осложнений, но не влияет на ОВ.

4.3.1.2. Локальное лечение метастазов при метастатическом гормоночувствительном раке предстательной железы

ДЛТ метастатических очагов в костях или лимфоузлах (не более 3 очагов) с использованием методики аблационной ЛТ (SABR) помогает отсрочить необходимость назначения АДТ пациентам с мГЧРПЖ, которые хотят избежать АДТ. В настоящее время отсутствуют

данные, подтверждающие улучшение ОВ. Мета-анализ 5 рандомизированных исследований (472 пациента, из них 269 пациента с M1b и M1c стадией) и систематический обзор (613 пациентов) продемонстрировал преимущество метастаз-направленной терапии с точки зрения БПВ, в том числе при комбинации ее с АДТ.

4.3.1.3. Системное лечение метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы

Пациентам с мГЧРПЖ рекомендовано проведение комбинированной терапии, основанной на АДТ в сочетании с антиандрогенами 2-го поколения (апалутамид, энзалутамид) или ингибитором стероидогенеза (абиратерон с преднизолоном) и/или доцетакселом. АДТ в самостоятельном виде (без комбинации с другими препаратами) может быть назначена больным с противопоказаниями к комбинированному лечению и/или пациентам, с ожидаемой продолжительностью жизни менее 2 лет, обусловленной другими заболеваниями (табл. 10).

Рекомендуемый алгоритм противоопухолевой лекарственной терапии гормоночувствительного рака предстательной железы представлен на рис. 3.

Таблица 10. Лекарственное лечение гормоночувствительного РПЖ

Гормоночувствительный РПЖ	Критерий выбора терапии	После локального лечения первичной опухоли	Режим выбора
Неметастатический	Отказ от радикального лечения	Нет	АДТ
Метастатический	Малый объем	Нет или да	АДТ + апалутамид или энзалутамид
	Большой объем	Да	АДТ + доцетаксел или абиратерон или апалутамид или энзалутамид
	Большой объем	Нет	АДТ + доцетаксел или абиратерон или апалутамид или энзалутамид или доцетаксел + даролутамид или доцетаксел + абиратерон

4.3.1.3.1. АНДРОГЕН-ДЕПРИВАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ, РЕКОМЕНДОВАННАЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ мГЧРПЖ

АДТ должна назначаться незамедлительно после диагностирования мГЧРПЖ. Отсроченное назначение АДТ ассоциировано со снижением ОВ по сравнению с немедленной терапией метастатического РПЖ и не рекомендовано к рутинному использованию в широкой клинической практике.

Хирургическая кастрация предусматривает выполнение двухсторонней орхидэктомии или двухсторонней энуклеации паренхимы яичек. Недостатками метода являются хирургические осложнения, необратимый характер гормональных изменений и психологическая травма.

Медикаментозная кастрация осуществляется с помощью агонистов или антагониста ГРГ. Из группы аналогов ГРГ используются гозерелин, трипторелин, лейпрорелин или бусерелин. Пациентам, которым планируется проведение комбинированного лечения без включения ингибиторов андрогенного сигнала, для предотвращения синдрома «вспышки болезни» (появление или увеличение интенсивности симптомов) одновременно с назначением агонистов ГРГ проводится индукционная терапия антиандрогенами 1-го поколения в течение первых 2 недель. Назначение антагонистов ГРГ позволяет избежать феномена «вспышки», который характерен для аналогов ГРГ, при этом введение в схему лечения антиандрогенов 1-го поколения для предотвращения феномена «вспышки» не требуется.

При мГЧРПЖ не рекомендовано применять монотерапию антиандрогенами в качестве альтернативы терапии агонистами/антагонистами ГРГ. Монотерапия нестероидными антиандрогенами 1-го поколения уступает кастрационной терапии по показателю ОВ; монотерапия антиандрогенами 2-го поколения не изучена и также не должна применяться в клинической практике.

4.3.1.3.2. КОМБИНИРОВАННЫЕ РЕЖИМЫ, ОСНОВАННЫЕ НА СОЧЕТАНИИ КАСТРАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ мГЧРПЖ

1. Тройные комбинации (абиратерон + АДТ + доцетаксел и даролутамид + АДТ + доцетаксел) могут быть рекомендованы пациентам с первичным (с метастазами, выявленными на этапе первичного диагноза) мГЧРПЖ с большим объемом поражения при отсутствии противопоказаний к терапии доцетакселом (МКЗ I-A). Окончательная роль доцетаксела в тройных комбинациях продолжает оставаться малоизученной.

Добавление абиратерона с преднизолоном к химиогормонотерапии (АДТ + доцетаксел) у пациентов с первично диагностированным мГЧРПЖ обеспечивает статистически значимый выигрыш в ОВ преимущественно при большом объеме поражения (МКЗ I-A) и увеличение ВБП вне зависимости от объема поражения. Добавление ингибитора андрогенного сигнала даролутамид к химиогормонотерапии (АДТ + доцетаксел) обеспечивает значимое преимущество в общей выживаемости по сравнению с химиогормонотерапией у пациентов с первично диагностированным мГЧРПЖ, а также у пациентов с большим объемом поражения (МКЗ I-A). Данная комбинация также способствует увеличению времени до развития кастрационной резистентности вне зависимости от объема поражения.

2. Комбинированная химиогормонотерапия (АДТ + доцетаксел) рекомендована больным с высокой распространенностью опухолевого процесса при отсутствии противопоказаний к цитотоксическому лечению: доцетаксел (до 6 курсов, без преднизолона) в комбинации с АДТ (агонисты/антагонисты ГРГ) до прогрессирования.

Данная комбинация по своей эффективности уступает тройным комбинациям (абиратерон + АДТ + доцетаксел и даролутамид + АДТ + доцетаксел) в популяции больных с первично выявленным мГЧРПЖ и большим объемом поражения.

После завершения терапии доцетакселом продолжение АДТ в сочетании с **энзалутамидом** или **апалутамидом** до прогрессирования болезни способствует увеличению выживаемости без рентгенологического прогрессирования, но не влияет существенно на показатели ОВ в общей популяции больных. Данная опция может рассматриваться только у больных с синхронно выявленными метастазами и большим объемом поражения.

3. Комбинированная ГТ абиратероном с преднизолоном в сочетании с АДТ непрерывно длительно до прогрессии заболевания может быть рекомендована больным мГЧРПЖ с большим объемом поражения или большим группой высокого риска (наличие не менее 2 из 3 нижеиследующих критериев: сумма Глисона ≥ 8 , метастазы в костях в количестве ≥ 3 , висцеральные очаги)(МКЗ I-A).
4. Кастрационная терапия в сочетании с антиандрогенами 2-го поколения апалутамидом или энзалутамидом непрерывно длительно до прогрессии заболевания рекомендована больным мГЧРПЖ независимо от объема поражения (МКЗ I-A). Кастрационная терапия в комбинации с антиандрогенами 1-го поколения (флутамид, бикалутамид, ципротерон ацетат) не рекомендована к использованию при мГЧРПЖ, так как не приводит к клинически значимому увеличению ОВ по сравнению с кастрационной терапией в монорежиме.

4.3.2. Кастрационно-резистентный рак предстательной железы

Длительная АДТ приводит к развитию кастрационно-резистентной фазы заболевания. Критериями диагноза кастрационно-резистентного РПЖ (КРРПЖ) являются наличие кастрационного уровня тестостерона (< 20 нг/дл) в сочетании с биохимической прогрессией (повышение ПСА на 50% от минимального значения, подтвержденное тремя измерениями, выполненными с разницей во времени не менее 7 дней, при исходном уровне ПСА > 2 нг/мл) или радиологической прогрессией (появление ≥ 2 новых очагов повышенного накопления РФП на сканограммах или прогрессирование по критериям RECIST). Пациентам с КРРПЖ вне зависимости от выбора режима терапии рекомендуется продолжение постоянной АДТ.

4.3.2.1. Первичный кастрационно-резистентный рак предстательной железы

4.3.2.1.1. ПЕРВИЧНЫЙ НЕМЕТАСТАТИЧЕСКИЙ КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНЫЙ РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Неметастатический КРРПЖ развивается у пациентов, получавших АДТ при РПЖ cT1–4N0M0, и у больных, которым АДТ назначалась по поводу местного рецидива опухоли после радикального лечения.

Наибольший риск развития метастазов и смерти от КРРПЖ имеют больные с ВУПСА ≤ 10 мес. Данной категории пациентов рекомендовано назначение нестероидных антиандрогенов 2-го поколения энзалутамида (МКЗ I-A) или апалутамида (МКЗ I-A) или даролутамида (МКЗ I-B) до прогрессирования в комбинации с продолжающейся АДТ (длительно). Этот лечебный подход приводит к статистически и клинически значимому увеличению времени до появления отдаленных метастазов, времени до появления симптомов болезни и увеличению медианы общей продолжительности жизни.

Пациентам с ВУПСА > 10 мес. целесообразно продолжение АДТ (табл. 11).

Рекомендуемый алгоритм противоопухолевой лекарственной терапии неметастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы представлен на рис. 4.

Таблица 11. Лекарственное лечение неметастатического КРРПЖ

Критерий выбора терапии	Режим выбора
ВУПСА ≤ 10 месяцев	АДТ + <div style="border-left: 2px solid black; padding-left: 5px; display: inline-block; vertical-align: middle;">апалутамид или даролутамид или энзалутамид</div>
ВУПСА > 10 месяцев	Продолжение АДТ

ВУПСА — время удвоения простатического специфического антигена.

4.3.2.1.2. ПЕРВИЧНЫЙ МЕТАСТАТИЧЕСКИЙ КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНЫЙ РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Первичный метастатический КРРПЖ служит показанием к назначению ХТ доцетакселом (в комбинации с преднизолоном) или лечению ингибиторами андрогенного сигнального пути (абиратерон + преднизолон или энзалутамид) или системной радионуклидной терапии радия хлоридом [^{223}Ra] (при метастазах в костях и отсутствии висцеральных метастазов) на фоне продолжающейся АДТ (рис. 5).

Все перечисленные препараты увеличивали ОВ в регистрационных рандомизированных исследованиях. Назначение PARP-ингибиторов олапариба в комбинации с абиратероном или талазопариба в комбинации с энзалутамидом на фоне продолжающейся АДТ рекомендуется к клиническому использованию при первичном мКРРПЖ с наличием патогенных мутаций в генах гомологичной рекомбинации ДНК (HRR) у пациентов, ранее не получавших ингибиторы андрогенного сигнала нового поколения. Максимальная эффективность в данной группе наблюдается у пациентов с наличием мутаций в генах *BRCA1/2*. Роль данной комбинации при отдельных HRR нарушениях, не связанных с мутациями в генах *BRCA*, остается малоизученной.

Доцетаксел может использоваться у пациентов с первичным КРРПЖ независимо от длительности предшествующей АДТ и локализации метастазов при отсутствии противопоказаний к ХТ. Проведение предшествующей химиогормонотерапии по поводу ГЧРПЖ не является противопоказанием к повторному назначению доцетаксела при развитии

кастрационной резистентности при отсутствии прогрессирования в течение 12 мес. после завершения терапии доцетакселом. Доцетаксел назначается в дозе 75 мг/м² в/в в комбинации с преднизолоном 10 мг/сут. на фоне продолжающейся АДТ; интервал между введениями — 21 день, длительность лечения — до 10 курсов (при отсутствии прогрессирования) или до непереносимой токсичности. Для пожилых пациентов с высоким риском развития осложнений возможно использование доцетаксела в дозе 35 мг/м² в/в 1 и 8 дни в комбинации с преднизолоном 10 мг/сут. на фоне продолжающейся АДТ; интервал между введениями — 21 день.

Ингибиторам андрогенного сигнального пути — абиратерону и энзалутамиду — следует отдавать предпочтение у пациентов без симптомов или с минимальными симптомами КРРПЖ, имевших длительный ответ на предшествующую АДТ (> 12 мес.).

В случае развития КРРПЖ у больных, получающих комбинацию АДТ + энзалутамид или АДТ + абиратерон по поводу мГЧРПЖ, замена одного ингибитора андрогенного сигнала нового поколения на другой нецелесообразна.

4.3.2.2. Прогрессирующий кастрационно-резистентный рак предстательной железы

4.3.2.2.1. КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНЫЙ РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПРОГРЕССИРУЮЩИЙ ПОСЛЕ ТЕРАПИИ ДОЦЕТАКСЕЛОМ

Кабазитаксел, энзалутамид, абиратерон, радия хлорид [²²³Ra] или ¹⁷⁷Lu-ПСМА радиолигандная терапия являются возможными лечебными опциями, которые продемонстрировали увеличение ОВ в рандомизированных исследованиях у пациентов получавших доцетаксел на этапе кастрационной резистентности.

Кабазитаксел назначается в дозе 25 мг/м² или 20 мг/м² 1 раз в 3 нед. в комбинации с преднизолоном 10 мг/сут. Предклинические и клинические данные демонстрируют, что между доцетакселом и кабазитакселом отсутствует полная перекрестная резистентность. ХТ кабазитакселом в дозе 25 мг/м² ассоциирована с высоким риском развития нейтропении 3–4 ст. (42% случаев) и диареи 1–4 ст. (до 32% случаев). Использование кабазитаксела в дозе 20 мг/м² в сравнении с дозой 25 мг/м² не приводит к снижению эффективности терапии, но значительно улучшает переносимость лечения и снижает риск развития осложнений 3–4 ст. в 2–3 раза. Профилактическое назначение Г-КСФ существенно снижает риск развития нейтропении на фоне лечения. Эффективность кабазитаксела не зависит от длительности или эффективности предшествующей АДТ на этапе лечения гормонально-чувствительной болезни.

Дозовые режимы абиратерона и энзалутамида при доцетаксел-резистентном КРРПЖ аналогичны описанным выше. Эффективность ингибиторов андрогенного сигнала выше у пациентов с длительностью предшествующей АДТ > 12 мес.

4.3.2.2. КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНЫЙ РПЖ, ПРОГРЕССИРУЮЩИЙ ПОСЛЕ ИНГИБИТОРОВ АНДРОГЕННОГО СИГНАЛЬНОГО ПУТИ

Возможно назначение доцетаксела, кабазитаксела (пациентам, ранее получавшим доцетаксел), радия хлорида [^{223}Ra], радиолигандной ПСМА-направленной терапии или олапариба.

Данные, основанные на результатах ретроспективного и проспективного анализа клинических исследований, свидетельствуют о наличии возможной перекрестной резистентности абиратерона и энзалутамида при их последовательном назначении. При прогрессировании процесса в течение 12 мес. после начала терапии абиратероном или энзалутамидом по поводу КРРПЖ терапия кабазитакселом более эффективна, чем смена гормонального агента.

4.3.2.3. Кастрационно-резистентный рак предстательной железы с наличием герминальных или соматических мутаций в генах репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации (HRR) или наличием микросателлитной нестабильности

У пациентов с первичным метастатическим КРРПЖ комбинация олапариб + абиратерон с преднизолоном увеличивает ОВ у больных с патогенными мутациями генов HRR. Данная комбинация рекомендуется к клиническому использованию при первичном мКРРПЖ с наличием патогенных мутаций HRR у пациентов, ранее не получавших ингибиторы андрогенного сигнала нового поколения и/или PARP-ингибиторы (МКЗ I-B). У больных с наличием патогенных мутаций в генах *BRCA* выигрыш в ОВ является наиболее значимым (МКЗ I-A). Роль данной комбинации при других HRR альтерациях, не связанных с мутациями в генах *BRCA*, остается малоизученной.

У пациентов с первичным метастатическим КРРПЖ комбинация талазопариб + энзалутамид + АДТ увеличивает ОВ у больных с патогенными мутациями генов HRR. Данная комбинация рекомендуется к клиническому использованию при первичном мКРРПЖ с наличием патогенных мутаций генов HRR у пациентов, ранее не получавших антиандрогены второго поколения и/или PARP-ингибиторы (МКЗ I-B). У больных с наличием патогенных мутаций в генах *BRCA* выигрыш в ОВ является наиболее значимым (МКЗ I-A).

У пациентов с метастатическим КРРПЖ с наличием *BRCA1/2* мутации при прогрессировании заболевания на фоне или после использования ингибиторов андрогенного сигнала и не получавших ранее PARP-ингибиторы, олапариб значимо увеличивает ВБП и ОВ в сравнении с назначением другого гормонального агента нового поколения и рекомендуется к клиническому использованию (МКЗ I-A).

Вероятность обнаружения MSI-H у пациентов РПЖ не превышает 3%. При выявлении MSI-H у пациентов с прогрессирующим мКРРПЖ на фоне или после ХТ доцетакселом (и/или кабазитакселом) и антиандрогенами нового поколения рекомендовано применение пембролизумаба до прогрессирования или неприемлемой токсичности при отсутствии противопоказаний к его назначению (МКЗ III).

4.3.2.4. Радионуклидная и радиолигандная терапия при кастрационно-резистентном раке предстательной железы

Больным КРРПЖ с метастазами в костях с наличием симптомов при отсутствии висцеральных метастазов и при отсутствии клинически значимого поражения лимфатических узлов возможно проведение терапии РФП радием хлоридом [^{223}Ra] — 6 инъекций (в дозе 55 кБк/кг) 1 раз в 4 нед. Показанием для начала терапии радием хлоридом [^{223}Ra] служит наличие ≥ 3 метастатических очагов с подтвержденной метаболической активностью при стандартной остеосцинтиграфии с препаратами Тс-99m или при ПЭТ. Данная терапия статистически значимо увеличивает время до развития костных осложнений (на 6 мес.) и ОВ при низкой миелотоксичности терапии, а также уменьшает интенсивность болевого синдрома. Применение радия хлорида [^{223}Ra] не приводит к увеличению риска гематологической токсичности при назначении ХТ в последующих линиях терапии.

Принцип действия ПСМА-таргетной диагностики и терапии основан на использовании меченных лигандов, тропных к ПСМА, на мембране опухолевых клеток. ПСМА-таргетная терапия, или радиолигандная терапия (РЛТ) рекомендована пациентам с кастрационно-резистентным РПЖ и прогрессированием опухолевого процесса на фоне или после ранее проведенной терапии с включением антиандрогенов нового поколения и доцетаксела. РЛТ проводится пациентам с наличием накопления диагностического РФП с ПСМА-лигандами (РФПЛ) во всех клинически значимых опухолевых очагах, визуализируемых при ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -ПСМА или ^{18}F -ПСМА. Наибольшую пользу от РЛТ получают пациенты с уровнем накопления РФП $\text{SUV}_{\text{mean}} > 10$.

Наиболее изученным вариантом РЛТ является терапия ^{177}Lu -ПСМА, которая показана при мКРРПЖ, прогрессирующем после терапии ≥ 1 ингибитором андрогенного сигнала и \geq таксаном при наличии ≥ 1 ПСМА-позитивного метастаза, поглощающего ^{68}Ga или ^{18}F больше, чем печень, при отсутствии ПСМА-негативных метастазов в костях с мягкотканым компонентом ≥ 1 см, лимфоузлов $\geq 2,5$ см или висцеральных метастазов ≥ 1 см пациентам с удовлетворительной гемопоэтической и почечной функциями. Контроль ответа на терапию ^{177}Lu -ПСМА должен осуществляться при использовании метода с доказанной диагностической эффективностью (ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -ПСМА-11 или ^{18}F -ПСМА). Стандартный режим подразумевает проведение 4 циклов терапии ^{177}Lu -PSMA в дозе 7,4 ГБк 1 раз в 6 недель (допустим индивидуальный подбор дозы, а также увеличение количества циклов терапии до 6 при несомненной клинической пользе у пациентов без тяжелых нежелательных явлений).

При прогрессировании заболевания на фоне ^{177}Lu -ПСМА при сохраняющейся гиперфиксации ПСМА-лигандов по данным ПЭТ-КТ допустима терапия ^{225}Ac -ПСМА (6–12 МБл, интервал между курсами 8–12 нед., количество курсов определяется индивидуально). При отсутствии накопления или низком накоплении ПСМА-лигандов дальнейшее продолжение РЛТ нецелесообразно.

Не рекомендовано сочетание РЛТ с другими вариантами радионуклидной терапии (самарий, ^{153}Sm ; оксабифор, стронция хлорид ^{89}Sr) и/или другими вариантами противоопухолевой миелотоксической терапии ввиду взаимного потенцирования токсичности.

4.3.2.5. РПЖ с нейроэндокринной дифференцировкой

Первичный нейроэндокринный (мелкоклеточный) РПЖ встречается казуистически редко. Как правило, нейроэндокринная дифференцировка опухоли является проявлением кастрационной резистентности и должна быть верифицирована до назначения терапии. Выделяют следующие клинические и лабораторные признаки, косвенно указывающие на нейроэндокринную дифференцировку: литический характер поражения костей, низкий уровень ПСА при большом объеме метастатического поражения, высокий уровень ЛДГ, наличие только висцеральных метастазов. Рекомендованными режимами являются комбинации этопозиды и цисплатина, карбоплатина и этопозиды, доцетаксела и карбоплатина.

Алгоритм выбора лекарственной терапии при МКРРПЖ представлен в табл. 12.

Таблица 12. Лекарственное лечение метастатического КРРПЖ

Предшествующее лечение	Критерий выбора терапии	Режим выбора	Допустимый режим
АДТ	АДТ эффективна ≤ 12 месяцев	ADT+ доцетаксел	ADT+ абиратерон или энзалутамид
	АДТ эффективна > 12 месяцев	ADT+ абиратерон или энзалутамид	ADT+ доцетаксел
	Только метастазы в костях	ADT+ радия хлорида [²²³ Ra]	ADT+ доцетаксел или абиратерон или энзалутамид
	При патогенных мутациях HRR ³	ADT+ олапариб + абиратерон или талазопариб + энзалутамид	ADT+ доцетаксел или абиратерон или энзалутамид
АДТ + доцетаксел	АДТ эффективна ≤ 12 месяцев	ADT+ кабазитаксел	ADT+ абиратерон или энзалутамид
	АДТ эффективна > 12 месяцев	ADT+ абиратерон или энзалутамид	ADT+ кабазитаксел
	Только метастазы в костях	ADT+ радия хлорида [²²³ Ra]	ADT+ кабазитаксел или абиратерон или энзалутамид
АДТ + ингибиторы андрогенного сигнала	Все	ADT+ доцетаксел	ADT+ энзалутамид ¹ или абиратерон ¹ или кабазитаксел ²
	Только метастазы в костях	ADT+ радия хлорида [²²³ Ra]	ADT+ доцетаксел или энзалутамид ¹ или абиратерон ¹ или кабазитаксел ²
	При мутациях BRCA1/2	ADT+ олапариб	ADT+ доцетаксел или энзалутамид ¹ или абиратерон ¹ или кабазитаксел ²

Предшествующее лечение	Критерий выбора терапии	Режим выбора	Допустимый режим
АДТ + доцетаксел и АДТ + ингибиторы андрогенного сигнала	Все	АДТ + кабазитаксел или ¹⁷⁷ Lu-ПСМА	АДТ + доцетаксел или энзалутамид ¹ или абиратерон ¹
	Только метастазы в костях	АДТ + радия хлорид [²²³ Ra] или ¹⁷⁷ Lu-ПСМА	
	При патогенных мутациях HRR	АДТ + олапариб	
	При MSI-H	АДТ + пембролизумаб	
	При нейроэндокринной дифференцировке	Этопозид или доцетаксел + цисплатин или карбоплатин ± АДТ	–

АДТ — андроген-депривационная терапия; HRR — гены гомологичной рекомбинации дезоксирибонуклеиновой кислоты; MSI-H — высокая микросателлитная нестабильность.

¹ Абиратерон после энзалутамида или энзалутамид после абиратерона; допустима реиндукция ранее эффективного ингибитора андрогенного сигнала, не применявшегося в течение последних 12 месяцев у пациентов, получивших ранее и абиратерон, и энзалутамид.

² У больных, получавших в течение последних 12 месяцев доцетаксел.

³ Существующие на сегодняшний день данные указывают на то, что максимальный выигрыш от назначения PARP-ингибиторов получают пациенты с наличием альтераций в генах BRCA1/2.

4.3.3. Остеомодифицирующие препараты при метастатическом поражении костей скелета

Назначение ОМА — бисфосфонатов и деносумаба — способствует репарации костной ткани и уменьшению интенсивности болевого синдрома и показано больным с метастазами КРРПЖ в костях.

Добавление золедроновой кислоты с целью профилактики костных осложнений у больных РПЖ с метастазами в костях способствует уменьшению частоты скелетных событий (переломы, потребность вЛТ, компрессия спинного мозга), но не увеличивает ВДП и ОВ.

4.3.4. Паллиативная терапия симптомных костных метастазов

Паллиативная ЛТ в режиме одной фракции (8 Гр за одну фракцию) также является высокоэффективным методом купирования боли в локализованном участке метастатического поражения и уменьшения риска патологических переломов в облучаемом объеме.

Применение РФП, основанных на бета-эмиттерах (самарий, ¹⁵³Sm; оксабифор стронция хлорид ⁸⁹Sr), может быть рекомендовано в качестве средства длительного и стойкого подавления болевого синдрома, вызванного метастазами в костях, с целью улучшения качества жизни пациентов, исчерпавших возможности системной противоопухолевой

терапии, увеличивающей ОВ. Влияние данных препаратов на ВБП и ОВ больных в рандомизированных исследованиях не изучалось. Их применение может увеличивать риски развития гематологической токсичности при назначении ХТ в последующих линиях.

4.4. Профилактика

Меры профилактики не разработаны.

4.5. Диспансерное наблюдение

Диспансерное наблюдение после радикального лечения направлено на раннюю диагностику рецидива с помощью активного выявления жалоб, пальцевого ректального исследования (после лучевой терапии) и оценки динамики ПСА, на основании которой формируется алгоритм дальнейшего обследования.

У пациентов, перенесших РПЭ, первая оценка уровня ПСА выполняется через 4 недели, дальнейший алгоритм обследования зависит от уровня маркера. При неопределяемом ПСА ($< 0,2$ нг/мл) и отсутствии факторов риска рецидива ПСА оценивается каждые шесть месяцев в течение трех лет, далее — ежегодно. При неопределяемом ПСА ($< 0,2$ нг/мл) и наличии факторов риска ($pT \geq T3a$ и/или N1 и/или группа градации 4–5 и/или R1) оценка уровня ПСА может осуществляться каждые 1–3 месяца, в зависимости от клинической ситуации.

После лучевой терапии уровень ПСА снижается медленнее, интервал до достижения надира ПСА может составлять до трёх лет и более. Контроль ПСА после лучевой терапии показан каждые 3 месяца до достижения надира. В дальнейшем частота оценки уровня ПСА определяется индивидуально (1 раз в 3–12 месяцев) в зависимости от наличия факторов риска рецидива, достижения оптимального надира ($< 0,5$ нг/мл) и времени до достижения надира ПСА. Пациентам, перенесшим лучевую терапию по радикальной программе, также показано регулярное пальцевое ректальное исследование (каждые 3 месяца до достижения надира ПСА, далее — 1 раз в 6 месяцев до 3 лет, далее — ежегодно).

Радикально пролеченным пациентам с первичными опухолями, не продуцирующими ПСА или продуцирующими ПСА в низкой концентрации, не соответствующей степени распространенности опухолевого процесса, а также больным с грейдом ISUP 4–5 помимо оценки уровня ПСА показано радиологическое обследование, включающее КТ органов грудной, брюшной полостей, забрюшинного пространства и таза с контрастным усилением и остеосцинтиграфию, 1 раз в 3–6 месяцев в течение 3 лет, далее — ежегодно. Аналогичный объем обследования рекомендован пациентам с появлением симптомов, подозрительных в отношении рецидива рака простаты.

При развитии ПСА-рецидива потенциальным кандидатам для спасительного лечения рекомендована ПСМА-ПЭТ-КТ. Пациентам с ПСА-рецидивами группы высокого риска, которым спасительное лечение не показано, альтернативой ПСМА-ПЭТ-КТ является КТ органов грудной, брюшной полостей, забрюшинного пространства и таза с контрастным усилением и остеосцинтиграфия.

Наблюдение после радикального лечения проводится до тех пор, пока пациент может рассматриваться как кандидат для лечения рецидива рака предстательной железы.

Наблюдение за пациентами, получающими системную противоопухолевую терапию, направлено на выявление прогрессирования заболевания, требующего смены лечебного режима. Больным, получающим терапию при неметастатическом раке предстательной железы, показана оценка уровня ПСА каждые 3 месяца и концентрации сывороточного тестостерона каждые 6 месяцев или при повышении уровня ПСА. Визуализирующие исследования рекомендованы при повышении ПСА на 50% от надира или при появлении симптомов, подозрительных в отношении рецидива рака предстательной железы. Пациентам с первичными опухолями, не продуцирующими ПСА или продуцирующими ПСА в низкой концентрации, не соответствующей степени распространенности опухолевого процесса, а также больным с грейдом ISUP 4–5 помимо оценки уровня ПСА показано радиологическое обследование, включающее КТ органов грудной, брюшной полостей, забрюшинного пространства и таза с контрастным усилением и остеосцинтиграфию, 1 раз в 3–6 месяцев.

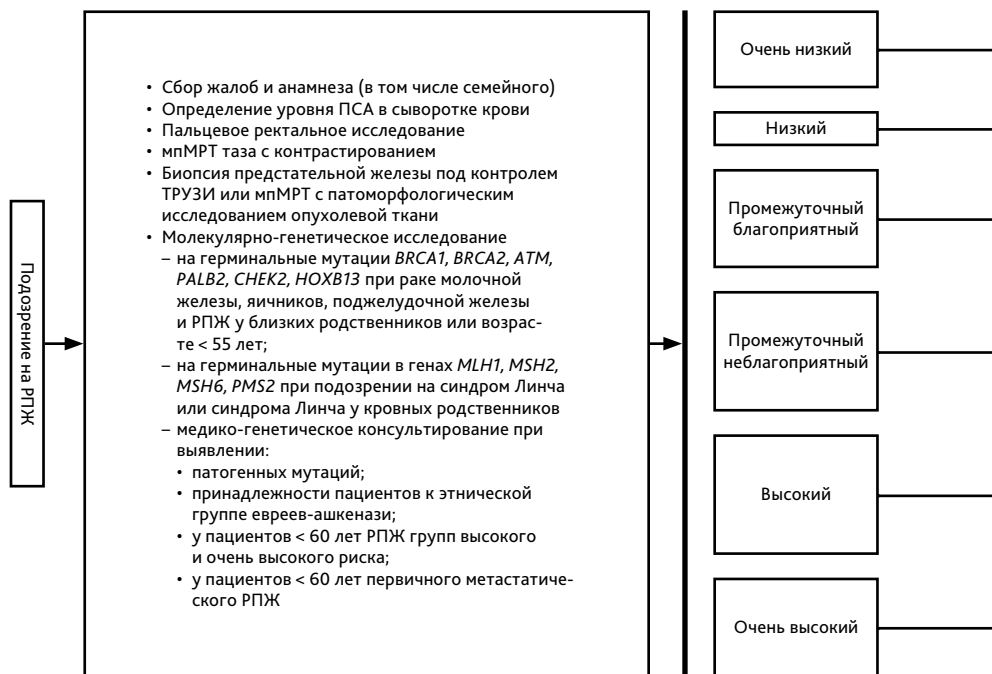
Пациентам с диссеминированным раком предстательной железы, получающим противоопухолевую терапию, показана оценка уровня ПСА, тестостерона сыворотки крови и визуализирующие исследования каждые 3 месяца.

Во время наблюдения за пациентами, получающими АДТ, необходимо контролировать симптомы, связанные с метаболическим синдромом в качестве побочного эффекта АДТ, а также проводить мониторинг показателей гемоглобина, сывороточного креатинина, щелочной фосфатазы, липидного профиля и уровня гликированного гемоглобина.

Благодарность

Весь авторский коллектив выражает огромную благодарность Тимуру Митину за наставничество и помощь в написании Клинических рекомендаций RUSSCO (Timur Mitin, MD, PhD, Associate Professor of Radiation Medicine at Oregon Health and Science University, Medical Director of the Tuality/OHSU Cancer Center, Portland, USA).

ПЕРВИЧНАЯ ДИАГНОСТИКА

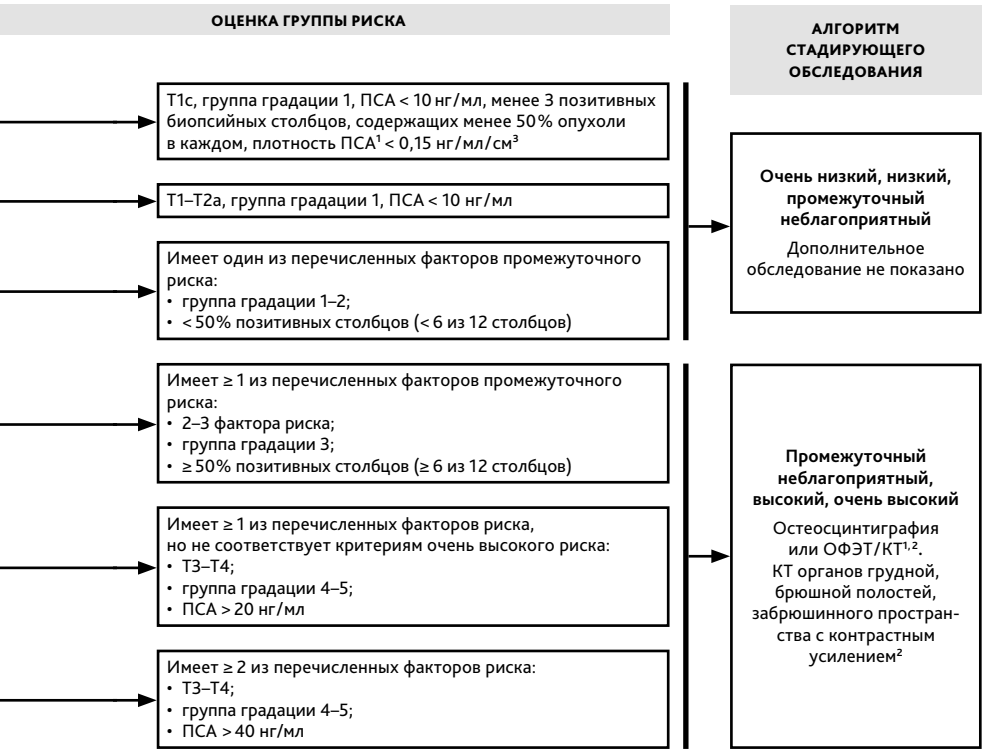


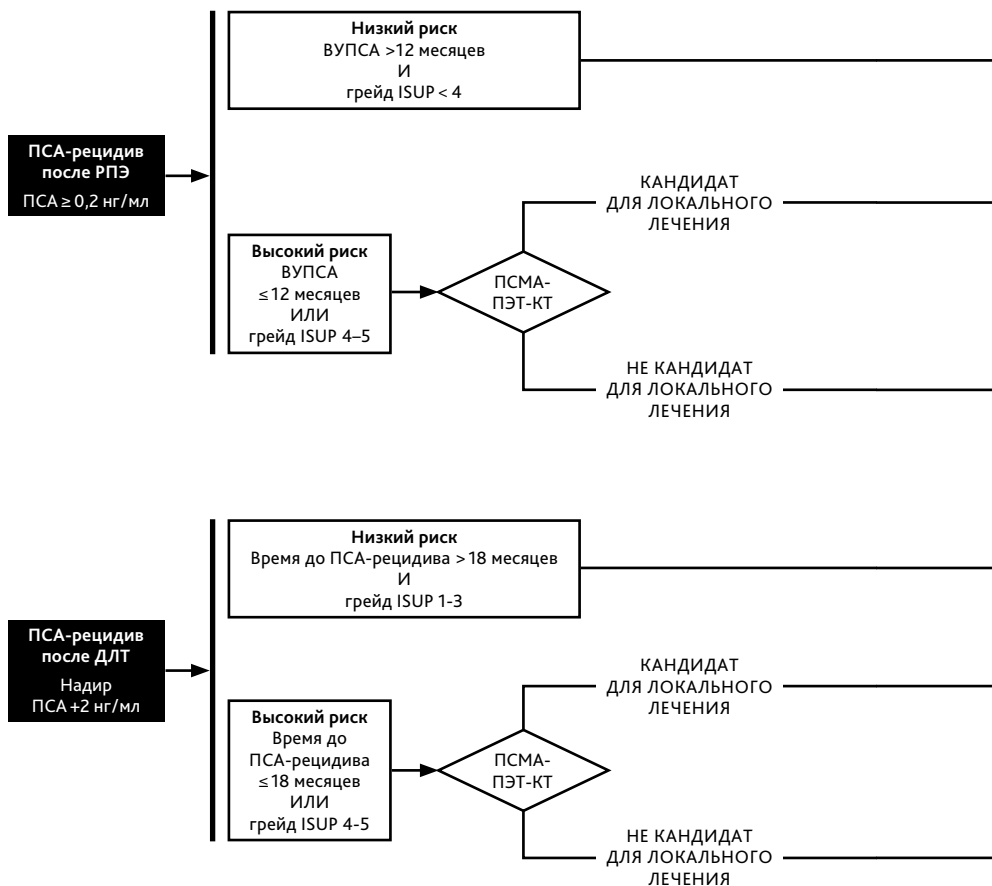
РПЖ — рак предстательной железы; ПСА — простатический специфический антиген; мп МРТ — мультипараметрическая МРТ; ОФЭТ/КТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография; КТ — компьютерная томография, ПЭТ-КТ — позитронно-эмиссионная томография, ПСМА — простатический специфический мембранный антиген.

¹ Альтернативой остеосцинтиграфии или ОФЭТ-КТ для выявления метастазов в костях может служить ПЭТ-КТ с ¹⁸F-фторидом натрия или ПЭТ-КТ ¹¹C-холином, ⁶⁸Ga-простатическим специфическим мембранным антигеном (ПСМА), ¹⁸F-ПСМА, позволяющие визуализировать как метастазы в костях, так и метастатическое поражение иных органов

² Альтернативой КТ грудной, брюшной полости и забрюшинного пространства может служить ПЭТ-КТ с ¹⁸F-ПСМА, ⁶⁸Ga-ПСМА. Альтернативой КТ брюшной полости и забрюшинного пространства также может являться МРТ.

Рисунок 1. Рекомендуемый алгоритм первичного обследования, оценка группы риска и стадирующее обследование при раке предстательной железы





ПСА — простатический специфический антиген;

РПЖ — рак предстательной железы;

РПЗ — радикальная простатэктомия;

ДЛТ — дистанционная лучевая терапия;

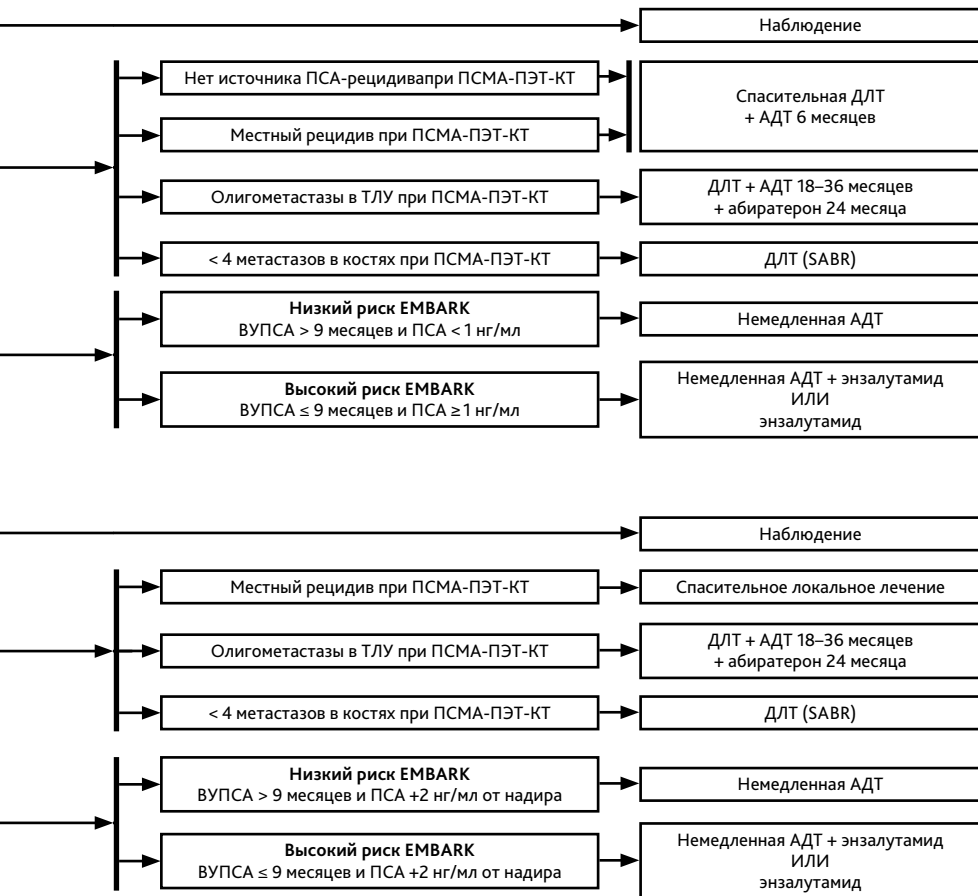
ПСМА-ПЭТ-КТ — позитронно-эмиссионная томография, объединенная с компьютерной томографией, с простатическим специфическим антигеном;

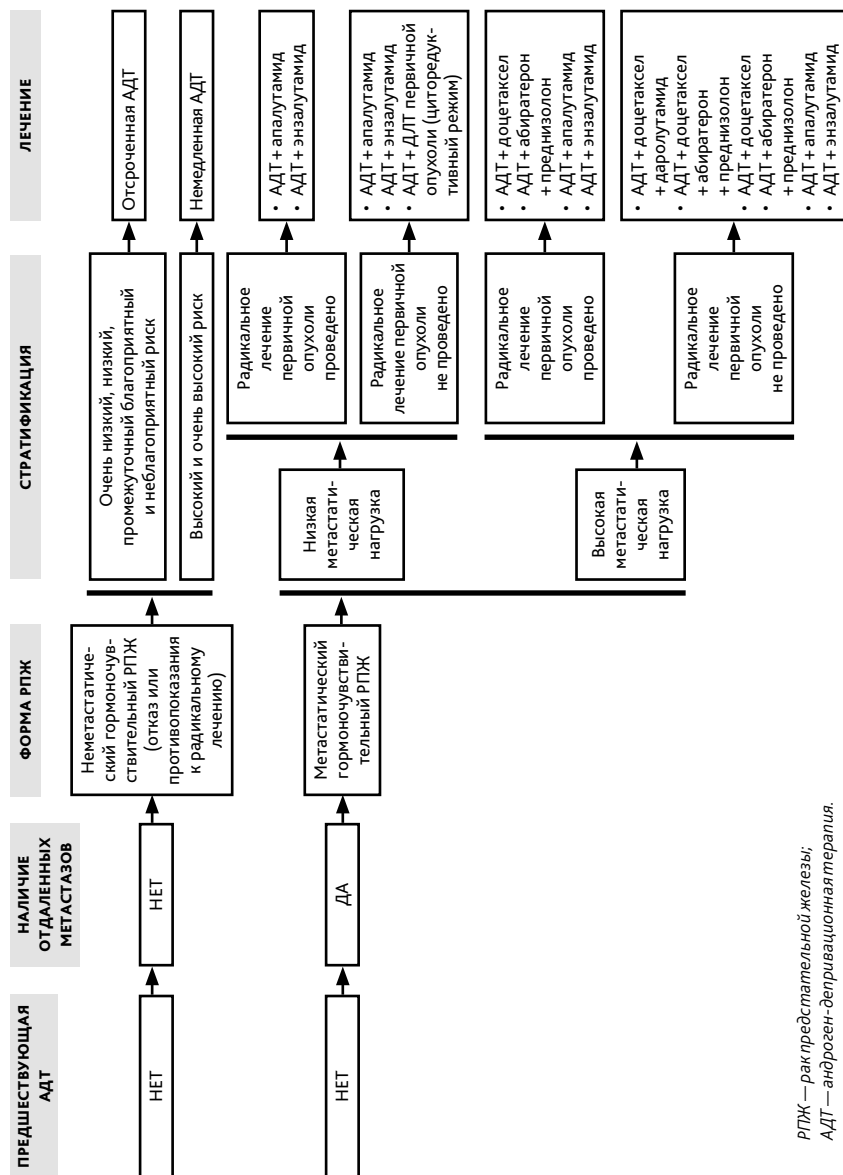
ВУПСА — время удвоения ПСА;

АДТ — андроген-депривационная терапия;

ТЛАЗ — тазовая лимфаденэктомия.

Рисунок 2. Биохимический рецидив и персистирующий определяемый ПСА после радикального лечения первичного неметастатического РПЖ





РПЖ — рак предстательной железы;
АДТ — андроген-депривационная терапия.

Рисунок 3. Лекарственная противоопухолевая терапия гормоночувствительного РПЖ

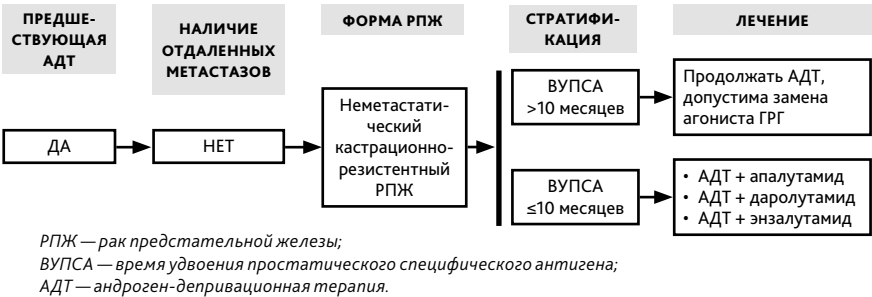


Рисунок 4. Лекарственная противоопухолевая терапия неметастатического кастрационно-резистентного РПЖ

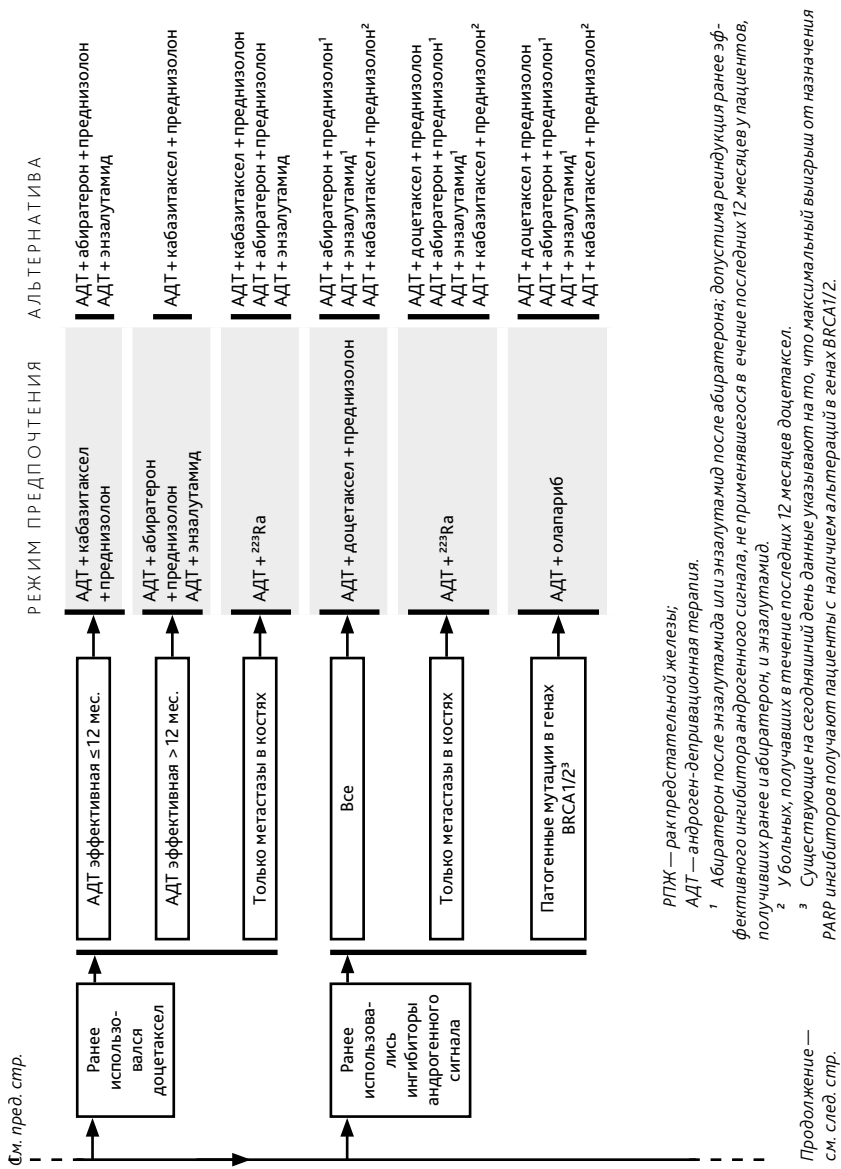
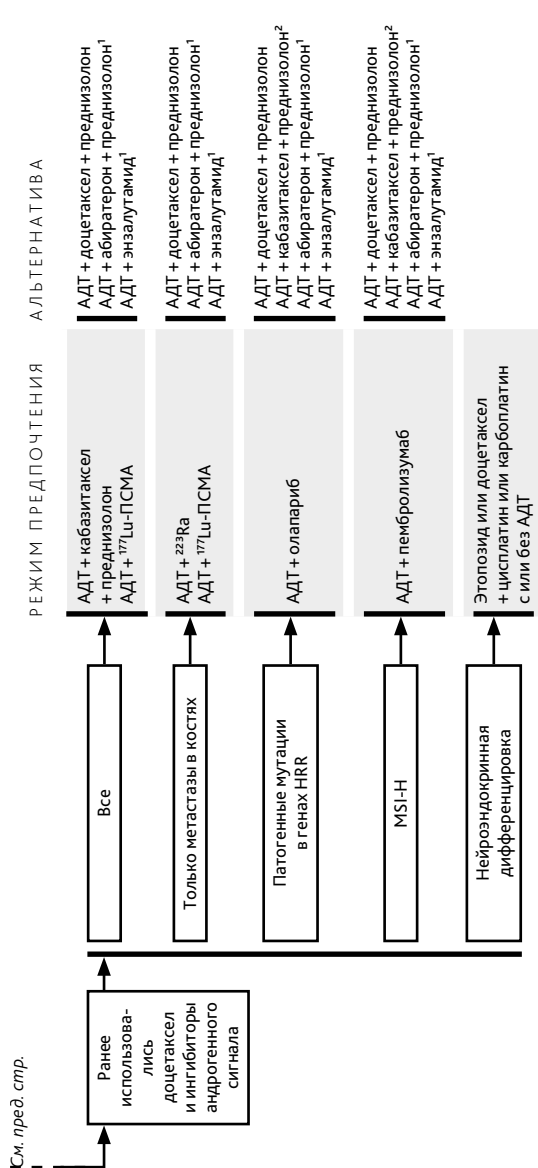


Рисунок 5. Лекарственная противоопухолевая терапия метастатического кастрационно-резистентного РПЖ (часть 2)



РПЖ — рак предстательной железы;

АДТ — андроген-депривационная терапия.

¹ Абиратерон после энзалутамида или энзалутамида после абиратерона; допустима реиндукция ранее эффективного ингибитора андрогенного сигнала, не применявшегося в течение последних 12 месяцев у пациентов, получивших ранее абиратерон, и энзалутамид.

² У больных, получавших в течение последних 12 месяцев доцетаксел.

³ Существующие на сегодняшний день данные указывают на то, что максимальный выигрыш от назначения PARP ингибиторов получают пациенты с наличием альтераций в генах BRCA1/2.

Рисунок 5. Лекарственная противоопухолевая терапия метастатического кастрационно-резистентного РПЖ (часть 3)

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.2-11>

Цитирование: Матвеев В.Б., Волкова М.И., Гладков О.А. и соавт. Герминогенные опухоли у мужчин. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):287–321.

ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ У МУЖЧИН

Коллектив авторов: Матвеев В.Б., Волкова М.И., Гладков О.А., Климов А.В., Семенова А.И., Румянцев А.А., Трякин А.А., Тюляндин С.А., Федянин М.Ю.

Ключевые слова: герминогенные опухоли, семинома, несеминома, внегонадные опухоли, орхофунгулэктомия, АФП, β -ХГЧ, ЛДГ

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Свыше 90% всех герминогенных опухолей у мужчин представлено герминогенными опухолями яичка. Первичные внегонадные опухоли забрюшинного пространства, переднего средостения и ЦНС встречаются значительно реже.

1.1. Клиническая классификация

В связи с различными лечебными подходами герминогенные опухоли клинически подразделяются на семиномы и несеминозные опухоли. К последним относят опухоли, содержащие любой несеминозный компонент, а также «чистые» семиномы с повышенным уровнем АФП (> 20 нг/мл). Пациенты с семиномой II–III стадии и высоким уровнем β -ХГЧ (> 1000 мМЕ/мл) имеют менее благоприятный прогноз, на основании чего рекомендуется их лечить по принципам терапии несеминозных опухолей.

1.2. Стадирование опухолей яичка

Стадирование опухолей яичка осуществляется в соответствии с классификацией TNM AJCC/UICC (American Joint Committee on Cancer & Union for International Cancer Control) 8-го пересмотра (2017 г.) (табл. 1), внегонадных опухолей забрюшинного пространства и средостения, а также опухолей яичка IS, II и III стадий — по классификации IGCCCG (International Germ Cell Cancer Collaborative Group) (табл. 2).

Стадирование опухолей яичка по системе TNM AJCC/UICC 8-го пересмотра (2017 г.)**Т — первичная опухоль**

За исключением pTis и pT4, при которых выполнение орхофуникулэктомии (ОФЭ) для стадирования не является абсолютно необходимым, степень распространения первичной опухоли определяется после ОФЭ.

Критерий pT

- pTx — недостаточно данных для оценки первичной опухоли (без ОФЭ применяется категория pTx);
- pT0 — первичная опухоль не определяется (например, гистологически верифицирован рубец в яичке);
- pTis — герминогенная опухоль *in situ*;
- pT1 — опухоль ограничена яичком и придатком без сосудистой/лимфатической инвазии, опухоль может врастать в белочную, но не во влагалищную оболочку;
- pT2 — опухоль ограничена яичком и придатком, имеется сосудистая/лимфатическая инвазия или опухоль прорастает через белочную оболочку яичка и врастает во влагалищную оболочку;
- pT3 — опухоль распространяется на семенной канатик вне зависимости от сосудистой/лимфатической инвазии;
- pT4 — опухоль распространяется на мошонку вне зависимости от сосудистой/лимфатической инвазии.

N — регионарные лимфатические узлы

К регионарным относятся забрюшинные и подвздошные лимфатические узлы. Паховые лимфатические узлы являются для опухолей яичка отдаленными и поражаются редко. Однако, если у пациента были нарушены нормальные пути лимфооттока вследствие оперативных вмешательств на паховой области (низведение яичка, грыжесечение и др.), то метастазы в паховых лимфатических узлах в данном случае считаются регионарными.

Клиническая оценка:

- cNx — недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов;
- cN0 — нет признаков метастазов в регионарных лимфатических узлах;
- cN1 — метастазы в одном или нескольких лимфатических узлах ≤ 2 см в наибольшем измерении;
- cN2 — метастазы в одном или нескольких лимфатических узлах > 2 см, но ≤ 5 см в наибольшем измерении;
- cN3 — метастазы в лимфатических узлах > 5 см в наибольшем измерении.

Патоморфологическая оценка:

- pNx — недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов;
- pN0 — метастазы в регионарных лимфатических узлах отсутствуют;

- pN1 — метастазы < 2 см в наибольшем измерении с поражением до 5 узлов;
- pN2 — метастазы > 2 см, но ≤ 5 см в наибольшем измерении с поражением до 5 узлов или распространение опухоли за пределы узла;
- pN3 — метастазы в одном или нескольких лимфатических узлах > 5 см в наибольшем измерении.

M — отдаленные метастазы:

- Mx — недостаточно данных для определения отдаленных метастазов;
- M0 — нет признаков отдаленных метастазов;
- M1 — отдаленные метастазы:
 - M1a — метастазы в нерегионарных лимфатических узлах или легких;
 - M1b — имеются другие отдаленные метастазы.

S — опухолевые маркеры сыворотки крови после выполнения орхофуникулэктомии

- Sx — невозможна оценка уровня маркеров в сыворотке крови;
- S0 — уровень маркеров соответствует норме;
- S1 — уровень маркеров повышен, уровень ЛДГ < 1,5 × ВГН, β-ХГЧ < 5000 мМЕ/мл, АФП < 1000 нг/мл;
- S2 — ЛДГ 1,5–10 × ВГН или β-ХГЧ 5000–50000 мМЕ/мл или АФП 1000–10000 нг/мл;
- S3 — ЛДГ > 10 × ВГН или β-ХГЧ > 50000 мМЕ/мл или АФП > 10000 нг/мл.

Таблица 1. Группировка по стадиям в соответствии с классификацией TNM8 (2017 г.)

Стадия	Критерий Т	Критерий N	Критерий M	Критерий S
Стадия 0	pTis	N0	M0	S0
Стадия IA	pT1	N0	M0	S0
Стадия IB	pT2–4	N0	M0	S0
Стадия IS ¹	pT любая	N0	M0	S1–3
Стадия IIA	pT любая	N1	M0	S0–1
Стадия IIB	pT любая	N2	M0	S0–1
Стадия IIC	pT любая	N3	M0	S0–1
Стадия IIIA	pT любая	Любая N	M1a	S0–1
Стадия IIIB	pT любая	pN1–3	M0	S2
	pT любая	Любая N	M1a	S2
Стадия IIIC	pT любая	pN1–3	M0	S3
	pT любая	Любая N	M1a	S3
	pT любая	Любая N	M1b	Любая S

¹ Стадия IS устанавливается у пациентов без признаков регионарных и отдаленных метастазов, у которых после ОФЭ не наблюдается в срок (см. раздел 3.3.1) нормализация опухолевых маркеров (АФП

или β -ХГЧ). Стадия IS устанавливается только при персистировании или росте концентрации опухолевых маркеров после выполнения ОФЭ.

Таблица 2. Прогностические группы при герминогенных опухолях (классификация IGCCCG)

Несеминома	Семинома
БЛАГОПРИЯТНЫЙ ПРОГНОЗ 56 % пациентов, 5-летняя общая выживаемость — 92 %	
<ul style="list-style-type: none"> Локализация первичной опухоли в яичке или забрюшинном пространстве Отсутствие нелегочных висцеральных метастазов АФП < 1000 нг/мл¹, β-ХГЧ < 5000 мМЕ/мл и ЛДГ < 1,5 × ВГН 	<ul style="list-style-type: none"> Любая локализация первичной опухоли Отсутствие нелегочных висцеральных метастазов Нормальный уровень АФП, β-ХГЧ² (< 1000 мМЕ/мл)³
ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОГНОЗ 28 % пациентов, 5-летняя общая выживаемость — 80 %	
<ul style="list-style-type: none"> Локализация первичной опухоли в яичке или забрюшинном пространстве Отсутствие нелегочных висцеральных метастазов АФП 1000–10000 нг/мл¹ и/или β-ХГЧ 5000–50000 мМЕ/мл и/или ЛДГ 1,5–10 × ВГН 	<ul style="list-style-type: none"> Любая локализация первичной опухоли Наличие нелегочных висцеральных метастазов
НЕБЛАГОПРИЯТНЫЙ ПРОГНОЗ 16 % пациентов, 5-летняя общая выживаемость — 48 %	
<ul style="list-style-type: none"> Локализация первичной опухоли в средостении и/или Наличие нелегочных висцеральных метастазов и/или АФП > 10000 нг/мл¹ и/или β-ХГЧ > 50000 мМЕ/мл и/или ЛДГ > 10 × ВГН 	<ul style="list-style-type: none"> Варианта неблагоприятного прогноза для семиномы не предусмотрено

¹ Для пересчета уровня АФП из МЕ/мл в нг/мл необходимо значение показателя в МЕ/мл умножить на поправочный коэффициент 1,21 (например, 1000 МЕ/мл = 1210 нг/мл).

² Высокий (свыше 1000 мМЕ/мл) уровень β -ХГЧ до или после выполнения ОФЭ также позволяет заподозрить наличие несеминозного компонента, данные опухоли рекомендуется стадировать и лечить по принципам несеминозных.

³ Уровень ЛДГ > 2,5 × ВГН при семинозных опухолях ассоциирован с ухудшением выживаемости пациентов и, вероятно, требует более интенсивной терапии.

Более точное определение прогноза возможно по обновленной классификации IGCCCG, в которой в качестве двух новых неблагоприятных признаков учитывается возраст пациента и наличие легочных метастазов, а также изменено пороговое значение ЛДГ. Прогноз рассчитывается с помощью электронного калькулятора: <https://www.eortc.org/IGCCCG-Update>.

2. ДИАГНОСТИКА И СТАДИРОВАНИЕ

Диагноз устанавливается на основании гистологического исследования яичка после ОФЭ. Выполнение биопсии рекомендуется больным с первичными опухолями забрюшинного пространства или средостения. При метастазах низкодифференцированного рака без выявленной первичной локализации в забрюшинных и медиастинальных лимфоузлах, легких или печени рекомендуется исследование АФП и β -ХГЧ.

Пациентам в тяжелом общем состоянии, обусловленном обширным метастатическим поражением легких или других органов, по жизненным показаниям рекомендуется немедленное начало ХТ. Диагноз в этих случаях может быть установлен на основании сочетания типичной клинической картины и значимо повышенных опухолевых маркеров — АФП и/или β -ХГЧ (без выполнения биопсии).

В план обследования входят:

- общий анализ крови, биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, электролиты, оценка функции печени), коагулограмма;
- определение уровней АФП, β -ХГЧ и ЛДГ в сыворотке крови (должно быть выполнено, как минимум, до и после ОФЭ);
- УЗИ мошонки;
- КТ органов грудной клетки, брюшной полости и подвздошных областей с в/в контрастированием;
- УЗИ нижней полой вены, подвздошных вен и вен нижних конечностей рекомендуется первичным пациентам с метастазами в забрюшинных лимфоузлах размерами > 3 см;
- мониторинг ранее повышенных маркеров каждые 7–10 дней до их нормализации, стабилизации или роста рекомендован у пациентов с I стадией после ОФЭ. Нормализация уровня АФП и β -ХГЧ позволяет подтвердить I стадию заболевания, тогда как отсутствие снижения или рост их уровня свидетельствует о наличии метастазов;
- МРТ (при отсутствии возможности — КТ) головного мозга с в/в контрастированием у больных с высоким уровнем β -ХГЧ (свыше 50000 мМЕ/мл) и/или с множественными метастазами в легких (риск также повышен у пациентов с максимальным размером метастатических очагов в легких ≥ 3 см, метастазами в костях и печени, при возрасте > 40 лет);
- радиоизотопная сцинтиграфия костей скелета выполняется лишь при наличии соответствующих клинических симптомов;
- ПЭТ с целью первичного стадирования не рекомендуется;
- биопсия здорового контралатерального яичка рекомендуется при его атрофии (объем < 12 мл) у пациентов молодого возраста (до 30 лет), крипторхизме этого яичка в анамнезе. В этом случае риск внутрипротоковой герминогенной неоплазии неклассифицированного типа (ранее обозначалась как CIS) достигает 33 %.

2.1. Патоморфологическое исследование

Небольшую опухоль яичка необходимо взять в работу полностью, опухоли до 10 см в наибольшем измерении — 1 блок на каждый 1 см опухоли, при крупных опухолях — не менее 10 блоков. Необходимо взять ткань яичка на границе с опухолью и на отдалении от опухоли, яичко и опухоль с белочной оболочкой, т. к. сосудистая/лимфатическая инвазия лучше всего оценивается в перитуморальной зоне или под белочной оболочкой.

Патоморфологическое описание опухоли должно включать в себя:

- 1) гистологическое строение опухоли в соответствии с действующей классификацией ВОЗ; желательно указание доли каждого компонента опухоли;
- 2) размеры опухоли;
- 3) pT (наличие или отсутствие лимфоваскулярной инвазии, распространение в rete testis, оболочки яичка, семенной канатик);
- 4) pN (с указанием общего числа исследованных и пораженных лимфоузлов, размеров поражения, наличия или отсутствия экстранодального распространения);
- 5) наличие опухоли в крае резекции семенного канатика (отрицательный результат также должен быть констатирован);
- 6) наличие лечебного патоморфоза и степень его выраженности (если ранее проводилась ХТ). Рекомендуемый алгоритм обследования представлен на рис. 1, 2.

3. ЛЕЧЕНИЕ

Учитывая высокую курабельность опухолей и редкость патологии, лечением должен заниматься онколог, имеющий опыт ведения больных с герминогенными опухолями. При планировании ХТ необходимо обсудить с пациентом риск нарушения фертильности и необходимость криоконсервации спермы. Процедуру целесообразно выполнять до начала ХТ, оптимально — до ОФЭ.

При герминогенных опухолях яичка на первом этапе рекомендуется выполнение ОФЭ. Проведение органосохраняющего лечения возможно по строгим показаниям. Резекция яичка не показана при наличии второго здорового яичка, но может быть рассмотрена как альтернатива ОФЭ у пациентов с синхронными двусторонними опухолями, метакронной опухолью контралатерального яичка, опухолью единственного яичка при нормальном дооперационном уровне тестостерона и размере опухоли менее 30% от объема органа. С учетом высокой (не менее 82%) частоты сопутствующей карциномы *in situ* резекция яичка требует обязательного проведения адъювантной локальной ЛТ яичка в дозе 20 Гр с фракционированием 2 Гр для предотвращения рецидива. Возможно не проводить профилактическую ЛТ пациентам со II–III стадиями, ранее получившим полный объем ХТ.

3.1. 0 стадия (карцинома *in situ*)

При выявлении в яичке карциномы *in situ* в отсутствие инвазивного компонента опухоли (например, случайная находка при биопсии по поводу бесплодия) рекомендуется биопсия контралатерального яичка. При наличии карциномы *in situ*-в одном яичке при наличии второго здорового рекомендуется выполнение ОФЭ или тщательное наблюдение (при отказе от ОФЭ). При наличии карциномы *in situ* обоих яичек или поражении единственного яичка рекомендуется проведение ЛТ яичка (РОД 2 Гр, СОД 20 Гр). В отсутствие лечения в течение 5 лет в 50% случаев карцинома *in situ* приводит к развитию инвазивной герминогенной опухоли. При выявлении карциномы *in situ* при условии тщательного наблюдения возможна отсрочка в лечении до реализации у партнера беременности.

3.2. Семинома

При «чистой» семиноме уровень АФП должен быть в пределах нормы. В случае повышенного уровня АФП, несмотря на формальное гистологическое заключение «семинома», лечение должно осуществляться, как при несеминомах. Высокий (свыше 1000 мМЕ/мл) уровень β -ХГЧ до или после выполнения ОФЭ также позволяет заподозрить наличие несеминозного компонента, и данные опухоли также рекомендуется стадировать и лечить по принципам несеминомах. В этих случаях диагноз следует формулировать с указанием на несеминозный гистологический подтип опухоли вне зависимости от формального патоморфологического заключения.

3.2.1. Семинома, I стадия (поражение только яичка)

Риск развития рецидива заболевания при I стадии семиномах герминогенных опухолей после ОФЭ зависит от ряда клинических факторов, включая размер первичной опухоли, наличие инвазии в rete testis (RTI) и лимфоваскулярной инвазии (LVI) в соответствии с которыми возможно разделить пациентов на различные группы прогноза (табл. 3):

Таблица 3. Группы риска рецидива при семиномах герминогенных опухолях

Группа риска	1-летний риск рецидива	5-летний риск рецидива	Адъювантная химиотерапия
Низкий <ul style="list-style-type: none">• опухоль ≤ 5 см, нет LVI, нет RTI• опухоль ≤ 2 см есть LVI или RTI	4%	8%	Не показана
Промежуточный <ul style="list-style-type: none">• опухоль ≤ 2 см, есть LVI и RTI• опухоль ≤ 5 см, есть LVI или RTI• опухоль > 5 см, нет LVI, нет RTI	10%	20%	Обсуждается
Высокий <ul style="list-style-type: none">• опухоль > 5 см, есть LVI и RTI	30%	44%	Показана

Пациентам в группе низкого риска адъювантная терапия не проводится за исключением случаев отказа или невозможности проведения наблюдения.

Пациентам в группах высокого и промежуточного рисков при отсутствии гарантированного наблюдения (невозможность/нежелание пациента) показано проведение одного из следующих вариантов адъювантной терапии, обладающих равной эффективностью:

- Адъювантная ХТ карбоплатином AUC7 в/в капельно (доза в мг = $7 \times [\text{клиренс креатинина} + 25]$). Клиренс креатинина определяется по формуле Cockcroft — Gault. Проводится 1 цикл адъювантной ХТ.
- Лучевая терапия сохранила свое значение в качестве адъювантной терапии только для очень узкой категории пациентов, не являющихся кандидатами для проведения системной химиотерапии в случае развития рецидива заболевания после -ОФЭ Уменьшение использования адъювантной лучевой терапии после ОФЭ связано с ее токсичностью, в первую очередь увеличением риска (в 1,8–2 раза) возникновения других злокачественных новообразований в зоне облучения. Поэтому в большинстве случаев, особенно у молодых пациентов, следует избегать применения лучевой терапии. В случае проведения ЛТ на область парааортальных лимфатических узлов (Th10-L5) суммарная очаговая доза составляет 20 Гр за 10 фракций. При наличии в анамнезе хирургических вмешательств на паховой области или мошонке, поле облучения расширяется до ипсилатеральных пахово-подвздошных областей (Dogleg).
- Проведение адъювантной терапии позволяет снизить риск развития рецидива до $\approx 5\%$, но не влечет за собой возможности отказа от последующего наблюдения. Рекомендуемый алгоритм лечения семиномы представлен на рис. 3, алгоритм наблюдения за пациентами — см. раздел 4.

3.2.2. Семинома II–III стадии (диссеминированная)

3.2.2.1. IIA, B стадии (метастазы в забрюшинных лимфоузлах ≤ 5 см)

Больные с увеличенными забрюшинными лимфоузлами < 2 см в наибольшем измерении и нормальными маркерами не имеют метастазов в 10% случаев. Чтобы избежать ненужного лечения данные пациенты могут быть оставлены под наблюдением на 6–8 недель. Лечение должно быть начато только в случае отсутствия сомнений в метастатической природе увеличения лимфатических узлов на основании данных биопсии, увеличения размеров или числа лимфоузлов, или роста уровня опухолевых маркеров в процессе наблюдения.

Возможные варианты лечения включают:

- ХТ по аналогии с IIC стадией (см. ниже) или
- ЛТ терапия на парааортальные и ипсилатеральные подвздошные области (Dogleg) по 2 Гр в день, 5 дней в неделю до СОД 30 Гр (при IIA стадии) и 36 Гр (при IIB стадии);
- хирургическое лечение (только в специализированных центрах, обладающих опытом таких вмешательств).

Рекомендуемый алгоритм лечения семиномы представлен на рис. 3 и 4.

3.2.2.2. IIC–III стадии (метастазы в забрюшинных лимфоузлах > 5 см или M1):

У больных с благоприятным прогнозом по IGCCCG проводится ХТ 3 циклами ВЕР или 4 циклами ЕР. Роль блеомицина в лечении ранних стадий семиномы точно не определена, поэтому у больных старше 40 лет или при нарушении функции легких в анамнезе можно отказаться от применения блеомицина. Высокий уровень ЛДГ (> 2,5 × ВГН) является неблагоприятным прогностическим признаком. Пациентам с благоприятным прогнозом и высоким уровнем ЛДГ рекомендовано проведение 4 циклов ХТ (3 цикла ВЕР и 1 цикл ЕР). При промежуточном прогнозе по IGCCCG назначаются 4 цикла ВЕР или 4 цикла РЕI (при противопоказаниях к назначению блеомицина).

Лечение внегонадных семином забрюшинного пространства и средостения обычно начинается с ХТ, выбор режима основывается на принадлежности к прогностической группе по классификации IGCCCG, как при IIC–III стадиях опухолей яичка. При выполнении на первом этапе хирургического вмешательства в объеме R0 рекомендовано проведение 2 циклов адъювантной ХТ по схеме ВЕР. Рекомендуемый алгоритм лечения семиномы представлен на рис. 3 и 4.

Рецидивы после лучевой терапии или хирургического лечения семиномы I стадии требуют проведения ХТ по аналогии с лечением IIC–III стадий и в соответствии с принципами проведения первой линии терапии.

3.2.2.3. Оценка эффективности при метастатическом процессе

Показана КТ с в/в контрастированием органов грудной клетки и брюшной полости, малого таза, определение концентрации опухолевых маркеров через 3–4 нед. после завершения ХТ.

3.2.2.4. Лечение и наблюдение больных распространенной семиномой после химиотерапии

Резидуальная опухоль после ХТ в подавляющем большинстве случаев представлена некрозом. Кроме того, вследствие особенностей роста семиномы попытка удаления остаточных забрюшинных лимфоузлов лишь в половине случаев бывает радикальной. Больным с резидуальной опухолью максимальным размером менее 3 см рекомендовано наблюдение. Проведение ЛТ резидуальной опухоли не улучшает результатов лечения и не рекомендуется.

При размерах опухоли > 3 см и нормальных уровнях ХГ и АФП рекомендуется выполнение ФДГ ПЭТКТ не ранее, чем через 6–8 недель после окончания ХТ.

При отсутствии накопления РФП рекомендуется наблюдение, при высоком накоплении следует рассмотреть вопрос о хирургическом лечении. При низком накоплении РФП в резидуальных опухолевых узлах, а также при высоком риске хирургического вмешательства (например, из-за вовлечения магистральных сосудов) рекомендовано повторное выполнение ФДГ ПЭТ-КТ через 3–4 мес. При снижении/нормализации уровня

накопления РФП рекомендуется наблюдение. При сохраняющейся патологической гиперфиксации РФП — хирургическое вмешательство или открытая биопсия (core-биопсия малоинформативна). При сомнительной резектабельности и/или высоком риске выполнения хирургического лечения рекомендуется направление пациентов в специализированные учреждения для уточнения возможности проведения хирургического лечения.

Рекомендуемый алгоритм лечения семиномы представлен на рис. 3 и 4.

3.3. Несеминозные герминогенные опухоли

3.3.1. I стадия (опухоль ограничена яичком)

После ОФЭ без адъювантной терапии прогрессирование заболевания наблюдается у 30% пациентов. Для I стадии несеминозных опухолей известен ряд факторов, повышающих риск рецидива, важнейший из них — инвазия опухолью кровеносных и лимфатических сосудов. При опухолевой инвазии сосудов риск рецидива достигает 50%, тогда как без инвазии — около 20%. Таким образом, после ОФЭ тактика лечения при I стадии определяется наличием опухолевой инвазии сосудов.

Низкий риск рецидива (отсутствие инвазии). Рекомендуется наблюдение. ОФЭ позволяет излечить 76–88% больных с I клинической стадией, а у 12–24% с рецидивом заболевания ранняя диагностика прогрессирования и своевременное начало ХТ в подавляющем большинстве случаев приводит к излечению. Только при невозможности или отказе больного от наблюдения в группе низкого риска (отсутствие инвазии сосудов яичка) рекомендуется провести 1 цикл адъювантной ХТ комбинацией ВЕР.

Высокий риск рецидива (наличие опухолевой инвазии сосудов яичка). Рекомендовано проведение 1 цикла ВЕР. Это позволяет достигнуть 5-летней безрецидивной и общей выживаемости равной 97% и 99% соответственно. Недостатком такого подхода является тот факт, что, по крайней мере, у 50% больных проведение адъювантной ХТ является излишним. При отказе больных от наблюдения или адъювантной терапии им может быть предложено выполнение профилактической нервосберегающей ЗЛАЭ. Следует помнить, что при этом 50% больных будут подвергнуты ненужному оперативному вмешательству, которое у 6–8% больных осложнится ретроградной эякуляцией вследствие повреждения симпатических нервных волокон. Кроме того, выполнение ЗЛАЭ не предотвратит развитие отдаленных метастазов (в основном, в легких) у 10% больных. В целом, выполнение ЗЛАЭ ассоциировано с большей вероятностью рецидива по сравнению с 1 циклом адъювантной ХТ по схеме ВЕР.

Рекомендуемый алгоритм лечения несеминозной герминогенной опухоли яичка I стадии представлен на рис. 6.

У пациентов с I стадией опухоли яичка и исходно повышенным уровнем АФП или β -ХГЧ после выполнения ОФЭ рекомендуется контроль динамики указанных маркеров каждые 7–10 дней до нормализации или стабилизации повышенного уровня. В нормальный период полувыведения АФП и β -ХГЧ составляет 5–7 дней и 2,5 дня соответственно.

Персистирование (стабилизация или замедленная скорость снижения на протяжении не менее 2 повторных измерений в одной лаборатории с интервалом не менее 7 дней) уровней АФП/β-ХГЧ свидетельствует о наличии жизнеспособной резидуальной опухоли и требует проведения системной ХТ в соответствии с принципами лечения пациентов с диссеминированными несеминовыми герминогенными опухолями.

3.3.2. IIA стадия (метастазы в забрюшинных лимфоузлах < 2 см)

При нормальных опухолевых маркерах и размерах забрюшинных лимфоузлов по данным КТ до 2 см (IIA стадия) вероятность отсутствия в них метастазов при патоморфологическом исследовании составляет 10–20%. Таким образом, выполнение нервосберегающей ЗЛАЭ при IIA стадии позволяет части больных избежать ХТ. Важнейшим осложнением нервосберегающей ЗЛАЭ является развитие в 3–8% случаев ретроградной эякуляции. При рN+ после выполнения ЗЛАЭ в зависимости от степени распространенности процесса, возможно, как наблюдение, так и проведение 2 циклов адъювантной ХТ по схеме EP.

Альтернативой нервосберегающей ЗЛАЭ у пациентов с размером лимфатических узлов до 2 см и нормальными опухолевыми маркерами является выполнение повторной КТ через 6 недель и начало ХТ в соответствии с принадлежностью к той или иной прогностической группе (по IGCCCG) при увеличении размеров лимфатических узлов. В сомнительных случаях для более точной оценки состояния лимфатических узлов может быть использована ПЭТ-КТ или биопсия.

При повышенных опухолевых маркерах показана ХТ в соответствии с прогнозом по IGCCCG.

3.3.3. IIIB стадия (метастазы в забрюшинных лимфоузлах 2–5 см)

При нормальном уровне маркеров после ОФЭ и бессимптомных олигометастазах до 5 см, локализующихся в одной изолированной зоне, возможно два подхода:

- 1) проведение ХТ по аналогии с IIC/III стадиями в соответствии с прогнозом по IGCCCG с последующим выполнением ЗЛАЭ при резидуальных метастазах размерами 1 см и более;
- 2) выполнение ЗЛАЭ с последующими 2 циклами адъювантной ХТ по программе EP при гистологическом подтверждении метастазов в удаленных забрюшинных лимфатических узлах.

3.3.4. IIC, III стадии (метастазы в забрюшинных лимфоузлах > 5 см или M1)

Рекомендована ХТ в соответствии с прогнозом по классификации IGCCCG.

- Благоприятный прогноз (по IGCCCG): 3 цикла ХТ по схеме ВЕР или 4 цикла EP (при противопоказаниях к применению блеомицина).

- Промежуточный прогноз (по IGCCCG): 4 цикла ВЕР или 4 цикла PEI позволяют добиться 5-летней выживаемости у 80 % больных. Добавление паклитаксела к режиму ВЕР (режим ТВЕР + Г-КСФ) улучшило выживаемость без прогрессирования по сравнению со стандартным ВЕР у пациентов с промежуточным прогнозом, но ценой большей токсичности и без влияния на общую выживаемость.
- Неблагоприятный прогноз (по IGCCCG): стандартная терапия включает 4 цикла ВЕР и позволяет обеспечить 5-летнюю выживаемость, равную 50 % (анализ IGCCCG). Отсутствуют убедительные свидетельства того, что другие режимы ХТ или высокодозная ХТ (с последующей трансплантацией аутологичных кроветворных стволовых клеток) улучшают результаты лечения этой группы больных по сравнению со стандартным режимом ВЕР. При противопоказаниях к назначению блеомицина, а также в случае планируемого в будущем хирургического вмешательства на грудной клетке (метастазы в легких, первичная опухоль средостения) вместо режима ВЕР возможно проведение 4 циклов ХТ по схеме PEI или TIP. При схожей эффективности обе комбинации являются более миелотоксичными.
- При лечении пациентов с несеминомными герминогенными опухолями с промежуточным или неблагоприятным прогнозом по классификации IGCCCG целесообразно определение темпов снижения опухолевых маркеров (АФП, β -ХГЧ, если были повышены исходно) после первого или второго цикла ХТ для прогностической стратификации пациентов. Неудовлетворительные темпы снижения концентрации АФП и/или β -ХГЧ могут рассматриваться в качестве фактора, ассоциированного со снижением эффективности первой линии терапии, и быть основанием для изменения терапии, хотя оптимальный режим лечения по настоящее время не определен.

Рекомендуемый алгоритм лечения несеминомной герминогенной опухоли яичка II–III стадий представлен на рис. 7–9.

3.4. Лечение особых категорий пациентов

3.4.1. Внегонадные герминогенные опухоли

При внегонадной локализации опухоли (переднее средостение, забрюшинное пространство) на первом этапе рекомендуется проведение ХТ в соответствии с прогнозом по IGCCCG по принципам лечения IIC–III стадии опухолей яичка (см. раздел 3.3.4). Подходы в отношении контроля эффективности терапии и лечения резидуальной опухоли после ХТ соответствуют таковым при гонадной локализации (рис. 12–13).

Пациенты с первичными медиастинальными несеминомными герминогенными опухолями:

- всегда относятся к группе неблагоприятного прогноза по классификации IGCCCG;
- характеризуются более высокими рисками прогрессирования опухолевого процесса и смерти по сравнению с другими герминогенными опухолями;

- характеризуются повышенным риском развития гемобластозов (в первую очередь, острый миелолейкоз);
- отличаются повышенными рисками осложнений противоопухолевого лечения.

В силу этих причин лечение таких пациентов следует проводить в специализированных центрах.

3.4.2. Метастатическое поражение головного мозга

Риск поражения головного мозга повышен у пациентов с множественными (> 10) метастазами в легких и (или) высоким (> 50000 мМЕ/мл) уровнем β -ХГЧ. На первом этапе показаны 4 цикла ХТ по схеме ВЕР или РЕI. При достижении полного эффекта в головном мозге дальнейшее лечение не показано. В связи с редкостью патологии и отсутствием соответствующих исследований значение локальных методов (ЛТ, хирургические вмешательства) в отношении резидуальных метастазов в головном мозге до конца не определено. В большом ретроспективном анализе было показано, что локальные виды лечения (оперативное, лучевое) улучшали выживаемость лишь при добавлении к ХТ во II–III, но не в I линии.

3.4.3. Тяжелое общее состояние (по шкале ECOG 3–4 балла) первичных пациентов вследствие массивной распространенности опухолевого процесса

Проведение первого цикла ХТ у таких больных сопряжено с высокой частотой осложнений (распад опухоли, кровотечение, инфекция). Это особенно характерно для метастатической хориокарциномы, когда уровень β -ХГЧ превышает 50000 мМЕ/мл. По этой причине с целью стабилизации состояния пациента в качестве первого цикла может быть проведен редуцированный на 40–60% цикл ЕР с дробным введением препаратов с последующим профилактическим назначением Г-КСФ.

Один из вариантов «стабилизационного» курса по схеме ЕР для пациента, находящегося в тяжелом состоянии может выглядеть следующим образом:

- день 1 — этопозид 100 мг/м^2 в/в капельно;
- день 2 — цисплатин 20 мг/м^2 в/в капельно;
- день 3 — этопозид 100 мг/м^2 + цисплатин 20 мг/м^2 в/в капельно;
- день 4 — этопозид 100 мг/м^2 + цисплатин 20 мг/м^2 в/в капельно.

После улучшения состояния, которое обычно отмечается в течение первой недели, следует начать проведение запланированного объема ХТ в соответствии с прогнозом по IGCCCG. Целевое время начала ХТ после стабилизационного цикла — 10–14 дней после его начала. Лечение следует проводить на фоне адекватной гидратационной терапии, профилактики синдрома туморолизиса.

3.5. Особенности химиотерапии I линии, модификация доз

Все циклы ХТ первой линии рекомендуется проводить каждые 3 нед. (считая от начала предыдущего цикла). Рекомендуется задержка очередного цикла лечения при наличии активной инфекции, нейтропении ($АЧН < 0,5 \times 10^9/л$) или глубокой тромбоцитопении (число тромбоцитов $< 50,0 \times 10^9/л$) в 1-й день планируемого цикла (табл. 4). Наличие неосложненной нейтропении II–III степеней (количество нейтрофилов $> 0,5 \times 10^9/л$) не является основанием для задержки очередного цикла лечения. В специализированных центрах возможно начало очередного цикла ХТ по схеме ВЕР вне зависимости от количества нейтрофилов перед его началом. У пациентов с неблагоприятным прогнозом по IGCCCG рекомендуется первичная профилактика фебрильной нейтропении Г-КСФ при проведении I линии терапии режимами ВЕР, ЕР или РЕI. При развитии фебрильной нейтропении, нейтропении IV ст. длительностью > 7 дней или осложненной инфекцией показано профилактическое назначение Г-КСФ при проведении всех последующих циклов противоопухолевой терапии.

3.5.1. Схема редукции доз препаратов при химиотерапии по схеме ВЕР/ЕР

- Если перед началом очередного цикла $АЧН < 0,5 \times 10^9/л$ или число тромбоцитов $< 50,0 \times 10^9/л$, то его начало откладывается до восстановления $АЧН > 0,5 \times 10^9/л$ и тромбоцитов $> 50,0 \times 10^9/л$.
- Если перед началом очередного цикла $АЧН$ составляет $0,5–1,0 \times 10^9/л$, а число тромбоцитов — $50,0–100,0 \times 10^9/л$, то используется редукция доз препаратов (табл. 3); блеомицин не угнетает гемопоэз, в связи с чем его доза не редуцируется при гематологической токсичности.

Таблица 4. Схема редукции доз препаратов в режимах ВЕР/ЕР при гематологической токсичности (на основе показателей -клинического анализа крови на 21-й день от начала предыдущего цикла)

Число тромбоцитов ($\times 10^9/л$)	$\geq 100,0$		75–99		50–74		< 50	
АЧН ¹ ($\times 10^9/л$)	Этопозид	Цисплатин	Этопозид	Цисплатин	Этопозид	Цисплатин	Этопозид	Цисплатин
$\geq 1,0$	100%	100%	75%	100%	50%	100%	Отсрочка до восстановления числа тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/л$	
0,5–0,99	100%	100%	50%	100%	Отсрочка до восстановления числа тромбоцитов $\geq 75 \times 10^9/л$		Отсрочка до восстановления числа тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/л$	
$< 0,5$	Отсрочка до восстановления АЧН $\geq 0,5 \times 10^9/л$		Отсрочка до восстановления АЧН $\geq 0,5 \times 10^9/л$		Отсрочка до восстановления АЧН $\geq 0,5 \times 10^9/л$		Отсрочка до восстановления АЧН $\geq 0,5 \times 10^9/л$ и тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/л$	

¹ При отсутствии активной инфекции возможно начало очередного цикла ХТ по схеме ВЕР вне зависимости от количества нейтрофилов перед его началом. Опционально может определяться концентрация С-реактивного белка в плазме крови.

Решение о редукции доз принимается только на основании анализов, полученных за день до начала очередного цикла (результаты анализов и модификации доз на предыдущих циклах не используются).

При развитии фебрильной нейтропении или необходимости в отсрочке данного цикла ХТ показано профилактическое назначение Г-КСФ (филграстим) 5 мкг/кг п/к в 6–15-й дни (альтернативно — эмпегфилграстим 7,5 мг однократно или другие пегилированные Г-КСФ) в 6 день.

Редукция дозы этопозиды на 20–40% должна быть использована при проведении всех последующих циклов, если, несмотря на профилактическое применение Г-КСФ в адекватной дозе развились следующие состояния:

- нейтропения 3–4 степени, осложненная инфекцией или
- нейтропения 4 ст. длительностью свыше 7 дней или
- тромбоцитопения 4 ст. длительностью свыше 3 дней или потребовавшая трансфузии тромбоконцентрата.

3.5.2. Модификация доз при почечной недостаточности

При почечной недостаточности, обусловленной компрессией мочеточников, на первом этапе показано наложение нефростомы или стентирование мочеточника. При клиренсе креатинина > 40 мл/мин. доза цисплатина не редуцируется. При снижении клиренса креатинина < 40 мл/мин. цисплатин отменяется. В таком случае возможна замена его на карбоплатин в дозе AUC5–6. При восстановлении почечной функции цисплатин вводится в дозе, составляющей 75% от первоначальной. Введение блеомицина прекращается при клиренсе креатинина < 40 мл/мин. Для этопозиды, имеющего низкую почечную экскрецию, модификация доз в зависимости от почечной функции не предусматривается. Рекомендуемые режимы ХТ герминогенных опухолей представлены в табл. 5.

3.5.3. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений

В связи с высоким риском развития венозных тромбозов пациентам с метастатическим поражением забрюшинных лимфоузлов размерами свыше 5 см, высоким риском по шкале Хорана и (или) наличием центрального венозного катетера в первой линии терапии рекомендуется профилактическое применение антикоагулянтов. В то же время, следует учитывать высокие риски геморрагических осложнений на фоне реализации эффекта противоопухолевой терапии, в первую очередь — у пациентов с высоким уровнем β -ХГЧ.

Предпочтительным может быть использование короткодействующих антикоагулянтных препаратов.

3.6. Оценка эффекта. Лечение несеминомных опухолей после завершения химиотерапии I линии

Перед каждым циклом противоопухолевой терапии рекомендуется определять концентрацию опухолевых маркеров, по окончании ХТ повторить КТ зон исходного поражения.

При нормализации маркеров после окончания ХТ остаточные образования размерами свыше 1 см рекомендуется удалить (учитывается наибольший диаметр образования). Персистирование концентрации опухолевых маркеров при отсутствии подтвержденного роста не должно влиять на тактику лечения, но необходим тщательный мониторинг концентрации опухолевых маркеров у данной категории пациентов.

Оптимальное время выполнения хирургического вмешательства — 4–6 недель после завершения ХТ. В случае поражения нескольких анатомических областей хирургическое лечение начинается с зоны максимального поражения. При выполнении ЗЛАЭ крайне важно выполнение максимально полного удаления всех опухолевых масс. Резекция соседних органов и тканей, включая магистральные сосуды, является оправданной для достижения радикальности. При размерах односторонних регионарных забрюшинных остаточных опухолевых узлов размером < 5 см, соответствующих стороне поражения яичка на КТ до и после проведенной ХТ, возможно использование модифицированных ипсилатеральных трафаретов вместо двусторонней ЗЛАЭ для сохранения антеградной эвакуации. При несеминомных опухолях средостения выполнение хирургического этапа лечения также является крайне важным.

Больные с полным клиническим ответом или наличием в резецированной резидуальной опухоли некроза или тератомы подлежат наблюдению.

Наблюдение является приемлемой альтернативой для пациентов с благоприятным и промежуточным прогнозом по IGCCCG с полностью резецированными резидуальными массами, если они имели менее 10% живых опухолевых клеток в резецированной ткани. При наличии в радикально резецированной опухоли жизнеспособной злокачественной опухоли рекомендуется проведение 2 циклов ХТ по схеме TIP, однако целесообразность данного подхода не доказана. В случае наличия некроза или зрелой тератомы в опухолевых узлах после забрюшинной ЗЛАЭ решение об удалении остаточной опухоли в других органах принимается индивидуально.

Рекомендуемый алгоритм лечения несеминомных опухолей после ХТ представлен на рис. 10.

Таблица 5. Рекомендуемые режимы химиотерапии герминогенных опухолей

Название режима	Схема введения препаратов	Примечания
Режимы I линии		
EP	Этопозид ¹ 100 мг/м ² в/в 40 мин. в 1–5-й дни + цисплатин ² 20 мг/м ² в/в 1 час в 1–5-й дни, каждые 3 недели	4 цикла; группа благоприятного прогноза (только при противопоказаниях к блеомицину)
EP + филграстим	Этопозид ¹ 100 мг/м ² в/в 40 мин. в 1–5-й дни + цисплатин ² 20 мг/м ² в/в 1 час в 1–5-й дни, каждые 3 недели + филграстим 5 мкг/кг день 6–10 (или эмпефилграстим 7,5 мг п/к день 6 или другие пегилированные Г-КСФ)	4 цикла; группа благоприятного прогноза (только при противопоказаниях к блеомицину)
BER	Блеомицин ⁴ 30 мг в/в 2–20 мин. в 1-й, 3-й и 5-й (или 1-й, 8-й и 15-й) дни + этопозид ¹ 100 мг/м ² в/в 40 мин. в 1–5-й дни + цисплатин ² 20 мг/м ² в/в 1 час в 1–5-й дни, каждые 3 недели	3 цикла — при благоприятном прогнозе, 4 цикла — при промежуточном/неблагоприятном прогнозе
BER + филграстим	Блеомицин ⁴ 30 мг в/в 2–20 мин. в 1-й, 3-й и 5-й (или 1-й, 8-й и 15-й) дни + этопозид ¹ 100 мг/м ² в/в 40 мин. в 1–5-й дни + цисплатин ² 20 мг/м ² в/в 1 час в 1–5-й дни, + филграстим 5 мкг/кг день 6–10 (или эмпефилграстим 7,5 мг п/к день 6 или другие пегилированные Г-КСФ), каждые 3 недели	Первичная профилактика фебрильной нейтропении показана всем пациентам с неблагоприятным прогнозом по IGCCCG.
PEI	Цисплатин ² 20 мг/м ² в/в 1 час в 1–5-й дни + этопозид ¹ 75 мг/м ² в/в 40 мин. в 1–5-й дни + ифосфамид 1200 мг/м ² в/в 1 час (+ месна ³ 100% от дозы ифосфамида в/в струйно) в 1–5-й дни + филграстим 5 мкг/кг п/к в 6–15-й дни (или эмпефилграстим 7,5 мг п/к день 6 или другие пегилированные Г-КСФ), каждые 3 недели	4 цикла — при промежуточном/неблагоприятном прогнозе (как альтернатива BER при противопоказаниях к блеомицину либо в случаях, когда планируется обширное хирургическое вмешательство на грудной клетке)
TIP	Паклитаксел 120 мг/м ² в/в 1 час в 1-й и 2-й дни + ифосфамид 1500 мг/м ² в/в 1 час (+ месна ³ 100% дозы ифосфамида в/в струйно) во 2–5-й дни + цисплатин ² 25 мг/м ² в/в 1 час во 2–5-й дни + филграстим 5 мкг/кг п/к в 6–15-й дни (или эмпефилграстим 7,5 мг п/к день 6 или другие пегилированные Г-КСФ), каждые 3 недели	4 цикла; может использоваться в I линии терапии как альтернативный режим при промежуточном или неблагоприятном прогнозе
Режимы II–III линии терапии		
VeIP	Винбластин 0,11 мг/кг в/в струйно в 1-й и 2-й дни + ифосфамид 1200 мг/м ² в/в 1 час (+ месна ³ 80% дозы ифосфамида в/в струйно) в 1–5-й дни + цисплатин ² 20 мг/м ² в/в 1 час в 1–5-й дни + филграстим 5 мкг/кг п/к в 6–15-й дни (или эмпефилграстим 7,5 мг п/к день 6 или другие пегилированные Г-КСФ), каждые 3 недели	4 цикла; стандартный режим II линии

Название режима	Схема введения препаратов	Примечания
TIP	Паклитаксел 120 мг/м ² в/в 1 час в 1-й и 2-й дни + ифосфамид 1500 мг/м ² в/в 1 час (+ месна ³ 100% дозы ифосфамида в/в струйно) во 2–5-й дни + цисплатин ² 25 мг/м ² в/в 1 час во 2–5-й дни + филграстим 5 мкг/кг п/к в 6–15-й дни (или эмпефилграстим 7,5 мг п/к день 6 или другие пегилированные Г-КСФ), каждые 3 недели	4 цикла; стандартный режим II линии
TGO	Паклитаксел 80 мг/м ² в/в 1 час в 1-й и 8-й дни + гемцитабин 800 мг/м ² в/в 30 мин. в 1-й и 8-й дни + оксалиплатин 130 мг/м ² в/в 2 часа в 1-й день, каждые 3 недели	4–6 циклов; может использоваться в качестве II линии у пациентов, ранее получавших ифосфамид-содержащие режимы лечения
GEMOX	Гемцитабин 1000 мг/м ² в/в 30 мин. в 1-й и 8-й дни + оксалиплатин 130 мг/м ² в/в 2 часа в 1-й день, каждые 3 недели	4–6 циклов; может использоваться в качестве II линии у пациентов, ранее получавших ифосфамид-содержащие режимы лечения
Этопозид 100 мг/сут. внутрь в 1–10 дни, перерыв 2 недели		До прогрессирования; может использоваться при невозможности или нецелесообразности проведения более интенсивных режимов лечения
Высокодозная ХТ с трансплантацией клеток-предшественников гемопоэза (II–III линии терапии)		
Паклитаксел 200 мг/м ² в/в 3-часа, в 1-й день Ифосфамид 2000 мг/м ² в/в в 1–3-й дни Месна ³ 100% от дозы ифосфамида в/в струйно в 1–3-й дни Филграстим 10 мкг/кг п/к в 4–12-й дни		1–2 цикла, длительность цикла — 2 недели (в перерыве — лейкоферез до сбора CD34+ клеток $\geq 8,0 \times 10^6$ /кг)
Карбоплатин AUC8 в/в в 1–3-й дни, Этопозид ¹ 400 мг/м ² в/в в 1–3-й дни, Филграстим 5 мкг/кг п/к в 4–12-й дни, CD34+ клетки $\geq 2,0 \times 10^6$ /кг в/в 5-й день		3 цикла, длительность цикла — 3 недели

¹ Недопустима замена внутривенной лекарственной формы на пероральную в связи с их различной биодоступностью и непредсказуемой фармакокинетикой перорального этопозида.

² Введение цисплатина осуществляется на фоне в/в гидратации 0,9% р-ром хлорида натрия или другими изотоническими солевыми растворами (например, стерофундином), суммарный суточный объем составляет $\geq 2,5$ л, что необходимо для поддержания диуреза > 100 мл/час в процессе введения цисплатина и в последующие 3 часа. Целесообразно дополнительное назначение магния сульфата в дозе 1000–1250 мг (5 мл 25% раствора сульфата магния) перед каждым введением цисплатина для снижения риска нефротоксичности.

³ Месна применяется в суточной дозе, составляющей 60–100% от дозы ифосфамида и разделенной на три введения в течение дня: непосредственно перед введением ифосфамида и далее через 4 и 8 часов после начала его инфузии. Возможна замена второго и третьего (через 4 ч и 8 ч) внутривенного введения месны на пероральный. Для этого она применяется внутрь через 2 и 6 часов от начала введения ифосфамида в двукратно большей разовой дозе (40% от дозы ифосфамида за 1 прием) в виде раствора в Кока-Коле или соке в соотношении от 1:1 до 1:10.

⁴ Блеомицетина гидрохлорид (изомер А5) и блеомицина сульфат (смесь изомеров А2 и В2) не являются идентичными лекарственными средствами. При использовании блеомицина сульфата в режиме ВЕР используются дозы по 30 мг в 1-й, 3-й, 5-й дни (или в 1-й, 8-й, 15-й дни). При использовании менее изученного блеомицетина гидрохлорида рекомендуется применять меньшие на 30–40% цикловые дозы препарата, например, по 30 мг в 1-й и 5-й дни.

3.7. Лечение рецидивов герминогенных опухолей

К ранним рецидивам относятся рецидивы, возникшие в сроки до 2х лет после завершения терапии первичной опухоли. Предпочтительным вариантом лечения таких рецидивов является проведение 2-й линии химиотерапии.

Перед началом ХТ по поводу рецидива несеминомных опухолей важно исключить синдром «растущей зрелой тератомы» — появление или увеличение в размерах метастазов на фоне снижающихся/нормальных опухолевых маркеров во время или после окончания химиотерапии. В данной ситуации показано хирургическое лечение в виде резекции метастазов или, при невозможности, их биопсия. Развитие синдрома зрелой тератомы не должно рассматриваться как основание для смены режима противоопухолевой терапии.

Стандартными режимами для терапии рецидивов являются комбинации на основе ифосфамида, прежде всего — режим TIP, позволяющие добиться длительной выживаемости у 25% больных с несеминомной опухолью. Альтернативой могут служить режимы PEI (если пациент не получал в I линии терапии этопозид) и VeIP. Обычно проводятся 4 цикла. Не показано преимущество того или иного режима в качестве II линии терапии. Высокодозная ХТ (с поддержкой костномозгового кроветворения) по данным единственного рандомизированного исследования не улучшает отдаленных результатов лечения, однако, по данным ряда исследований II фазы обладает большей эффективностью по сравнению с обычной ХТ и может применяться в центрах, имеющих опыт ее проведения (2 индукционных цикла по схеме Т1 и 3 цикла высокодозной ХТ по схеме СЕ; табл. 4).

Прогноз при рецидивах семиномы существенно лучше, чем при несеминомных опухолях: II линия цисплатин-содержащей ХТ излечивает около 50% больных. Применяются те же режимы, что и для несеминомных опухолей. После завершения ХТ рецидива и при наличии остаточной опухоли рекомендовано ее удаление. При обнаружении в удаленных массах жизнеспособной семиномы рекомендуется рассмотреть вопрос о проведении послеоперационной ЛТ.

Лечение рецидивов заболевания у пациентов с соматической трансформацией тератомы (в саркому, аденокарциному и т. д.) при нормальных уровнях опухолевых маркеров (АФП и β -ХГЧ) осуществляется по принципам лечения соответствующих морфологических вариантов.

Рекомендуемый алгоритм лечения рецидивов герминогенных опухолей представлен на рис. 11.

3.7.1. Хирургическое лечение рецидивов

Принципы хирургических вмешательств при рецидивах остаются такими же, как и после индукционной ХТ: в случае нормализации опухолевых маркеров или персистенции их на низком уровне показано удаление всей резидуальной опухоли. У больных как семиномой, так и несеминомой с остаточной опухолью менее 1 см (учитывается наибольший диаметр) после ХТ II и последующих линий риск наличия жизнеспособных злокачественных опухолевых клеток высок, в связи с чем рекомендуется хирургически удалять все остаточные опухолевые массы вне зависимости от размеров. У пациентов с несеминовыми герминогенными опухолями при наличии в радикально резецированной опухоли жизнеспособной злокачественной опухоли после II и последующих линий терапии рекомендуется наблюдение. При семинозных герминогенных опухолях в таких клинических ситуациях может быть рассмотрено проведение ЛТ на ложе удаленных опухолевых узлов.

В случае роста маркеров, несмотря на проводимую терапию, исчерпанности возможностей ХТ, локализации опухоли в одной анатомической области целесообразно ее удаление в объеме R0. Этот подход дает шанс спасти около 25% пациентов, особенно с поздними рецидивами, умеренно повышенным уровнем АФП и забрюшинной локализацией резидуальной опухоли. При бурном прогрессировании с ростом β -ХГЧ оперативное лечение не показано.

3.7.2. Лечение поздних рецидивов

К поздним рецидивам относятся рецидивы, возникшие по прошествии 2-х и более лет по окончании ХТ. Их доля от общего числа рецидивов не превышает 5%. Особенностью поздних рецидивов является низкая чувствительность к ХТ, что позволяет рекомендовать в случае потенциально резектабельных опухолей на первом этапе выполнять хирургическое лечение даже в случае повышенных маркеров. При невозможности радикального удаления опухоли и повышенных маркерах необходимо начинать ХТ II линии с последующим выполнением операции. Перед началом ХТ по поводу «позднего» рецидива необходимо исключить метакронную опухоль контралатерального яичка.

4. НАБЛЮДЕНИЕ

Представленные в разделе графики наблюдения являются рекомендуемыми; в зависимости от индивидуальных особенностей пациента, течения опухолевого процесса возможна модификация представленных графиков, продление периода наблюдения или включение в него обследования дополнительных анатомических зон (например, МРТ или КТ головного мозга для пациентов с метастатическим поражением ЦНС).

Варианты наблюдения включают следующие клинические ситуации:

- 1) пациенты с семиномой I стадии с или без адъювантной терапии;
- 2) пациенты с несеминовыми опухолями I стадии без адъювантной терапии;

- 3) пациенты несеминовыми опухолями I стадии после адъювантной терапии, пациенты группы благоприятного и промежуточного прогноза после лечебной химиотерапии с полным ответом с или без хирургического вмешательства (для семиномы опухоли < 3 см или > 3 см не накапливающие РФП при ФДГ ПЭТКТ).
- Пациенты, не достигшие полного ответа или относящиеся к группе плохого прогноза, должны проходить индивидуальное наблюдение в специализированных онкологических центрах.

4.1. Наблюдение при I стадии сеиномы без или после адъювантной ХТ карбоплатином или лучевой терапии

Данные современных исследований показывают, что использование облегченного графика наблюдения обеспечивает достаточные показатели контроля опухолевого процесса и ранней диагностики рецидива, в связи с чем может быть рекомендован следующий график наблюдения:

- физикальный осмотр, опухолевые маркеры (АФП, β -ХГЧ, ЛДГ) — каждые 6 мес. в течение 3 лет, далее — ежегодно до завершения 5-летнего периода наблюдения;
- КТ/МРТ (предпочтительно) или УЗИ брюшной полости и таза с в/в и пероральным контрастированием — через 6, 12, 18, 24, 36 и 60 мес. с момента завершения.

4.2. Наблюдение при I стадии несеминомы на активном наблюдении без адъювантной ХТ

Рекомендован следующий график наблюдения (табл. 6):

- физикальный осмотр, опухолевые маркеры — каждые 3 мес. в первый и во второй год, каждые 6 мес. — в третий, четвертый и пятый годы, каждые 12 месяцев в последующие годы;
- КТ/МРТ (предпочтительно) или УЗИ брюшной полости и таза — каждые 6 мес. в течение 1 года, далее через 18, 24, 36 и 60 мес.
- рентгенография органов грудной клетки выполняется 2 раза в год в течение 1 и 2 года, и далее ежегодно до 5 лет при наличии LVI+.

Таблица 6. График наблюдения за пациентами с I стадией несеминомых герминогенных опухолей

	Год с момента проведения лечения				
	1	2	3	4	5
Физикальный осмотр	Каждые 3 мес.	Каждые 3 мес.	Каждые 6 мес.	1 раз	1 раз
Опухолевые маркеры	Каждые 3 мес.	Каждые 3 мес.	Каждые 6 мес.	–	1 раз
КТ/УЗИ1	Каждые 6 мес.	Через 18 и 24 мес.	1 раз на 36 мес.	–	1 раз
Rg-ОГК	Каждые 6 мес.	Каждые 6 мес.		–	1 раз

¹ Брюшная полость, забрюшинные лимфатические узлы, забрюшинное пространство, малый таз, пахово-подвздошные области.

4.3. Наблюдение за пациентами группы благоприятного и промежуточного прогноза (за исключением пациентов группы плохого прогноза) с распространенными стадиями после химиотерапии

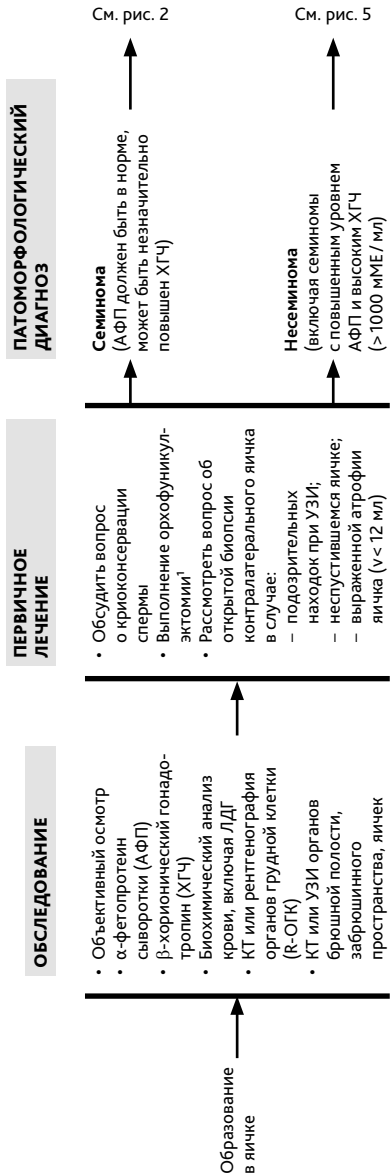
- Рекомендован следующий график наблюдения (табл. 7):
- Физикальный осмотр, опухолевые маркеры. В первый и во второй год — каждые 3 мес., затем — каждые 6 мес. в третий четвертый и в пятый год.
 - Рентгенография органов грудной клетки — через 6, 12, 24, 36 и 60 мес.
 - При наличии у больного метастазов в легких альтернативой рентгенографии должна являться КТ грудной клетки через 6, 12, 24, 36 и 60 мес.
 - КТ/МРТ (предпочтительно) или УЗИ брюшной полости и таза через 6, 12, 24, 36 и 60 мес.

Таблица 7. График наблюдения за пациентами с семиночными или несеминочными герминогенными опухолями группы благоприятного и промежуточного прогноза достигшими полного ответа. после химиотерапии

	Год с момента проведения лечения				
	1	2	3	4	5
Физикальный осмотр	Каждые 2–3 мес.	Каждые 3–4 мес.	Каждые 6 мес.	Каждые 6 мес.	Каждые 6 мес.
Опухолевые маркеры	Каждые 2–3 мес.	Каждые 3–4 мес.	Каждые 6 мес.	Каждые 6 мес.	Каждые 6 мес.
КТ брюшной полости и таза /УЗИ1	Каждые 6 мес.	1 раз в год	1 раз в год	–	1 раз в год.
Rg-ОГК	Каждые 6 мес.	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год
КТ грудной клетки (метастазы в легкие)	Каждые 6 мес.	1 раз в год	1 раз в год	–	1 раз в год

¹ Брюшная полость, забрюшинные лимфатические узлы, забрюшинное пространство, пахово-подвздошные области.

- При высоком риске рецидива (наличие резидуальной опухоли, неблагоприятный прогноз по IGCCCG, проведенная ХТ II и последующих линий) должно быть использовано более интенсивное наблюдение, график которого определяется в специализированных центрах.



¹ В случае тяжелого общего состояния больного, обусловленного распространенным метастатическим процессом, показано немед-
ленное начало системной химиотерапии. Диагноз в данной ситуации может основываться на типичной клинической картине и повышенных
уровнях АФП и (или) ХГЧ. Орхофуникулэктомия выполняется позже.

Рисунок 1. Обследование и первичное лечение при опухоли яичка

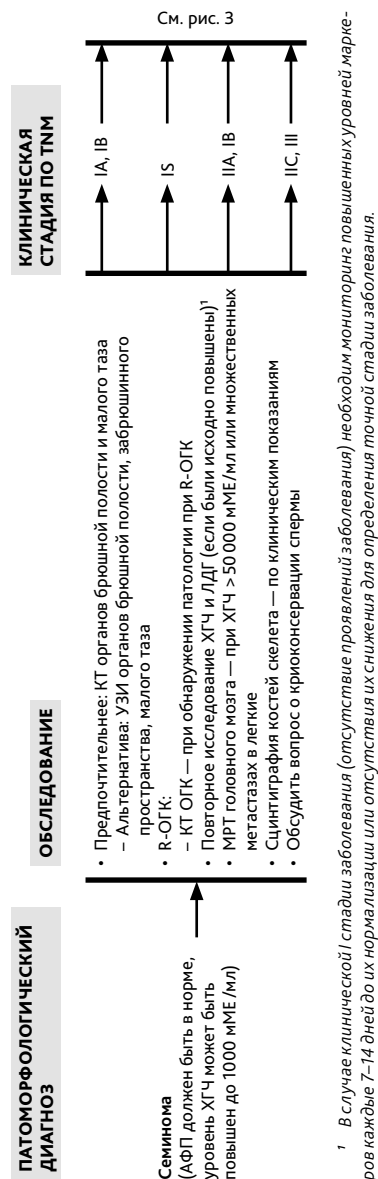


Рисунок 2. Обследование и первичное лечение при семиноме

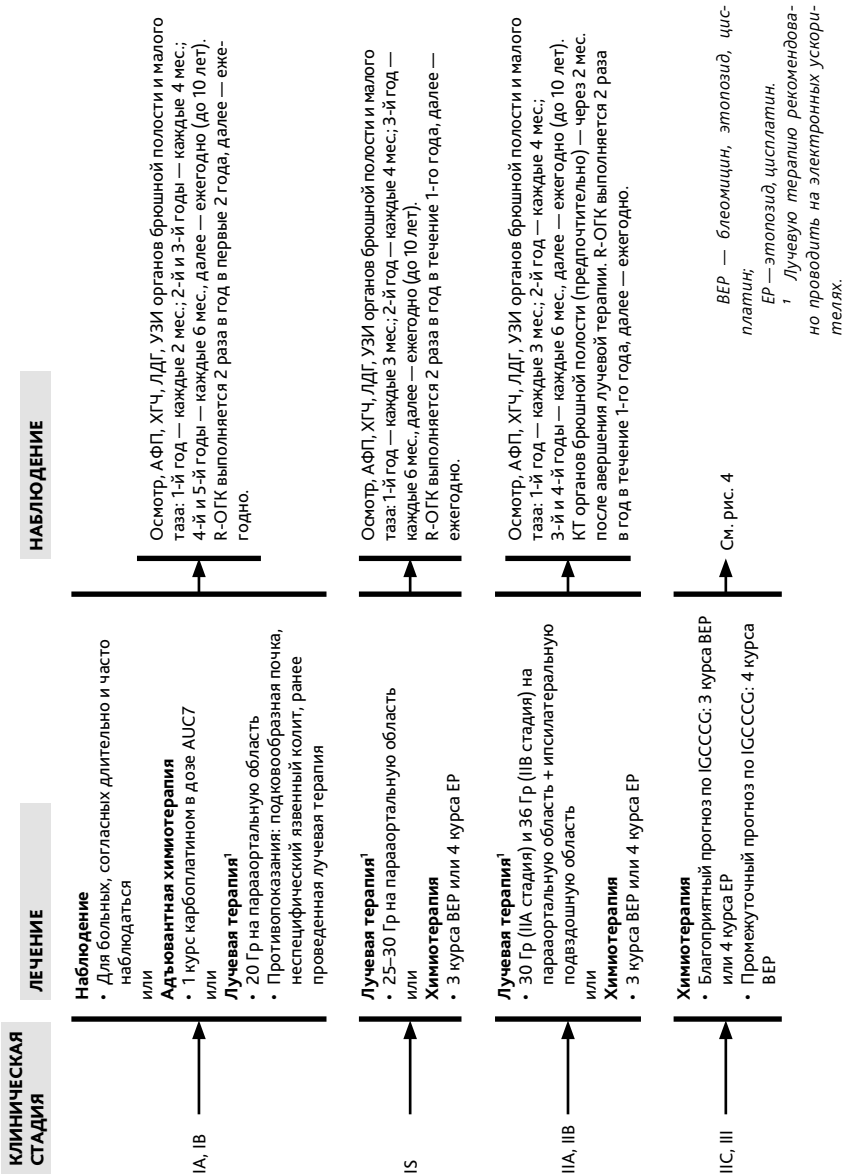
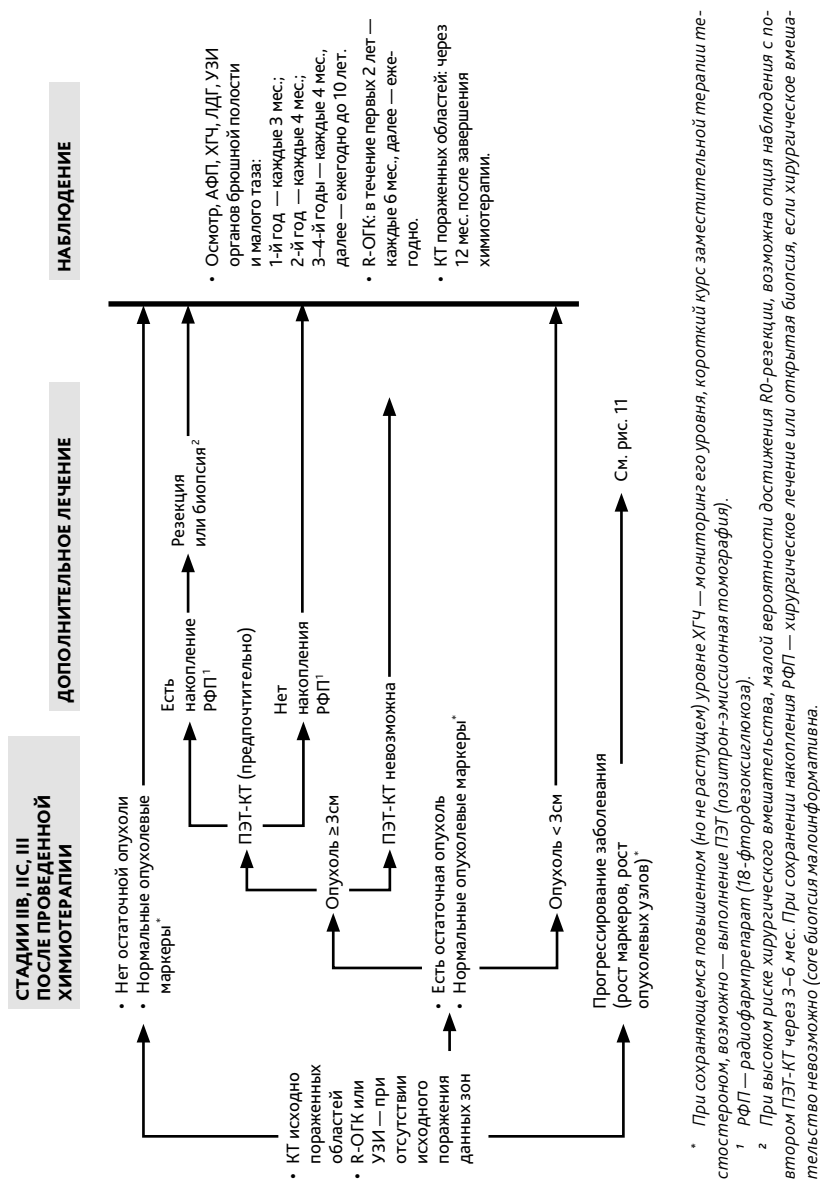


Рисунок 3. Лечение пациентов с семиномой



* При сохраняющемся повышенном (но не распушем) уровне ХГЧ — мониторинг его уровня, короткий курс заместительной терапии тестостероном, возможно — выполнение ПЭТ (позитрон-эмиссионная томография).

¹ РФП — радиофармпрепарат (18-фтордезоксиглюкоза).

² При высоком риске хирургического вмешательства, малой вероятности достижения R0-резекции, возможна опция наблюдения с повтором ПЭТ-КТ через 3–6 мес. При сохранении накопления РФП — хирургическое лечение или открытая биопсия, если хирургическое вмешательство невозможно (core биопсия малоинформативна).

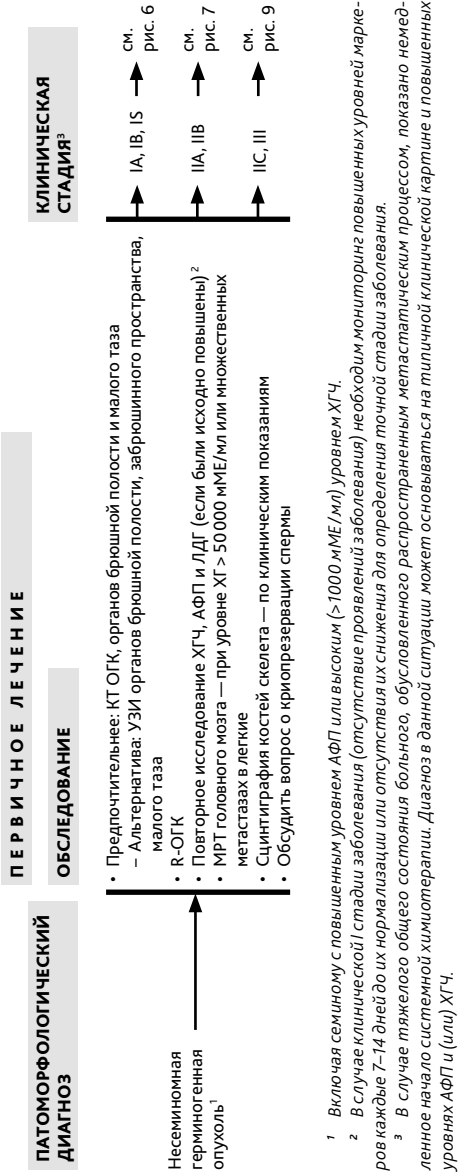


Рисунок 5. Несеминоные герминогенные опухоли

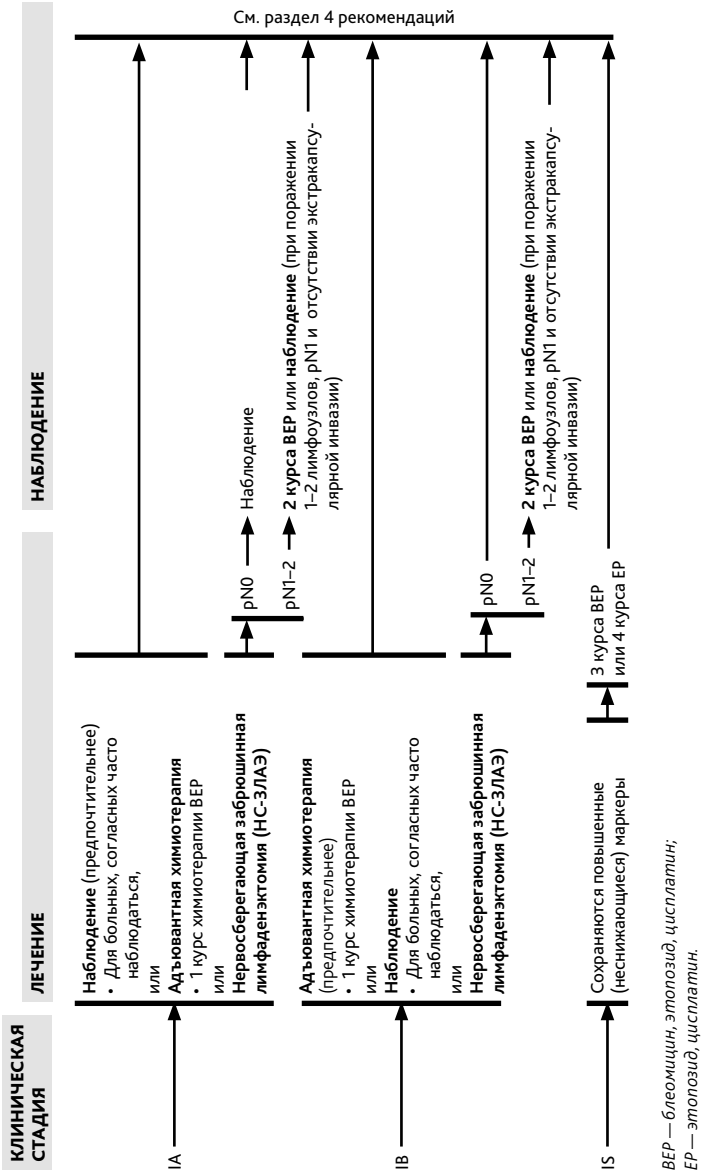
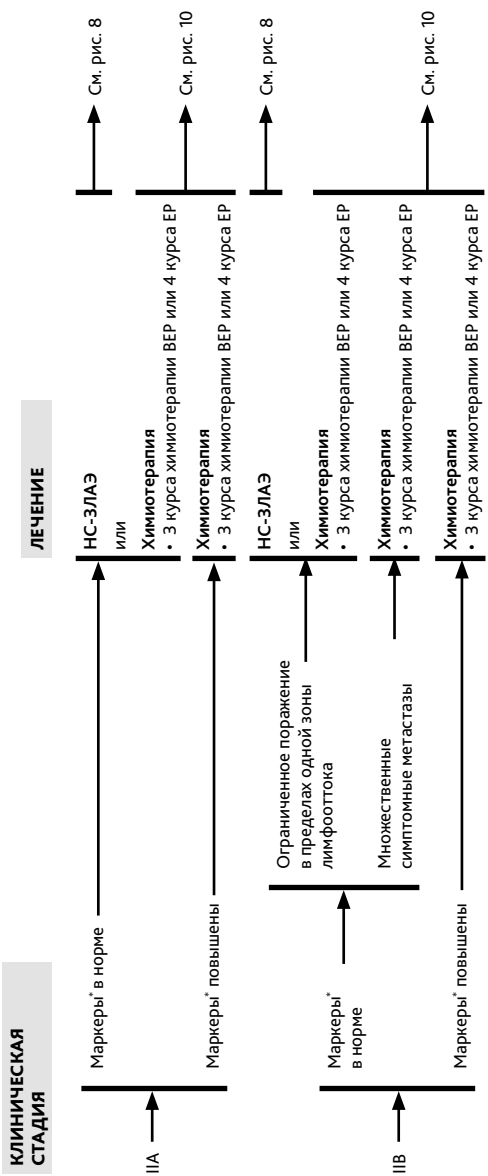


Рисунок 6. Лечение I стадии несеминомных герминогенных опухолей



* Маркеры – АФП и ХГЧ

ВЕР — блеомицин, эпозид, цисплатин;
ЕР — эпозид, цисплатин.

Рисунок 7. Лечение II A, B стадий несеминомных герминогенных опухолей

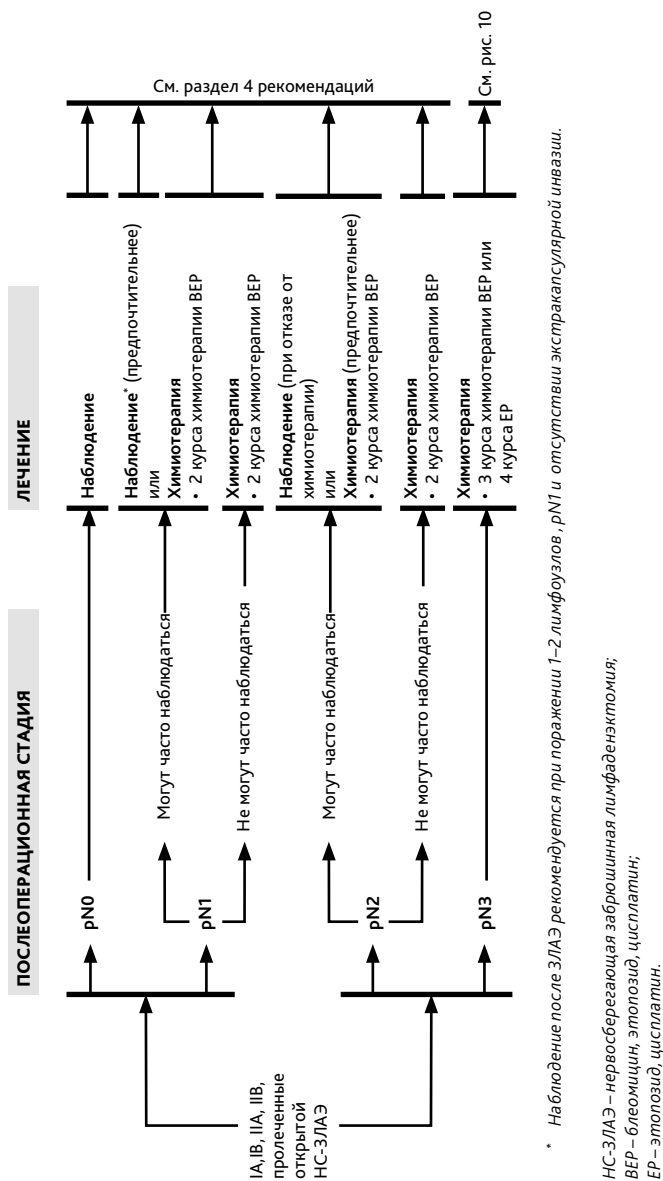


Рисунок 8. Лечение II A, B стадий после ЗЛАЭ при несеймических герминогенных опухолях

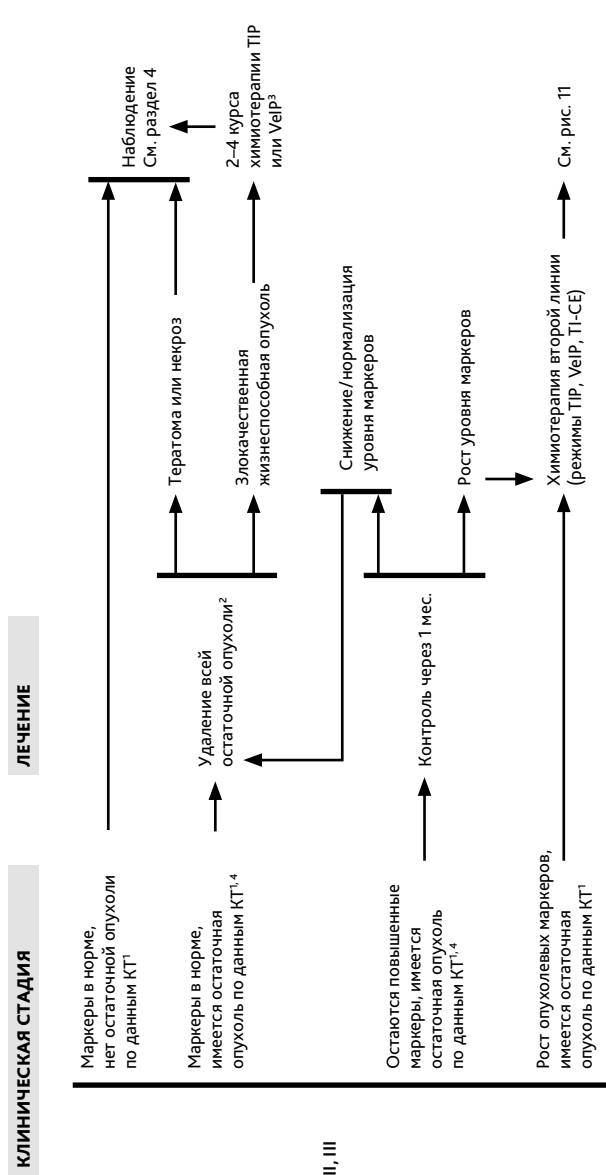


¹ Режим РЕI обладает большей миелотоксичностью, чем ВЕР. Однако, возможно лечение режимом РЕI при противопоказаниях к применению блеомицина.

² В случае поражения нескольких анатомических областей на первом этапе выполняется вмешательство на стороне максимального поражения. Оптимальный срок операции — 4–6 недель от последнего курса химиотерапии.

ВЕР – блеомицин, этопозид, цисплатин;
ЕР – этопозид, цисплатин;
РЕI – цисплатин, этопозид, ифосфамид;
ЛТ – лучевая терапия.

Рисунок 9. Лечение распространенных несеминозных герминогенных опухолей (стадии IS, II, III)



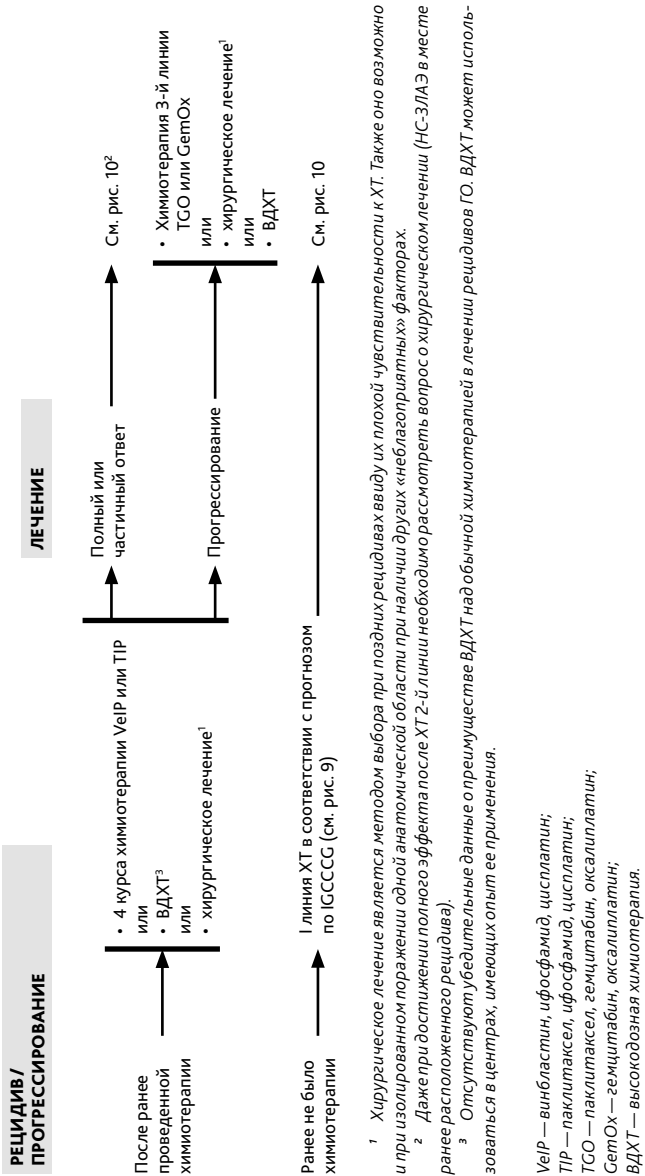
¹ Резекция подлежит остаточная опухоль ≥ 1 см.

² В случае поражения нескольких анатомических областей на первом этапе выполняется вмешательство на стороне максимального поражения. Оптимальный срок операции — 4–6 недель от последнего курса химиотерапии.

³ 2 курса VeIP или ТР в случае радикального удаления всей остаточной опухоли; 4 курса — в случае нерадикального удаления резидуальной опухоли.

⁴ Увеличение в размерах метастазов в процессе химиотерапии на фоне снижения маркеров является, как правило, проявлением синдрома «растущей зрелой тератомы» и не должно расцениваться как прогрессирование заболевания.

Рисунок 10. Лечение после химиотерапии несеминозных герминогенных опухолей



¹ Хирургическое лечение является методом выбора при поздних рецидивах ввиду их плохой чувствительности к ХТ. Также оно возможно и при изолированном поражении одной анатомической области при наличии других «неблагоприятных» факторов.

² Даже при достижении полного эффекта после ХТ 2-й линии необходимо рассмотреть вопрос о хирургическом лечении (НС-ЗЛАЭ в месте ранее расположенного рецидива).

³ Отсутствуют убедительные данные о преимуществе ВДХТ над обычной химиотерапией в лечении рецидивов ГО. ВДХТ может использоваться в центрах, имеющих опыт ее применения.

VeIP — винбластин, ифосфамид, цисплатин;
TTP — паклитаксел, ифосфамид, цисплатин;
TGO — паклитаксел, гемцитабин, оксалиплатин;
GemOx — гемцитабин, оксалиплатин;
ВДХТ — высокодозная химиотерапия.

Рисунок 11. Лечение рецидивов герминогенных опухолей

ДИАГНОСТИКА И ПЕРВИЧНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

ОБСЛЕДОВАНИЕ

- Объективный осмотр
- Биопсия опухоли (core-биопсия, торакоскопия, лапароскопия)
- α -фетопrotein сыворотки (АФП)
- β -хорионический гонадотропин (ХГЧ)
- Биохимический анализ крови, включая ЛДГ
- КТ органов грудной клетки
- КТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства
- УЗИ яичек

Внеорганный
опухоль
забрюшинного
пространства
или переднего
средостения

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЙ ДИАГНОЗ

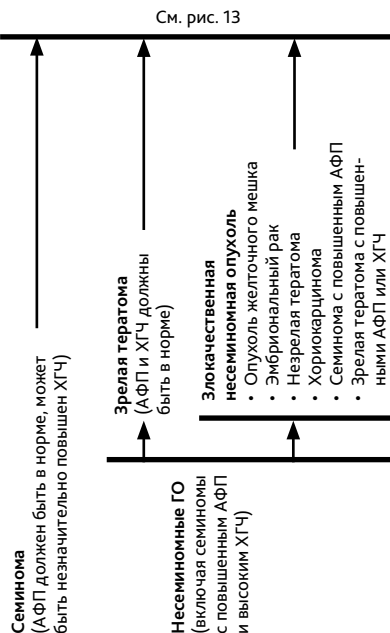
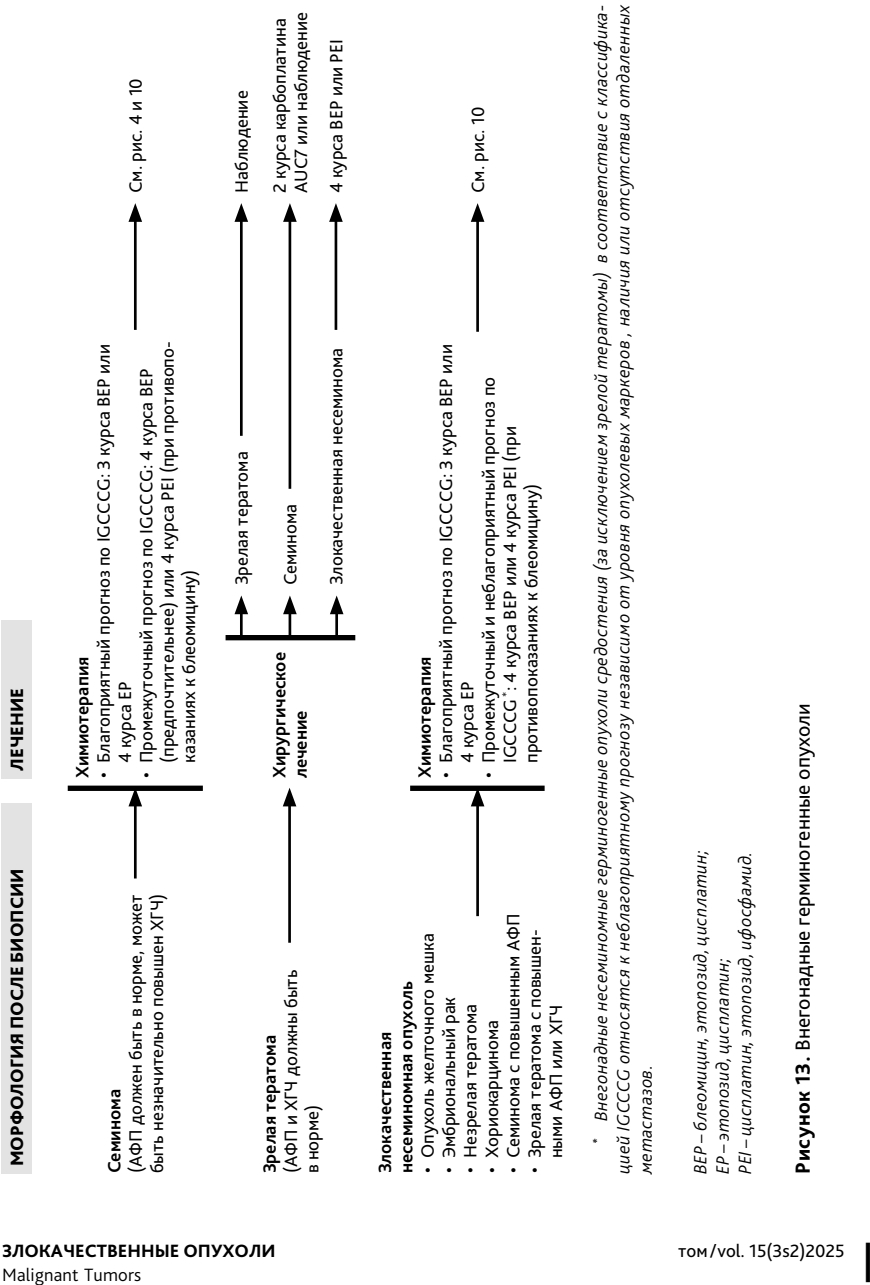


Рисунок 12. Внегонадные герминогенные опухоли



DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.2-12>

Цитирование: Строяковский Д.Л., Абдулоева Н.Х., Демидов Л.В. и соавт. Меланома кожи. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):322–354.

МЕЛАНОМА КОЖИ

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: Строяковский Д.Л., Абдулоева Н.Х., Демидов Л.В., Жукова Н.В., Новик А.В., Орлова К.В., Самойленко И.В., Харкевич Г.Ю., Утяшев И.А., Юрченков А.Н.

Ключевые слова: меланома кожи, мутация в гене BRAF, иммунотерапия, анти-PD1, анти-CTLA4

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

В настоящее время стадирование меланомы кожи (МК) проводится согласно TNM/AJCC (8-е издание Классификации злокачественных опухолей 2017 г.) (табл. 1). В соответствии с требованиями этой классификации для определения стадии должны использоваться следующие критерии:

- для первичной МК — толщина первичной опухоли, наличие или отсутствие ее изъязвления, митотический индекс (количество митозов на 1 мм² при толщине опухоли менее 1 мм);
- для метастазов в регионарных лимфоузлах — количество пораженных лимфоузлов, характер поражения (макро-/микро-), наличие или отсутствие изъязвления первичной опухоли;
- для отдаленных метастазов — их локализация и уровень ЛДГ.

Таблица 1. Классификация и определение стадии меланомы кожи TNM/AJCC (8-е издание Классификации злокачественных опухолей 2017 г.)

Первичная опухоль (T)		
Категория T	Толщина, мм	Изъязвление
TX	Оценить первичную опухоль невозможно (например, после удаления кюреткой или в случае регрессии меланомы)	
T0	Признаков первичной опухоли нет	
Tis (меланома <i>in situ</i>)	Не применимо	Не применимо
T1	≤ 1,0 мм	

Категория T	Толщина, мм	Толщина, мм
• T1a	< 0,8 мм	Без изъязвления
• T1b	< 0,8 мм	С изъязвлением
	0,8–1,0 мм	С изъязвлением или без изъязвления
T2	1,01–2,0	a: без изъязвления b: с изъязвлением
T3	2,01–4,0	a: без изъязвления b: с изъязвлением
T4	> 4,0	a: без изъязвления b: с изъязвлением
Регионарные лимфоузлы (N)		
Категория N	Количество пораженных лимфатических узлов	Наличие транзиторных, сателлитных или микро-сателлитных метастазов
NX	Регионарные лимфоузлы не могут быть оценены (например, БСЛУ не выполнялась или регионарные лимфоузлы ранее удалены по другой причине). Исключение: морфологическое стадирование не требуется для меланомы с категорией T1, следует использовать клинические данные	Отсутствуют
N0	Нет признаков поражения регионарных лимфоузлов	Отсутствуют
N1	Один пораженный регионарный лимфатический узел или наличие транзиторных, сателлитных или микросателлитных метастазов	
• N1a	Один пораженный клинически не определяемый регионарный лимфоузел (т. е. выявленный по данным БСЛУ)	Отсутствуют
• N1b	Один пораженный клинически определяемый регионарный лимфоузел	Отсутствуют
• N1c	Нет метастазов в регионарных лимфоузлах	Присутствуют
N2	Два или три пораженных регионарных лимфатических узла или один пораженный регионарный лимфатический узел в сочетании с наличием транзиторных, сателлитных или микросателлитных метастазов	
• N2a	Два или три пораженных клинически не определяемых регионарных лимфоузла (т. е. выявленных по данным БСЛУ)	
• N2b	Два или три пораженных определяемых клинически регионарных лимфоузла	Отсутствуют
• N2c	Один пораженный клинически не определяемый или определяемый регионарный лимфоузел	Присутствуют
N3	Четыре и более пораженных регионарных лимфатических узла или два и более пораженных регионарных лимфатических узла в сочетании с наличием транзиторных, сателлитных или микросателлитных метастазов	

		Наличие транзитных, сателлитных или микро-сателлитных метастазов	
Категория N	Количество пораженных лимфатических узлов		
• N3a	Четыре и более пораженных клинически не определяемых регионарных лимфатических узла	Отсутствуют	
• N3b	Четыре и более пораженных регионарных лимфатических узла, среди которых хотя бы один определяется клинически, или наличие конгломератов лимфатических узлов	Отсутствуют	
• N3c	Два или более клинически не определяемых или определяемых регионарных лимфоузлов или конгломераты регионарных лимфоузлов	Присутствуют	
Отдаленные метастазы (M)			
Категория M	Анатомическая локализация метастазов	Уровень ЛДГ	
M0	Нет признаков отдаленных метастазов	Не применимо	
M1	Есть отдаленные метастазы		
• M1a	Отдаленные метастазы в коже, мягких тканях (включая мышечную) и/или нерегионарных лимфоузлах	Не указан или не определен	
– M1a (0)		Не повышен	
– M1a (1)		Повышен	
• M1b	Отдаленные метастазы в легких в сочетании или без метастазов, соответствующих критериям M1a	Не указан или не определен	
– M1b (0)		Не повышен	
– M1b (1)		Повышен	
• M1c	Отдаленные метастазы во внутренних органах за исключением ЦНС в сочетании или без метастазов, соответствующих критериям M1a и M1b	Не указан или не определен	
– M1c (0)		Не повышен	
– M1c (1)		Повышен	
• M1d	Отдаленные метастазы в ЦНС в сочетании или без метастазов, соответствующих критериям M1a и M1b и M1c	Не повышен	
– M1d (0)		Не повышен	
– M1d (1)		Повышен	
Группировка по стадиям			
T	N	M	Стадия
Tis	N0	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	
T2a	N0	M0	IB
T2b	N0	M0	IIA
T3a	N0	M0	

T	N	M	Стадия
T3b	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	
T4b	N0	M0	IIC
T0	N1b, N1c	M0	IIIB
T0	N2b, N2c, N3b или N3c	M0	IIIC
T1a/b–T2a	N1a или N2a	M0	IIIA
T1a/b–T2a	N1b/c или N2b	M0	IIIB
T2b/T3a	N1a–N2b	M0	IIIB
T1a–T3a	N2c или N3a/b/c	M0	IIIC
T3b/T4a	Любая категория N ≥ N1	M0	IIID
T4b	N1a–N2c	M0	
T4b	N3a/b/c	M0	
Тлюбая, Tis	Любая категория N	M1	IV

2. ДИАГНОСТИКА

Рекомендуемые алгоритмы диагностики меланомы кожи (МК) представлены на рис. 1–3.

2.1. Диагноз МК основывается на данных осмотра, результатах инструментальных исследований и патоморфологическом заключении:

- физикальный осмотр, тщательное исследование кожных покровов и видимых слизистых оболочек, пальпация периферических лимфатических узлов;
- дерматоскопия с целью дифференциальной диагностики может быть использована специалистами, имеющими соответствующую квалификацию и опыт интерпретации полученных данных;
- R-графия органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях (флюорография недопустима!);
- УЗИ периферических лимфоузлов, органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза;
- определение уровня ЛДГ при метастатической меланоме;
- КТ органов грудной полости;
- КТ/МРТ органов брюшной полости с в/в контрастированием;
- КТ/МРТ органов малого таза с в/в контрастированием (при локализации первичной опухоли на коже нижней половины туловища или на нижних конечностях);

- КТ/МРТ головного мозга с в/в контрастированием (начиная с III стадии);
- радиоизотопное исследование костей скелета (при подозрении на метастатическое поражение костей);
- ПЭТ, ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ в режиме «все тело» для выявления отдаленных метастазов (начиная с III стадии).

2.2. Морфологическое подтверждение диагноза «меланома» является обязательным

2.2.1. Гистологическое исследование первичной опухоли

- Определение максимальной толщины опухоли в мм по Бреслоу;
- определение уровня инвазии по Кларку;
- указание о наличии или отсутствии изъязвления первичной опухоли;
- определение митотического индекса (количество митозов на 1 мм^2) при толщине опухоли до 1 мм включительно;
- наличие транзиторных или сателлитных метастазов;
- нейротропизм;
- оценка краев резекции на наличие опухолевых клеток.

2.2.2. Гистологическое исследование метастазов меланомы в регионарных лимфоузлах

- Количество удаленных лимфатических узлов;
- количество пораженных лимфатических узлов;
- характер поражения лимфатических узлов:
 - частичное поражение (количество лимфатических узлов);
 - полное поражение (количество лимфатических узлов);
 - прорастание капсулы (количество лимфатических узлов).

2.2.3. Гистологическое исследование регионарных лимфоузлов

В случае выполнения БСЛУ при отсутствии признаков их метастатического поражения окраска срезов гематоксилином и эозином должна быть дополнена ИГХ исследованием с применением следующих маркеров: Melan A, HMB45, Tyrosinase, SOX10.

2.2.4. Гистологическое исследование при прогрессировании заболевания

Согласно разным клиническим данным, гетерогенность между первичной опухолью и метастатическим очагом при прогрессировании заболевании, по молекулярно-генетическому статусу в гене BRAF составляет до 15%, в связи с чем, при возможности, в случае прогрессирования заболевания, рекомендовано выполнить повторное МГИ биоптата мтс очага.

3. ЛЕЧЕНИЕ

3.1. Лечение пациентов с локальными стадиями МК (I–II стадии)

Рекомендуемый алгоритм хирургического лечения пациентов с локальной меланомой кожи представлен на рис. 4.

Радикальное иссечение первичной опухоли в пределах здоровых тканей является обязательным этапом лечения локальной МК. Выбор хирургического отступа формируется на основании результатов морфологического исследования, а именно — толщины опухоли.

В настоящее время общепринятыми отступами для уже установленной стадии являются:

- 0,5 см — для меланомы *in situ*;
- 1,0 см — при толщине опухоли по Бреслоу ≤ 2 мм;
- 2,0 см — при толщине опухоли > 2 мм.

Модифицированные варианты резекции возможны для сохранения функции при МК пальцев или кожи ушной раковины.

Для определения толщины опухоли возможно на первом этапе использование эксцизионной биопсии пигментного образования с отступом не более 0,5 см. В случае подтверждения диагноза МК рубец после биопсии иссекается с большим отступом в сроки 4–8 нед. Если эксцизионная биопсия не проводится из-за очевидности диагноза, отступы от видимых краев опухоли никогда не следует расширять более чем на 2 см, так как без точных знаний микростадии это будет приводить к излишним манипуляциям, связанным с закрытием послеоперационной раны (например, различным видам сложной пластики).

Не рекомендуется рутинное выполнение профилактической лимфаденэктомии или предоперационной ЛТ регионарных лимфатических узлов и зоны первичной опухоли. Биопсия сторожевого лимфатического лимфоузла (БСЛУ) рекомендуется при толщине опухоли более $> 0,8$ мм и является необходимой процедурой, которая должна выполняться в специализированных учреждениях. При выявлении пораженного лимфоузла по результатам БСЛУ, выполнение регионарной лимфаденэктомии не рекомендовано. Особое внимание рекомендуется уделить морфологическому исследованию удаленного (ых) сторожевого (ых) лимфатического (их) узла (ов) при БСЛУ: настоятельно рекомендуется выполнить как можно больше срезов, а также, помимо окраски гематоксилином и эозином, использовать ИГХ окрашивание на специфические для МК маркеры (Melan A, тирозиназа, HMB45, SOX10). ИГХ окрашивание рекомендуется рутинно выполнять, в том числе, и при отсутствии признаков метастатического поражения по данным окрашивания гематоксилином и эозином. При отсутствии возможности БСЛУ следует максимально тщательно исследовать регионарные лимфоузлы, используя УЗИ для навигации на подозрительный лимфатический узел с последующей тонкоигльной пункцией и цитологическим исследованием.

Адъювантная терапия МКА-блокаторами PD1 для пациентов с IIB–IIC стадией: продемонстрирован эффект в отношении времени без прогрессирования, однако ее эффект в отношении общей выживаемости к настоящему моменту не представлен, в связи с чем пациентам с IIB–IIC стадией рекомендовано динамическое наблюдение.

3.2. Лечение пациентов с метастазами МК в регионарных лимфатических узлах (III стадия)

Рекомендуемые алгоритмы лечения представлены на рис. 5–6.

Меланома кожи III стадии представляет собой неоднородную группу и подразделяется на резектабельный и нерезектабельный местно-распространенный процесс (включая конгломераты лимфоузлов и/или транзиторные или сателлитные метастазы, т. е. клинические стадии IIIB или IIIC стадии), а также включает в себя когорту пациентов с выявленными пораженными лимфоузлами после проведения БСЛУ.

При клинически выявленных метастатических пораженных л/у рекомендовано:

- адекватное иссечение первичной опухоли (если не было выполнено ранее);
- проведение неоадъювантной/периперационной иммунотерапии при IIIB–IIIC стадии (см. пункт 3.3.);
- с последующей лимфодиссекцией, (объем лимфодиссекции может быть определен на основании клинко-рентгенологического ответа на терапию — выборочная лимфодиссекция или удалением исходно вовлеченных л/у у пациентов с частичным или полным клиническим ответом) с оценкой патоморфологического ответа на неоадъювантную/периперационную иммунотерапию и решением вопроса о варианте и необходимости проведения адъювантной терапии после операции.
- решение вопроса о проведении адъювантной иммунотерапии в зависимости от достигнутого морфологического ответа, которую рекомендуется начинать не позднее 3 мес. после оперативного лечения (табл. 3);
- При невозможности проведения неоадъювантной/периперационной терапии проведение регионарной лимфаденэктомии, с последующим решением вопроса о проведении адъювантной терапии.
- При проведении адъювантной терапии, при наличии мутации в гене BRAFV600E стоит отдавать предпочтение комбинированной таргетной терапии.

Адъювантную терапию рекомендуется начинать не позднее 9 нед. с момента хирургического лечения, после полного заживления послеоперационной раны.

Если после иссечения первичной опухоли в краях резекции обнаруживаются опухолевые клетки при инвазивной или десмопластической меланоме, а резекция не представляется возможной, рекомендуется проведение послеоперационной ЛТ на зону первичной опухоли (послеоперационный рубец). Проведение дистанционной ЛТ возможно различными режимами: 66–70 Гр за 33–35 фракций в течение 6–7 нед.; 57,5 Гр за 23 фракции в течение 5 нед.

С целью снижения частоты локальных рецидивов (без влияния на общую выживаемость) возможно проведение адъювантной ЛТ с воздействием на зону удаленных регионарных лимфоузлов при их массивном поражении, при наличии экстракапсулярной инвазии или при поражении:

- одного и более околоушного лимфатического узла;
- двух и более шейных или подмышечных лимфатических узлов (или при размерах лимфоузла более 3 см);
- трех и более пахово-бедренных лимфатических узлов (или при их размерах более 4 см).

Дистанционная ЛТ проводится в следующих режимах:

- РОД 2 Гр, СОД 50–66 Гр 5–6 нед.;
- РОД 2,4 Гр, СОД 48 Гр за 4 нед.;
- РОД 6 Гр, СОД 30 Гр (2 раза в нед.).

Использование новых методик дистанционной ЛТ, таких как радиотерапия с модуляцией интенсивности (IMRT) и ротационная терапия с модуляцией объема излучения (VMAT), позволяет снижать степень повреждения здоровых тканей.

Рекомендации по лечению больных нерезектабельной МК IIIC/D рассмотрены в разделе 3.4. Рекомендуемый алгоритм первичного обследования и лечения при меланоме представлен на рис. 1.

Таблица 3. Рекомендуемые режимы адъювантной терапии меланомы кожи в зависимости от стадии заболевания и мутационного статуса¹

Стадия	Наличие мутации в гене BRAF V600	Рекомендуемый объем лечения
IIIA	BRAF V600 mut	Ингибиторы BRAF/MEK: дабрафениб 150 мг внутрь × 2 раза в сут. + траметиниб 2 мг внутрь × 1 раз в сут. × 12 мес. (МКЗ 0-A) или анти-PD1 терапия: пембролизумаб 200 мг в/в 1 раз в 21 день 12 мес. (18 доз) (МКЗ 0-C1) или пембролизумаб 400 мг в/в 1 раз в 6 недель × 12 мес. (МКЗ 0-C1) или Динамическое наблюдение
IIIA	BRAF V600 wt	Анти-PD1 терапия: пембролизумаб 200 мг в/в 1 раз в 21 день 12 мес. (18 доз) или пембролизумаб 400 мг в/в 1 раз в 6 недель × 12 мес. (МКЗ 0-C1) или Динамическое наблюдение



Стадия	Наличие мутации в гене BRAF V600	Рекомендуемый объем лечения
IIIB–IIID	BRAF V600 mut	Ингибиторы BRAF/MEK: дабрафениб 150 мг внутрь × 2 раза в сут. + траметиниб 2 мг внутрь × 1 раз в сут. × 12 мес. (МКЗ 0-A) или анти-PD1 терапия: пембролизумаб 200 мг в/в 1 раз в 21 день 12 мес. (18 доз) (МКЗ 0-C1) или пембролизумаб 400 мг в/в 1 раз в 6 недель × 12 мес. (МКЗ 0-C1) или ниволумаб 3 мг/кг каждые 2 нед в/в капельно, или ниволумаб 240 мг каждые 2 нед в/в капельно, или ниволумаб 480 мг в/в каждые 4 нед. × 12 мес. (МКЗ 0-C1)
IIIB–IIID	BRAF V600 wt	Анти-PD1 терапия: пембролизумаб 200 мг в/в 1 раз в 21 день 12 мес. (МКЗ 0-C1) (18 доз) или пембролизумаб 400 мг в/в 1 раз в 6 недель × 12 мес. (МКЗ 0-C1) или ниволумаб 3 мг/кг каждые 2 нед. в/в капельно, или ниволумаб 240 мг каждые 2 нед. в/в капельно, или ниволумаб 480 мг в/в каждые 4 нед. × 12 мес. (МКЗ 0-C1)

¹ Пациентам всех групп следует предлагать участие в клинических исследованиях при наличии такой возможности.

3.3. Неоадъювантная и периоперационная терапия при IIIB–IIID стадиях

Рекомендуемый алгоритм лечения представлен на рис. 5.

По данным клинического исследования III фазы (NADINA), проведение 2х циклов комбинированной неоадъювантной иммунотерапии по схеме ниволумаб + ипилимумаб (МКЗ 0-B1) при клинически выявленных резектабельных мтс в регионарных л/у (IIIB–IIID стадия), значительно снижает риск прогрессирования заболевания. После проведения 2х курсов и/т пациентам проводится лимфодиссекция с оценкой морфологического ответа опухоли. При достижении большого морфологического ответа MPR, который складывается из полного морфологического регресса опухоли (pCR) и почти полного морфологического регресса опухоли (near pCR < 10% жизнеспособных опухолевых клеток) терапия завершается, и пациенты переходят в фазу динамического наблюдения. При отсутствии морфологического регресса опухоли или достижении частичного ответа (pPR > 10% жизнеспособных клеток) пациентам рекомендовано проведение адъювантной терапии — 11 курсов ниволумаба при отсутствии мутации в гене BRAF или проведение 46 недель терапии iBRAF + iMEK (дабрафениб + траметиниб) у пациентов с наличием мутации в гене BRAF.

При недоступности комбинированной терапии, возможно применение периоперационной терапии пембролизумабом. На основании данных клинического исследования II фазы SWOG S1801 (МКЗ 0-C1), применение периоперационного режима анти-PD1 терапии при клинически выявленных резектабельных мтс в регионарных л/у (IIIB–IIID стадия) с последующей регионарной лимфаденэктомией и проведением адъювантной иммунотерапии, показало преимущество в безрецидивной выживаемости по сравнению с адъювантным режимом иммунотерапевтического лечения (см. рис. 4).

Таблица 4. Неоадъювантная и периоперационная терапия

Стадия	Наличие мутации в гене BRAF V600	Рекомендуемый объем лечения	Оценка лечения
IIIB–IIID	BRAFV600 wt/BRAF V600 mut	Комбинированная терапия: ниволумаб 240 мг в/в капельно + ипилиумаб 80 мг в/в капельно 1 раз в 3 нед. (суммарно 2 введения)	После 2 курсов терапии проведение лимфаденэктомии ¹ с оценкой морфологического ответа.
		Анти-PD1-терапия: пембролизумаб 200 мг в/в 1 раз в 21 день 3 введения	После 3 введений проведение лимфаденэктомии, с последующим назначением пембролизумаба суммарно до 18 циклов. При отсутствии большого морфологического ответа (pPR и pNR), и при наличии мутации в гене BRAF целесообразно назначение адъювантной терапии iBRAF + iMEK (дабрафениб + траметиниб) в адъювантном режиме, суммарно до 12 мес.

¹ Объем лимфодиссекции может быть определен на основании клинко-рентгенологического ответа на неоадъювантную иммунотерапию — выборочная лимфодиссекция или удаление исходно вовлеченных лимфоузлов у пациентов с частичным или полным клиническим ответом либо полная лимфадэктомия при отсутствии ответа.

3.4. Лечение рецидивов заболевания

После оценки распространенности опухолевого процесса проводится соответствующее лечение (рис. 2).

3.5. Лечение меланомы кожи III (нерезектабельной) и IV стадий

Рекомендуемые алгоритмы лечения представлены на рис. 7, 8.
Приоритетным является участие пациентов в клинических исследованиях. При выборе тактики лечения метастатической МК рекомендуется молекулярно-генетическое исследование опухоли с целью выявления BRAF-мутации. При отсутствии BRAF-мутации

(в меланоме кожи и слизистых оболочек) возможно выполнить молекулярно-генетическое исследование мутаций в генах NRAS (экзон 3) и KIT (экзоны 8, 9, 11, 13, 14, 17, 18).

Для анализа предпочтительно использование метастатической опухоли.

У пациентов с мутацией в гене BRAF в 1-й линии терапии рекомендуется использовать либо комбинированное лечение МКА-ингибиторами PD1 и CTLA4 либо монотерапию МКА-ингибиторами PD1 либо комбинацию ингибиторов протеинкиназ (ИПК) BRAF и MEK. При недоступности комбинированного лечения ИПК BRAF и MEK или МКА-ингибиторами PD1 возможно проведение монотерапии ИПК BRAF (что является не оптимальным).

У пациентов с отсутствием мутации в гене BRAF при прогрессировании после адъювантной терапии одним из МКА-блокаторов PD1 предпочтение рекомендуется отдавать комбинации МКА-блокаторов PD1 и блокаторов CTLA4.

Лечение ИПК BRAF и MEK проводится до прогрессирования заболевания или развития выраженных некупируемых токсических явлений.

3.5.1. Иммунотерапия

Вне зависимости от наличия мутации BRAF V600 (и других мутаций) приоритетным лечением 1-й и последующих линий терапии в отсутствие висцерального криза является назначение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа:

- Комбинированная иммунотерапия «анти-CTLA4 (ипилиумаб) + анти-PD1 (ниволумаб)» (МКЗ I-A), или «**анти-CTLA4 (нурулимаб) + анти-PD1 (пролголимаб)¹**» (МКЗ II-A1) при метастатической МК улучшает показатели выживаемости без прогрессирования и частоты объективных ответов независимо от уровня экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках и наличия мутации в гене BRAF по сравнению с монотерапией анти-PD1 препаратами (табл. 5).
- Анти-PD1 терапия ниволумабом (МКЗ I-A1), пембролизумабом (МКЗ I-A1), пролголимабом (МКЗ I-B1), по данным рандомизированных исследований, у пациентов с III нерезектабельной и IV стадиями болезни увеличивает общую и безрецидивную выживаемости независимо от уровня экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках и наличия мутации в гене BRAF (табл. 4).
- Анти-CTLA4 терапия: при медленно прогрессирующей метастатической и/или местнораспространенной МК (III неоперабельная и IV стадии), ожидаемой продолжительности жизни не менее 12–24 нед. и отсутствии противопоказаний во 2-й и последующих линиях терапии возможно использование ипилиумаба (МКЗ I-A) независимо от мутации BRAF (в том числе, после прогрессирования на фоне блокаторов рецептора PD1) (табл. 4).

¹ Режим/препарат зарегистрирован в РФ, но не входит в Клинические рекомендации, одобренные научно-практическим советом Минздрава России.

Таблица 5. Рекомендуемые режимы иммунотерапии распространенной меланомы кожи

Схема лечения	Оценка эффекта
Комбинированная иммунотерапия (анти-PD1 + анти-CTLA-4)	
Ниволумаб 1 мг/кг в/в капельно + ипилиумаб 3 мг/кг в/в капельно 1 раз в 3 нед. (суммарно 4 введения) ИЛИ ниволумаб 3 мг/кг в/в капельно + ипилиумаб 1 мг/кг в/в капельно 1 раз в 3 нед. (суммарно 4 введения) ³ затем — ниволумаб 3 мг/кг каждые 2 нед. в/в капельно или ниволумаб 240 мг каждые 2 нед. в/в капельно или ниволумаб 480 мг в/в каждые 4 нед., 24 мес. ¹	На 12-й неделе, далее — каждые 8–12 нед.
Нурулимаб ⁴ 1 мг/кг в/в капельно + пролголимаб 3 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед. (суммарно 4 введения) затем пролголимаб 1 мг/кг в/в капельно 1 раз в 2 недели ¹	На 12-й неделе, далее — каждые 8–12 нед.
Пембролизумаб 200 мг в/в капельно + ипилиумаб 1 мг/кг в/в капельно 1 раз в 21 день (суммарно 4 введения) затем пембролизумаб 200 мг в/в 1 раз в 21 день длительно ^{1,2} или пембролизумаб 400 мг в/в 1 раз в 6 недель длительно ^{1,2}	На 12-й неделе, далее — каждые 8–12 нед.
Анти-PD1-терапия	
Ниволумаб 3 мг/кг каждые 2 нед. в/в капельно, или ниволумаб 240 мг каждые 2 нед. в/в капельно, или ниволумаб 480 мг в/в каждые 4 нед. длительно ¹	На 12-й неделе, далее — каждые 8–12 нед.
Пембролизумаб 200 мг в/в 1 раз в 21 день длительно ^{1,2} или пембролизумаб 400 мг в/в 1 раз в 6 недель длительно ^{1,2}	На 12-й неделе, далее — каждые 8–12 нед.
Пролголимаб 1 мг/кг в/в капельно 30–60 мин. каждые 14 дней длительно ¹ или Пролголимаб 250 в/в капельно 30–60 мин. каждые 3 нед. длительно ¹	На 12-й неделе, далее — каждые 8–12 нед.
Анти-CTLA-4-терапия	
Ипилиумаб 3 мг/кг в/в капельно 1 раз в 3 нед., 4 введения	На 12-й неделе, далее — каждые 8–12 нед.

¹ Терапию ниволумабом, пембролизумабом, пролголимабом прекращают при наступлении одного из следующих событий:

- доказанное прогрессирование заболевания (исключить явления псевдопрогрессии);
- развитие тяжёлых нежелательных явлений (в том числе иммуноопосредованных, т. е., связанных с применением препарата);
- достижение полной регрессии опухоли, подтверждённой двумя последовательными инструментальными исследованиями (МСКТ, МРТ или ПЭТ-КТ с ¹⁸F-ФДГ в режиме «все тело»), выполненными с интервалом не менее 3 мес. (в случае если общая длительность терапии составляет к моменту принятия такого решения не менее 12 мес.), но не более 2 лет;
- длительно существующая частичная регрессия, при которой терапию рекомендуется проводить в общей сложности в течение 2 лет.

² В исследованиях III фазы медиана длительности терапии пембролизумабом составила 24–28 нед. (от 0,1 до 111,1 нед.).

³ По данным исследования III фазы CheckMate511 режим комбинированной терапии с дозировками ипилиумаба 1 мг/кг и ниволумаба 3 мг/кг по сравнению с дозировками ипилиумаба 3 мг/кг и ниволумаба 1 мг/кг снижал частоту нежелательных явлений 3–5 степени с 48% до 34%, однако, также было отмечено снижение частоты объективных ответов с 50,6% до 45,6%.

⁴ Режим/препарат зарегистрирован в РФ, но не входит в Клинические рекомендации, одобренные научно-практическим советом Минздрава России.

3.5.2. Ингибиторы BRAF/MEK

При наличии в опухоли мутации в гене BRAF V600 в 1-й или последующих линиях лечения рекомендуется назначение комбинации ингибитора BRAF (вемурафениба или дабрафениба или энкорафениба) с ингибитором MEK (кобиметинибом или траметинибом или биниметинибом) (МКЗ I-A). Одновременное назначение ингибитора BRAF и ингибитора MEK обладает большей эффективностью по сравнению с монорежимами этих препаратов, однако при невозможности комбинированной терапии «ингибитор BRAF + ингибитор MEK» допустимо проведение монотерапии ингибитором BRAF. Траметиниб, относящийся к группе ингибиторов MEK, обладает большей эффективностью по сравнению со стандартной ХТ при мутации гена BRAF, однако его использование в монорежиме не рекомендуется в связи с меньшей эффективностью по сравнению с ингибиторами BRAF. Не рекомендуется также добавлять ингибиторы MEK при прогрессировании на фоне BRAF ингибиторов. Рекомендуемые режимы применения ингибиторов BRAF и MEK представлены в табл. 6.

Таблица 6. Рекомендуемые режимы применения ингибиторов BRAF и MEK при распространенной меланоме кожи

Схема лечения	Оценка эффекта
Монотерапия	
Вемурафениб 960 мг внутрь × 2 раза в сут. ежедневно, длительно ¹	На 8–10-й неделе, далее — каждые 8–12 нед.
Дабрафениб 150 мг внутрь × 2 раза в сут. ежедневно, длительно ¹	
Комбинированная терапия	
Вемурафениб 960 мг внутрь × 2 раза в сут. ежедневно + кобиметиниб 60 мг внутрь в 1–21-й дни, перерыв 7 дней, длительно ¹	На 8–10-й неделе, далее — каждые 8–12 нед.
Дабрафениб 150 мг внутрь × 2 раза в сут. ежедневно + траметиниб 2 мг внутрь × 1 раз в сут. ежедневно, длительно ¹	
Энкорафениб 450 мг внутрь × 1 раз в сут. ежедневно + биниметиниб 45 мг × 2 раза в сут. ежедневно длительно	

¹ Лечение проводится до прогрессирования заболевания или развития неприемлемых токсических явлений.

Учитывая особый профиль дерматологических нежелательных явлений, в частности риск развития плоскоклеточного рака и других опухолей кожи (включая новую МК), в процессе лечения необходимо регулярно проводить осмотр кожных покровов. При подозрении на развитие плоскоклеточного рака или кератоакантомы необходимо их хирургическое удаление с последующим гистологическим исследованием, при этом терапия ингибиторами BRAF может быть продолжена без перерыва в лечении и/или редукции дозы. Следует отметить, что комбинированные режимы обладают меньшей кожной токсичностью и способностью индуцировать развитие плоскоклеточного рака.

3.5.3. Комбинированная иммунотаргетная терапия ингибиторами BRAF/МЕК + анти-PD1/PDL1-ингибиторами

Пациентам с мутацией в гене BRAF (с эквивалентом III неоперабельной — IV стадией) при отсутствии противопоказаний возможно проведение комбинированной иммунотаргетной терапии в одном из следующих сочетаний:

1. Комбинация ИПК — iBRAF (вемурафениб) + IMEK (кобиметиниб) + МКА-блокаторы анти-PDL1 (атезолизумаб) (МКЗI-D);
2. Комбинация ИПК — iBRAF (дабрафениб) + IMEK (траметиниб) + МКА-блокаторы анти-PD-1 (пембролизумаб) (МКЗ I-D);
3. Комбинация ИПК — iBRAF (энкорафениб) + IMEK (биниметиниб) + МКА-блокаторы анти-PD-1 (Ниволумаб) (МКЗII-B);

Режимы применения приведены в табл. 7, 8, 9.

Комментарий: комбинация атезолизумаба, вемурафениба и кобиметиниба изучалась у больных с BRAF-мутированной меланомой в 1-й линии терапии и оказалась лучше, чем комбинированная таргетная терапия вемурафенибом и кобиметинибом в отношении времени без прогрессирования с пограничной значимостью различий. Аналогичное по дизайну и популяции пациентов исследование с дабрафенибом, траметинибом и пембролизумабом также показало увеличение времени без прогрессирования, однако различия не достигли статистической значимости. К настоящему времени данные об общей выживаемости не получены. Мы полагаем, что тройная комбинация может быть предпочтительнее, чем терапия вемурафенибом и кобиметинибом или дабрафенибом с траметинибом у определенной части пациентов с мутацией в гене BRAF, тем не менее, к настоящему времени нет достаточных научных данных для определения категории пациентов, у которых эффект будет максимальным. Врачу-онкологу при назначении этих режимов лечения следует взвесить все риски и ожидаемую пользу.

Таблица 7. Режимы применения МКА-блокатора PDL1 атезолизумаба и ИПК вемурафениба и кобиметиниба

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни введения	Длительность цикла, дни, режим
Атезолизумаб + вемурафениб + кобиметиниб	Вемурафениб	960 мг 2 раза в день	Внутрь	Ежедневно, дни 1–21	День 1–21 (вводный период комбинированной таргетной терапии)
	Кобиметиниб	60 мг 1 раз в день	Внутрь	Ежедневно, дни 1–21	День 1–21 (вводный период комбинированной таргетной терапии)
	Вемурафениб	720 мг 2 раза в день	Внутрь	Ежедневно, дни 22–28	День 22–28 (вводный период комбинированной таргетной терапии))
	Атезолизумаб	840 мг	В/в кап.	День 1 (29), 15 (44)	Начиная с 29-го дня цикла каждый 1 и 15 день
	ИЛИ Атезолизумаб	1200 мг	В/в кап.	День 1 (29), 22	Начиная с 29-го дня цикла каждые 3 недели
	ИЛИ (!) Атезолизумаб	1680 мг	В/в кап	День 1 (29)	Начиная с 29-го дня цикла каждые 4 недели
	Вемурафениб	720 мг 2 раза в день	Внутрь	Ежедневно, дни 1–28	День 1–28 (период лечения тройной комбинацией)
	Кобиметиниб	60 мг 1 р/сут.	Внутрь	Ежедневно, дни 1–21	День 1–21 (период лечения тройной комбинацией)

Вемурафениб 960 мг (четыре таблетки по 240 мг) перорально два раза в сутки вместе с кобиметинибом 60 мг (три таблетки по 20 мг) перорально 1 раз в сутки с 1 по 21 день с последующим приемом вемурафениба 720 мг (три таблетки по 240 мг) перорально два раза в сутки с 22 по 28 дни. Период тройной комбинации (с 29 дня и далее): атезолизумаб 840 мг внутривенно в день 1 и 15, кобиметиниб 60 мг (три таблетки по 20 мг)

перорально 1 раз в сутки в дни с 1 по 21, вемурафениб 720 мг (три таблетки по 240 мг) перорально 2 раза в день с 1 по 28 день 28-дневного цикла. Лечение проводят до прогрессирования или неприемлемой токсичности. При необходимости вводный период (лечение только комбинацией вемурафениба и кобиметиниба) может быть продлен до 56 дней, а режим введения атезолизумаба изменен на атезолизумаб 1200 мг внутривенно в день 1, каждые 21 день или на атезолизумаб 1680 мг внутривенно в день 1, каждые 28 дней.

Таблица 8. Режимы применения МКА-блокатора PD-1 пембролизумаба и ИПК дабрафениба и траметиниба

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни введения	Длительность цикла, дни, режим
Пембролизумаб + дабрафениб + траметиниб	Дабрафениб	150 мг 2 раза в день	Внутрь	Ежедневно	Длительно
	Траметиниб	2 мг 1 раз в день	Внутрь	Ежедневно	Длительно
	Пембролизумаб	200 мг	в/в	День 1	Каждые 21 день
	Пембролизумаб	400 мг	в/в	День 1	Каждые 42 дня

Таблица 9. Режимы применения МКА-блокатора PD-1 ниволумаба и ИПК энкорафениба и биниметиниба

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни введения	Длительность цикла, дни, режим
Энкорафениб + биниметиниб + ниволумаб	Энкорафениб	450 мг	Внутрь	Ежедневно	Длительно
	Биниметиниб	45 мг 2 раз/сут.	Внутрь	Ежедневно	Длительно
	Ниволумаб	480 мг	в/в	День 1	Каждые 28 дней

3.5.4. Лечение пациентов после полного удаления всех метастатических очагов (эквивалент стадии IV, без признаков заболевания)

Рекомендуемый алгоритм лечения представлен на рис. 6.

Для пациентов, радикально оперированных по поводу отдаленных метастазов меланомы кожи (удаление всех метастатических узлов, без признаков заболевания), рекомендовано проводить «адъювантное» лечение с применением МКА анти-PD-1 (ниволумаб) или комбинированную иммунотерапию препаратами «анти-CTLA4 (ипилимумаб) + анти-PD-1 (ниволумаб)» (таблица 10). Так же, таким пациентам возможно применение периоперационной иммунотерапии препаратом пембролизумаб.

При наличии противопоказаний альтернативой может быть динамическое наблюдение или участие в клинических исследованиях (при возможности).

Таблица 10. Режимы применения иммунотерапии после полного удаления всех метастатических очагов (эквивалент стадии IV, без признаков заболевания)

Стадия	Наличие мутации в гене BRAF V600	Рекомендуемый объем лечения
IV (после удаления всех метастатических очагов)	BRAF V600 mut BRAF V600 WT	<p>Комбинированная иммунотерапия (анти-PD1 + анти-CTLA4):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ниволумаб 1 мг/кг в/в капельно + ипилимумаб 3 мг/кг в/в капельно 1 раз в 3 нед. (суммарно 4 введения), затем — ниволумаб 3 мг/кг каждые 2 нед. в/в капельно или ниволумаб 240 мг каждые 2 нед. в/в капельно или ниволумаб 480 мг в/в каждые 4 нед., 12 мес. (МКЗ 0-A) <p>Анти-PD-1 монотерапия:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ниволумаб 3 мг/кг каждые 2 нед. в/в капельно или • ниволумаб 240 мг каждые 2 нед. в/в капельно или • ниволумаб 480 мг в/в каждые 4 нед. x 12 мес. (МКЗ 0-C)

3.5.5. Ингибиторы c-KIT

При мутации в гене KIT по решению врачебной комиссии возможно назначение иматиниба 800 мг/сут. (по 400 мг 2 раза в день). Лечение проводят до прогрессирования заболевания или признаков непереносимости терапии.

3.5.6. Химиотерапия

При недоступности ингибиторов¹ BRAF, MEK (в виде комбинированных режимов и монотерапии) и ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (длительность ожидания начала терапии более 28 дней), а также в случае доказанного прогрессирования на фоне их применения или при наличии противопоказаний к их использованию для лечения диссеминированной МК могут быть использованы стандартные режимы ХТ.

Использование режимов полихимиотерапии может увеличить частоту объективных ответов, но не приводит к увеличению безрецидивной и общей выживаемости. Возможные варианты х/т лечения представлены в табл. 11.

Таблица 11. Рекомендуемые режимы химиотерапии диссеминированной меланомы кожи

Дакарбазин 1000 мг/м² в/в в 1-й день, каждые 3–4 нед.

Дакарбазин 250 мг/м² в/в в 1–5-й дни, каждые 3–4 нед.

Темозоломид 200 мг/м² внутрь или в/в в 1–5-й дни, каждые 4 нед.

¹ При первой возможности вне зависимости от эффекта ХТ пациента следует перевести на терапию ингибиторами BRAF и MEK, монотерапию ингибиторами BRAF или терапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (если не получал их ранее), поскольку все вышеперечисленные препараты обладают большей непосредственной эффективностью и обеспечивают более высокие показатели общей выживаемости в сравнении с ХТ.

Ломустин 100–130 мг/м² внутрь в 1-й день, каждые 6 нед.

Паклитаксел 175–225 мг/м² в/в в 1-й день + карбоплатин AUC5–6 в/в в 1-й день, каждые 3 нед.

Темозоломид 150 мг/м² внутрь или в/в в 1–5-й дни + цисплатин 20 мг/м² в/в в 1–5-й дни, каждые 4 нед.

Дакарбазин 800 мг/м² в/в в 1-й день + винбластин 2 мг/м² в/в в 1–4-й дни + цисплатин 20 мг/м² в/в в 1–4-й дни, каждые 3–4 нед.

3.5.7. Тактика лечения при прогрессировании заболевания

При получении иммунотерапии в 1-й линии в случае мутации в гене BRAF во 2-й линии предпочтение отдается назначению комбинации «ингибитор BRAF + ингибитор MEK».

При получении таргетной терапии ингибитором BRAF или комбинацией ингибитора BRAF и ингибитора MEK в первой линии при прогрессировании предпочтение отдается назначению комбинированной иммунотерапии анти-CTLA4 (ипилимумаб) + анти-PD1 (ниволумаб).

При прогрессировании после 1-й линии терапии одним из МКА-блокаторов PD1 у больных без мутации в гене BRAF предпочтение рекомендуется отдавать комбинации МКА анти-CTLA4 (ипилимумаб) + анти-PD1 (ниволумаб).

В случае прогрессирования или непереносимости МКА-блокаторов PD1 или комбинации МКА-блокаторов PD1 и CTLA4, назначенных во 2-й линии, возможно повторное назначение комбинированной таргетной терапии ингибитором BRAF и ингибитором MEK пациентам, которые ранее длительно (более 6 мес.) получали с эффектом терапию этими препаратами.

У пациентов с BRAF мутированной меланомой (III неоперабельной — IV стадии) в 3-й линии терапии после проведения иммунотерапии и терапии ИПК (iBRAF ± MEK), а также у пациентов без мутации в гене BRAF (III неоперабельной — IV стадии) во 2-й линии после применения иммунотерапии (МКА-блокаторов PD-1 ± анти-CTLA4), учитывая малую эффективность ХТ, возможно рассмотреть вопрос о применении терапии по схеме ленватиниб + пембролизумаб (МКЗ III-B) (табл. 12) или химиотерапии (табл. 11).

Ленватиниб в монотерапии и в рекомендуемой комбинации не зарегистрирован по данному показанию. В настоящий момент у нас нет достаточных научных данных для определения профиля пациентов, которым этот вариант терапии принесет клиническую пользу. Данные результаты требуют дальнейшего изучения и наблюдения. Однако, учитывая исчерпанность методов лекарственной терапии у данной подгруппы пациентов и результаты нерандомизированного исследования II фазы, в котором комбинация ленватиниб + пембролизумаб позволила достигнуть контроль над заболеванием у 66% пациентов, а частота объективных ответов достигла 21,4%, возможно рассмотреть назначение этой терапии, взвесив все риски и ожидаемую пользу от данного лечения.

Таблица 12. Комбинация ленватиниба и пембролизумаба

Схема лечения	Оценка эффекта
Ленватиниб 20 мг внутрь х 1 раз в сут. ежедневно длительно + пембролизумаб 200 мг в/в 1 раз в 21 день длительно	На 12-й неделе, далее — каждые 8–12 нед.

3.5.8. Лучевая терапия

При невозможности выполнения хирургического лечения или наличии противопоказаний к его выполнению возможно проведение лучевой терапии на зону первичной опухоли и/или метастатически пораженные лимфатические узлы. Возможно использование различных вариантов проведения лучевой терапии в зависимости от клинической ситуации: 66–70 Гр за 33–35 фракций, 50–57,5 Гр за 20–23 фракции, 35 Гр за 5 фракций (2–3 раза в неделю), 32 Гр за 4 фракции (1 раз в неделю), 30 Гр за 10 фракций.

3.6. Лечение больных с метастазами меланомы в головном мозге

Рекомендуемый алгоритм лечения представлен на рис. 9.

Алгоритм тактики лечения больных с метастазами МК в головном мозге должен опираться на следующие критерии:

- экстракраниальное распространение заболевания и возможность его контроля;
- размер метастазов в головном мозге (больше или меньше 3 см);
- количество метастазов в головном мозге (солитарный метастаз, олигометастатическое поражение, множественные метастазы);
- общее состояние по шкале Карновского (более 70 %, менее 70 %);
- расположение метастазов в функционально значимых зонах мозга;
- наличие или отсутствие неврологических симптомов.

Открытая хирургическая операция имеет преимущества перед стереотаксической ЛТ у пациентов с очагами > 3 см, расположенными в функционально не значимых отделах мозга, при ожидаемой продолжительности жизни (без учета влияния метастатического поражения головного мозга) > 3 мес. После хирургического лечения дополнительно возможно проведение сеанса стереотаксической ЛТ на операционную полость для улучшения локального контроля. При поражении функционально значимых отделов головного мозга предпочтение может быть отдано стереотаксической ЛТ. При олигометастатическом поражении головного мозга (3–10 очагов размерами до 3 см каждый) стереотаксическая ЛТ может иметь преимущества в сравнении с лекарственным лечением или с облучением всего головного мозга. Сообщения о роли ЛТ при множественном поражении головного мозга или его оболочек противоречивы. Эта процедура может быть предложена для облегчения неврологических симптомов при множественных метастазах в головном мозге. Для лекарственного лечения пациентов с метастатическим поражением голов-

ного мозга могут использоваться те же режимы и комбинации, которые применяются для лечения больных с экстракраниальными метастазами.

При метастазах в головном мозге ХТ менее эффективна, чем ингибиторы BRAF ± ингибиторы MEK, а также ингибиторы контрольных точек иммунного ответа. Комбинированная иммунотерапия [анти-CTLA4 (ипилиумаб) + анти-PD1 (ниволумаб)] при лечении пациентов с метастазами меланомы в головном мозге улучшает показатели выживаемости без прогрессирования и частоты объективных ответов по сравнению с монотерапией анти-PD1 или монотерапией анти-CTLA4.

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

У пациентов с наличием бессимптомного поражения головного мозга, вне зависимости от наличия мутации в гене BRAF, предпочтительнее назначение комбинированной иммунотерапии (анти-PD1 + анти-CTLA4) (МКЗ I-A) (табл. 4) или при отсутствии возможностей применения анти-CTLA4-комбинация анти-PD-1 монотерапии (пембролизумаб 200 мг) + бевацизумаб 7,5 мг/кг раз в 3 недели (4 курса), табл. 12 (МКЗ I-B1). При наличии противопоказаний к использованию бевацизумаба — монотерапия анти-PD1 (табл. 4).

Таблица 13. Комбинация пембролизумаба и бевацизумаба при бессимптомном поражении головного мозга

Схема лечения	Оценка эффекта
Пембролизумаб 200 мг в/в х 1 раз в 21 день длительно + бевацизумаб 7,5 мг/кг в/в х 1 раз в 21 день — 4 введения	На 12-й неделе, далее — каждые 8–12 нед.

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

При возникновении единичных метастатических поражений головного мозга на фоне таргетной терапии «ингибиторы BRAF ± ингибиторы MEK» таргетная терапия может быть продолжена после локального лечения метастазов в головном мозге и при отсутствии прогрессирования в других органах.

3.7. Лечение отдельных категорий больных метастатической и нерезектабельной меланомой кожи

3.7.1. Хирургическое удаление или стереотаксическая ЛТ метастазов могут быть проведены в отдельных случаях у больных в удовлетворительном общем состоянии с изолированным опухолевым поражением. При достижении эффекта системной терапии может рассматриваться выполнение полных циторедуктивных хирургических вмешательств. Проведение неполной циторедукции не рекомендовано.

3.7.2. Паллиативная ЛТ может быть назначена при множественном поражении головного мозга или при симптомном поражении костей, мягких тканей и лимфоузлов.

3.7.3. Для пациентов с особым типом изолированного метастазирования в виде поражения кожи и/или мягких тканей конечности может быть рекомендован метод изолированной перфузии конечности мелфаланом, который выполняется в специализированных центрах (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России).

4. НАБЛЮДЕНИЕ

Рекомендуемый алгоритм наблюдения за пациентами с МК без признаков заболевания представлен на рис. 10

В настоящее время нет единого мнения относительно оптимального графика наблюдения за больными МК.

В целях снижения риска возникновения первичной меланомы, а также с целью профилактики возникновения новых меланом или иных злокачественных новообразований кожи рекомендуется избегать солнечных ожогов или действия искусственного ультрафиолета.

Всем пациентам с ранее установленным диагнозом «меланома кожи» рекомендуется проводить регулярное самообследование кожных покровов и периферических лимфатических узлов и своевременно обращаться к врачу при выявлении каких-либо отклонений.

График и объем обследования зависит от стадии заболевания и степени риска рецидива:

- стадия 0–IA: физикальные осмотры с тщательной оценкой состояния кожных покровов и периферических лимфатических узлов каждые 6 мес. в течение 3 лет, затем — ежегодно в течение 10 лет. Проведение инструментального обследования рекомендуется только по показаниям в соответствии с рекомендациями, представленными в подразделе «Диагностика»;
- стадии IB–IIB: физикальные осмотры с тщательной оценкой состояния кожных покровов и периферических лимфатических узлов каждые 6 мес. в течение 5 лет, затем — ежегодно в течение 10 лет, УЗИ регионарных лимфатических узлов в течение 3 лет. Проведение инструментального обследования рекомендуется только по показаниям — в соответствии с рекомендациями, представленными в подразделе «Диагностика»;
- стадии IIC–III и IV (после удаления солитарных метастазов): обследование при отсутствии признаков заболевания — не реже 1 раза в 3 мес. в течение 2 лет, затем — каждые 6 мес. в течение 3 лет, затем — ежегодно; обследование включает в себя физикальный осмотр с тщательной оценкой состояния кожных покровов и периферических лимфатических узлов;
- R-графию органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, периферических и отдаленных лимфоузлов; по показаниям — КТ органов грудной клетки,

- КТ/МРТ органов брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием, ПЭТ-КТ с ¹⁸F-ФДГ в режиме «все тело» для выявления отдаленных метастазов и оценки ответа на лечение (подтверждения полного ответа);
- КТ или МРТ головного мозга с в/в контрастированием у пациентов с впервые выявленными отдаленными метастазами для исключения метастатического поражения головного мозга; скрининг метастазов в головном мозге у пациентов с отдалёнными экстракраниальными метастазами без неврологических симптомов следует проводить каждые 6–12 мес.

В табл. 14 представлен рекомендуемый в рамках диспансерного наблюдения график обследований пациента с ранее установленным диагнозом, составленный на основании рекомендаций, данных в разделе «Диагностика» и на рисках возникновения прогрессирования болезни.

Таблица 14. Рекомендуемый график обследований пациентов с меланомой кожи

Стадия заболевания (или эквивалент)	Физикальный осмотр			УЗИ лимфатических узлов			Лучевая диагностика в полном объеме		
	Годы наблюдения			Годы наблюдения			Годы наблюдения		
	1–3	4–5	6–10	1–3	4–5	6–10	1–3	4–5	6–10
0–IA	Каж- дые 6 мес.	Каж- дые 12 мес.	Каж- дые 12 мес.	По показа- ниям	По показа- ниям	По показа- ниям	По показа- ниям	По показа- ниям	По показа- ниям
IB–IIB	Каж- дые 3 мес.	Каж- дые 6 мес.	Каж- дые 12 мес.	Каж- дые 6 мес.	По показа- ниям	По показа- ниям	По показа- ниям	По показа- ниям	По показа- ниям
IIIC–IV	Каж- дые 3 мес.	Каж- дые 6 мес.	Каж- дые 6 мес.	Каж- дые 3 мес.	Каж- дые 6 мес.	По показа- ниям	Каж- дые 6 мес.	Каж- дые 6 мес.	По показа- ниям

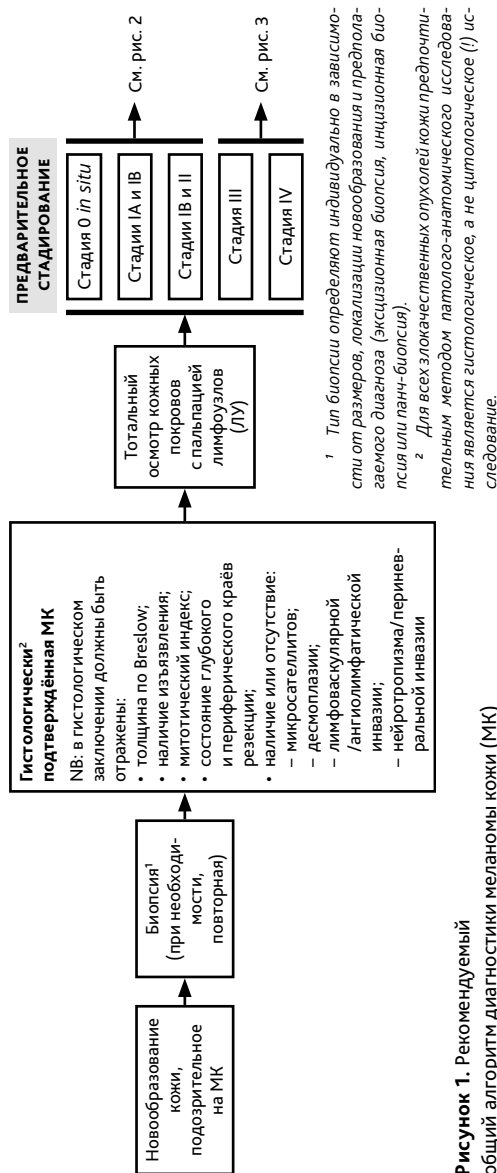


Рисунок 1. Рекомендуемый

общий алгоритм диагностики меланомы кожи (МК)

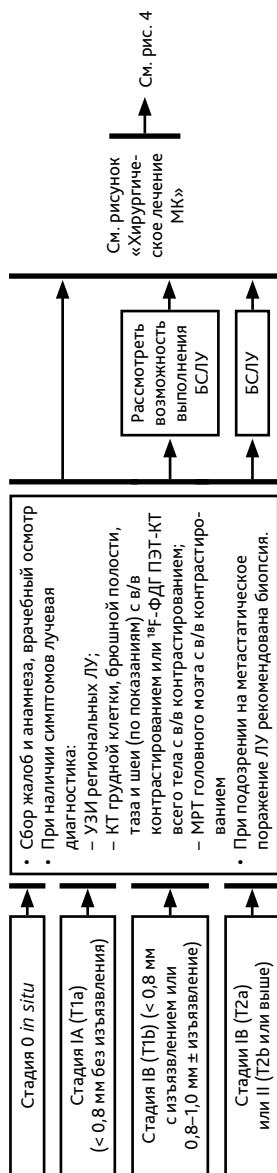


Рисунок 2. Рекомендуемый алгоритм диагностики МК I и II стадий

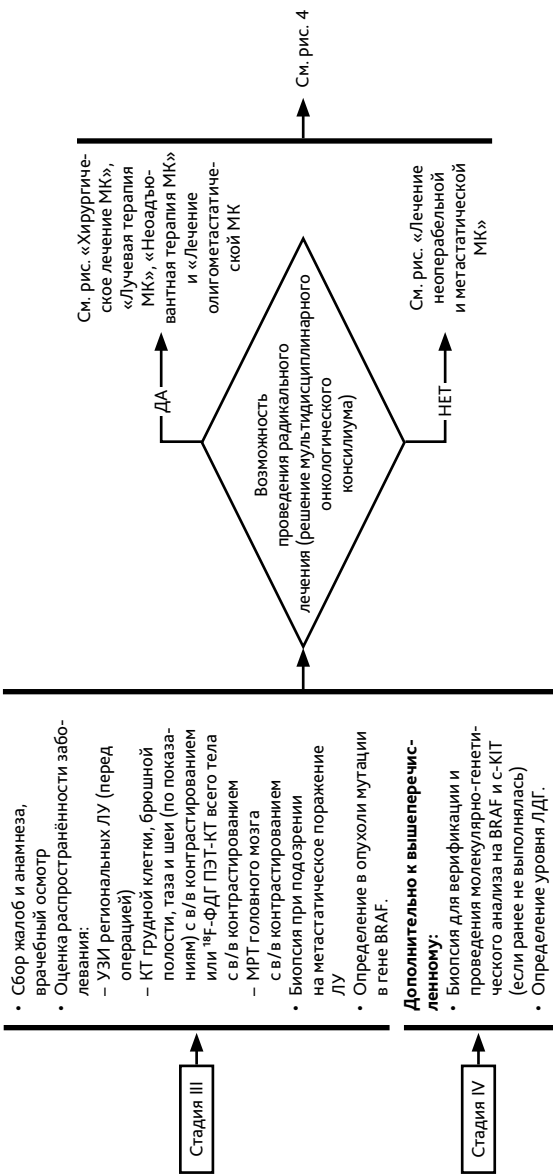
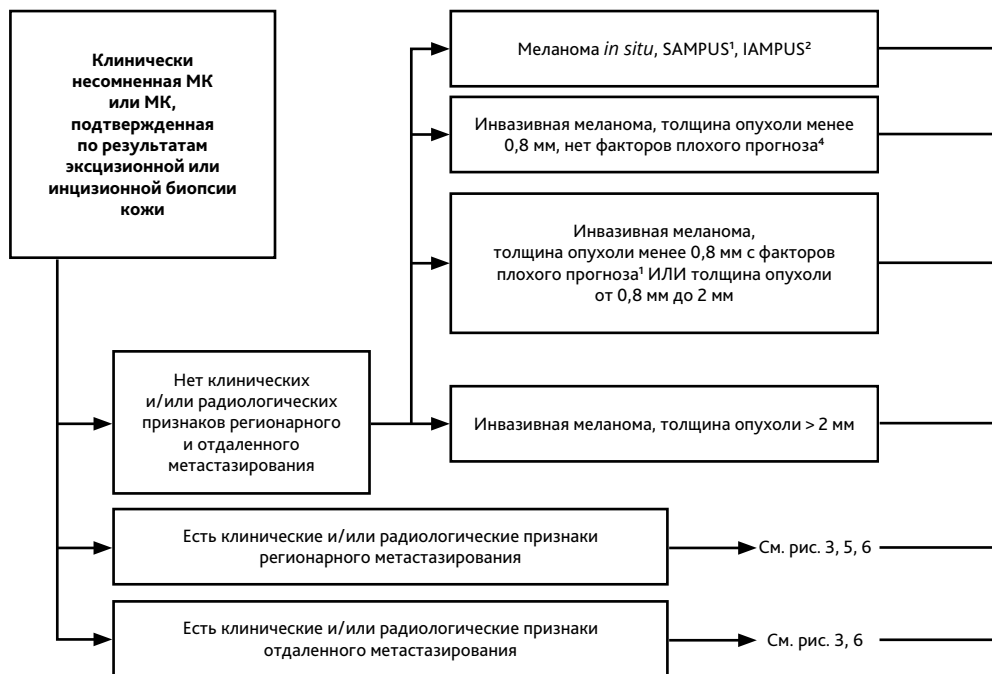


Рисунок 3. Рекомендуемый алгоритм диагностики МК III и IV стадий



¹ SAMPUS — поверхностная атипическая пролиферация меланоцитов с неясным злокачественным потенциалом.

² IAMPUS — интраэпителиальная атипическая пролиферация меланоцитов с неясным злокачественным потенциалом.

³ Техника ИМКВКР (интраоперационного морфологического контроля всех (периферических и глубокого) краев резекции как правило с применением иммуногистохимического окрашивания на криостатных срезах, может быть применена на сложных анатомических участках (лицо, кисти, стопы, гениталии) для более точного определения «чистоты» хирургического края. В этом случае хирургический клиренс может быть более или менее 5 мм от видимого края опухоли.

⁴ Факторы плохого прогноза (более высокой частоты обнаружения микрометастазов в лимфоузлах) включают в себя возраст моложе 40 лет, наличие патологических митозов (более 1 в мм²), изъязвление опухоли, ангиолимфатических и периневральную инвазию (см. также <https://www.melanomarisks.org.au/SNLLand>).

Рисунок 4. Рекомендуемый алгоритм хирургического лечения пациентов с локальной меланомой кожи



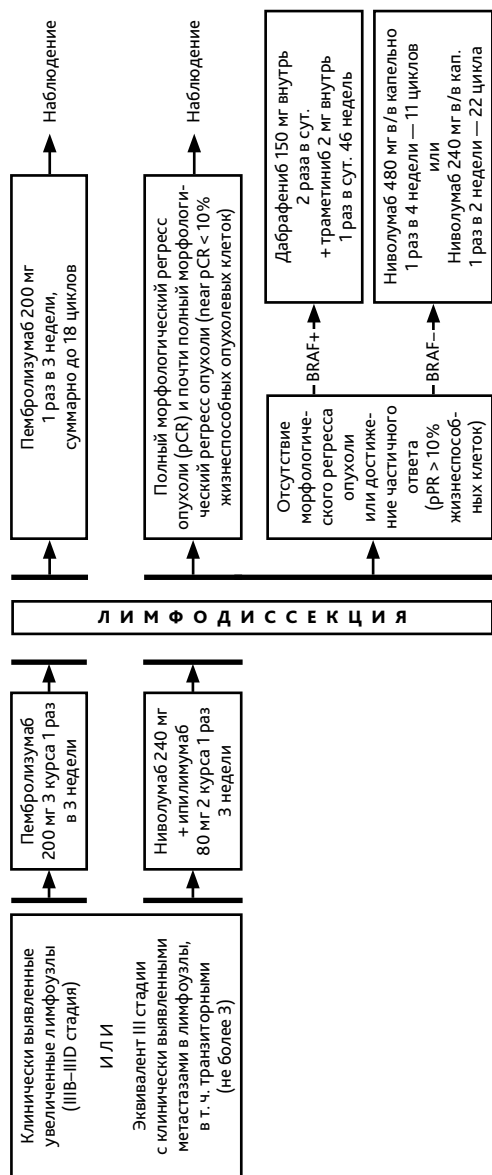


Рисунок 5. Рекомендуемый алгоритм неоадьювантной и периоперационной терапии

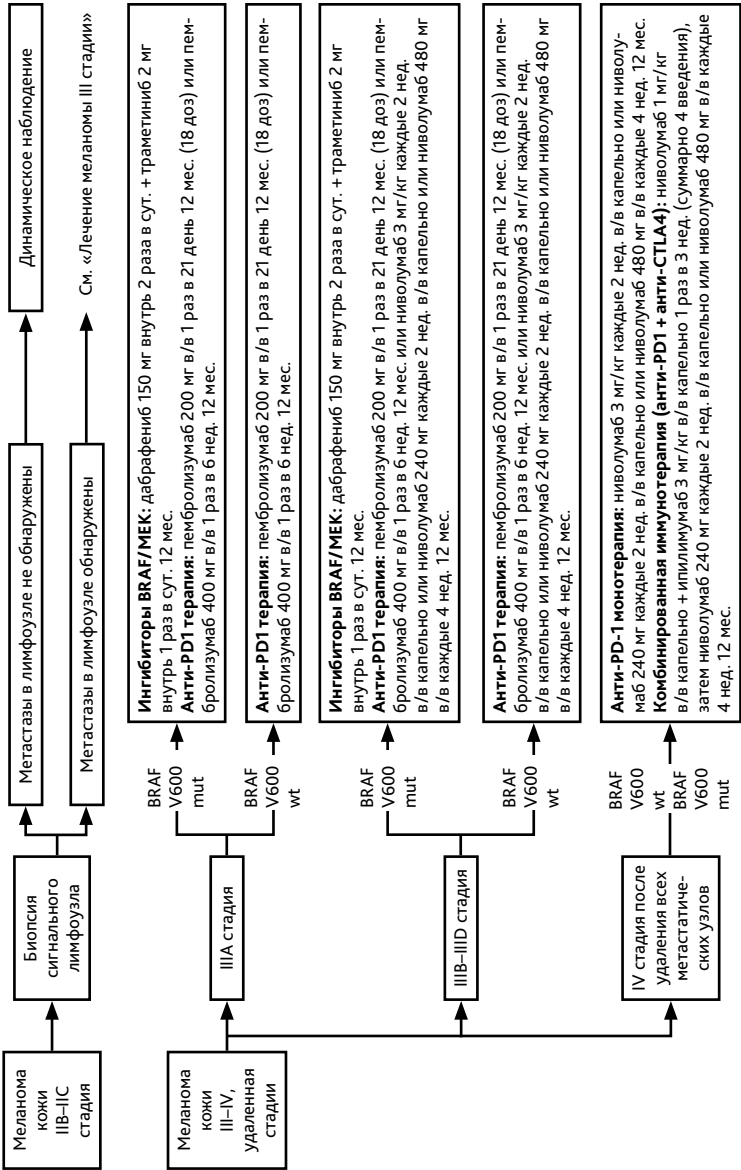


Рисунок 6. Рекомендуемый алгоритм неoadьювантной и периоперационной терапии

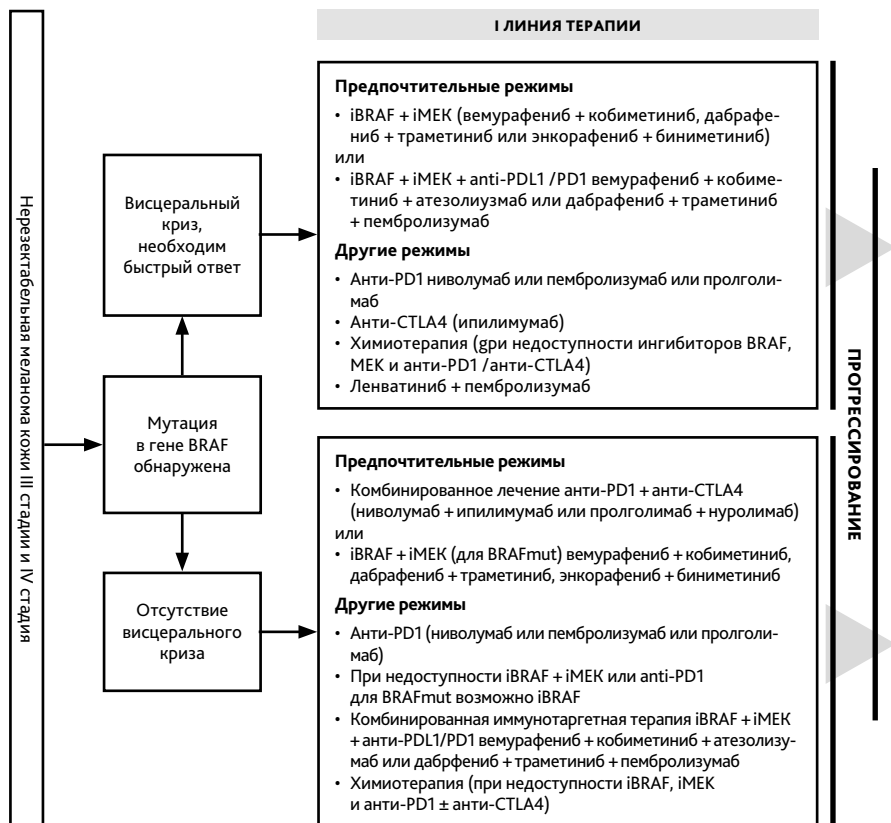


Рисунок 7. Рекомендуемый алгоритм лечения меланомы кожи III (нерезектабельной) и IV стадий с наличием мутации в гене BRAF

II ЛИНИЯ ТЕРАПИИ

Предпочтительные режимы

- Анти-PD1 + анти-CTLA4 (ниволумаб + ипилиумаб) при прогрессирующей на iBRAF ± iMEK
- iBRAF + iMEK вемурафениб + кобиметиниб, дабрафениб + траметиниб (при прогрессирующей на анти-PD1 ± анти-CTLA4)

Другие режимы

- Анти-PD1 ниволумаб или пембролизумаб или пролголимаб
- Анти-CTLA4 (ипилиумаб)
- Химиотерапия (при недоступности ингибиторов BRAF, MEK и анти-PD1 /анти-CTLA4)
- Ленватиниб + пембролизумаб

III И ПОСЛЕДУЮЩИЕ ЛИНИИ ТЕРАПИИ

ПРОГРЕССИРОВАНИЕ

- Повторное назначение iBRAF ± iMEK. В случае прогрессирования или непереносимости МКА-блокаторов PD1 или комбинации МКА-блокаторов PD1 и CTLA4, назначенных во 2-й линии, возможно повторное назначение комбинированной таргетной терапии ингибитором BRAF и ингибитором MEK пациентам, которые ранее длительно (более 6 мес.) получали с эффектом терапию этими препаратами
- Химиотерапия
- Ленватиниб + пембролизумаб



Рисунок 8. Рекомендуемый алгоритм лечения меланомы кожи III (нерезектабельной) и IV стадий без мутации в гене BRAF

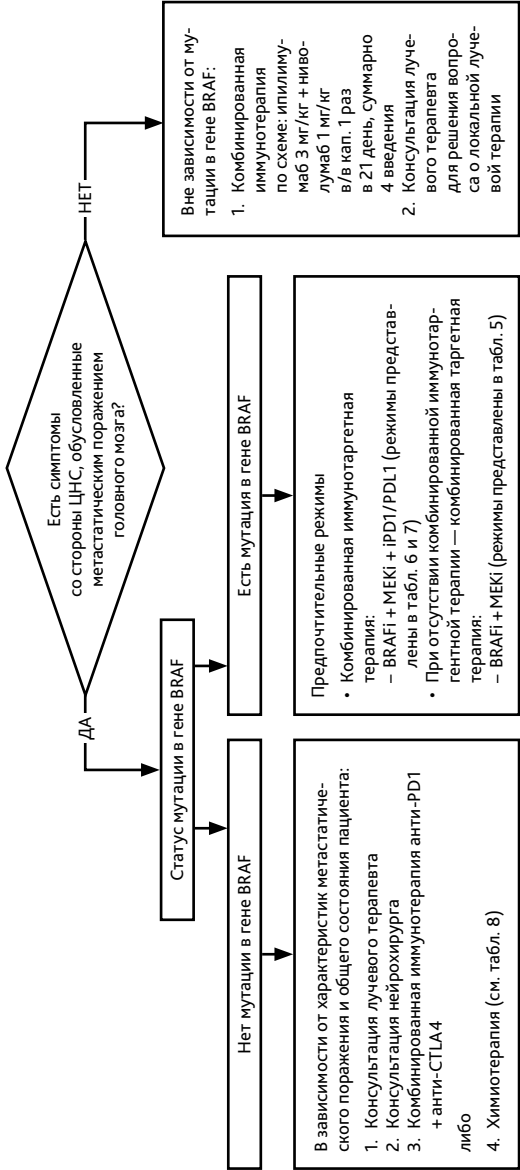


Рисунок 9. Рекомендуемый алгоритм лечения пациентов с метастазами в головной мозг

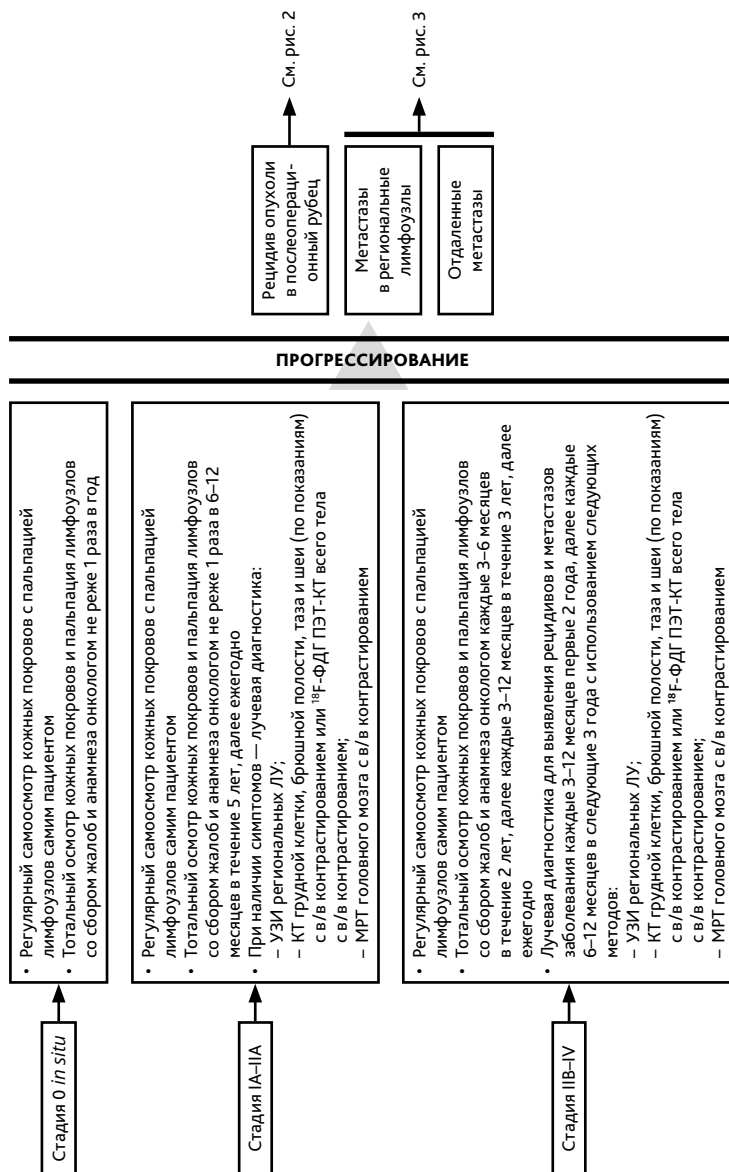


Рисунок 10. Рекомендуемый алгоритм наблюдения за пациентами с МК без признаков заболевания

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.2-13>

Цитирование: Утяшев И.А., Орлова К.В., Зиновьев Г.В. и соавт. Злокачественные немеланоцитарные опухоли кожи (базальноклеточный рак кожи, плоскоклеточный рак кожи, карцинома меркеля). Клинические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):355–392.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НЕМЕЛАНОЦИТАРНЫЕ ОПУХОЛИ КОЖИ (БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНЫЙ РАК КОЖИ, ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК КОЖИ, КАРЦИНОМА МЕРКЕЛЯ)

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: Утяшев И.А., Орлова К.В., Зиновьев Г.В., Трофимова О.П., Петенко Н.Н., Назарова В.В., Мудунов А.М., Крамчанинов М.М.

Ключевые слова: базальноклеточный рак кожи, плоскоклеточный рак кожи, карцинома Меркеля

1. КОДИРОВАНИЕ ПО МКБ-10 ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НЕМЕЛАНОЦИТАРНЫХ ОПУХОЛЕЙ КОЖИ

В соответствии с МКБ-10 злокачественные немеланоцитарные опухоли кожи относят к разделам «Другие злокачественные новообразования кожи» (C44) и «Рак кожи *in situ*» (D04). Злокачественные немеланоцитарные опухоли кожи — наиболее частые злокачественные опухоли человека со светлой кожей. Чаще всего в своей практике онколог может столкнуться с базальноклеточным раком кожи (БКРК) и плоскоклеточным раком кожи (ПКРК). Гораздо реже встречается карцинома Меркеля (КМ). Именно об этих трёх заболеваниях и пойдёт речь в этом разделе.

2. КЛАССИФИКАЦИЯ И СТАДИРОВАНИЕ НЕМЕЛАНОЦИТАРНЫХ ОПУХОЛЕЙ КОЖИ

2.1. Классификация и определение стадии БКРК и ПКРК

Морфологический подтип БКРК и ПКРК определяется в соответствии с актуальной версией классификации опухолей кожи ВОЗ 2018 г. Для стадирования плоскоклеточного

и базальноклеточного рака кожи головы и шеи следует использовать систему AJCC 8-го пересмотра (2017 г.):

Первичная опухоль (T)

Tx — первичная опухоль не может быть определена;

Tis — рак *in situ*;

T1 — опухоль ≤ 2 см в наибольшем измерении;

T2 — опухоль > 2 см, но ≤ 4 см в наибольшем измерении;

T3 — опухоль > 4 см в наибольшем измерении или наличие одного из следующих признаков: незначительная эрозия подлежащей кости, периневральная инвазия¹, глубокая инвазия².

T4 — опухоль с грубой инвазией в кортикальный слой кости, костный мозг, кости основания черепа и/или вовлечение отверстий основания черепа:

- T4a — опухоль с массивной инвазией в кортикальный слой кости или в костный мозг;
- T4b — опухоль с инвазией в кости основания черепа и/или вовлечение отверстий основания черепа.

Регионарные лимфоузлы (N)³:

Nx — недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов;

N0 — нет признаков поражения регионарных лимфоузлов;

N1 — метастаз в единичном ипсилатеральном лимфатическом узле ≤ 3 см в наибольшем измерении без экстранодального распространения ENE(–) (Extranodal extension).

N2 — метастаз в единичном ипсилатеральном лимфатическом узле > 3 см, но ≤ 6 см в наибольшем измерении ENE(–) или метастазы в нескольких ипсилатеральных лимфатических узлах ≤ 6 см в наибольшем измерении ENE(–) или метастазы в контралатеральных или билатеральных лимфатических узлах ≤ 6 см в наибольшем измерении ENE(–):

¹ Периневральная инвазия для T3 категории определяется как опухолевые клетки внутри оболочки нерва, определяемые глубже дермы или имеющие размер $\geq 0,1$ мм или проявляющиеся клиническим или радиологическим вовлечением нервов без инвазии костей основания черепа.

² Глубокая инвазия определяется как инвазия за пределы подкожно-жировой клетчатки или больше 6 мм в толщину (определяется от зернистого слоя прилежащего неизмененного эпидермиса до основания опухоли).

³ Обозначения "U" или "L" могут быть использованы для любой категории N, чтобы указать на метастазы выше нижней границы перстневидного хряща (U) или ниже нижней границы перстневидного хряща (L). Аналогичным образом клиническое и патоморфологическое экстранодальное распространение должно быть обозначено как ENE(–) или ENE(+).

- N2a — метастаз в единичном ипсилатеральном лимфатическом узле больше > 3 см, но ≤ 6 см в наибольшем измерении ENE(-);
 - N2b — метастазы в нескольких ипсилатеральных лимфатических узлах ≤ 6 см в наибольшем измерении ENE(-);
 - N2c — метастазы в контралатеральных или билатеральных лимфатических узлах ≤ 6 см в наибольшем измерении ENE(-).
- N3 — метастаз в лимфатическом узле > 6 см в наибольшем измерении ENE(-) или метастазы в любых лимфатических узлах/узле и клинически определяемое экстранодальное распространение ENE(+):
- N3a — метастаз в лимфатическом узле > 6 см в наибольшем измерении ENE(-);
 - N3b — метастазы в любых лимфатических узлах/узле ENE(+).

Отдаленные метастазы (M):

- M0 — нет признаков отдаленных метастазов;
- M1 — есть отдаленные метастазы.

Группировка по стадиям БКРК и ПКРК головы и шеи представлена в табл. 1.

Таблица 1. Группировка по стадиям БКРК и ПКРК кожи головы и шеи (AJCC 8)

T	N	M	Стадия
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	I
T2	N0	M0	II
T3	N0	M0	III
T1	N1	M0	III
T2	N1	M0	III
T3	N1	M0	III
T1	N2	M0	IV
T2	N2	M0	IV
T3	N2	M0	IV
Любая T	N3	M0	IV
T4	Любая N	M0	IV
Любая T	Любая N	M1	IV

Для стадирования ПКРК туловища и конечностей следует использовать систему TNM 8-го пересмотра 2017 г. UICC:

Первичная опухоль (T):

- Tx — первичная опухоль не может быть определена;
- T0 — нет признаков первичной опухоли (например, в случае выявления метастазов рака без выявленного первичного очага);



Tis — рак *in situ*;

T1 — опухоль ≤ 2 см в наибольшем измерении;

T2 — опухоль > 2 см, но ≤ 4 см в наибольшем измерении;

T3 — опухоль > 4 см в наибольшем измерении или наличие одного из следующих признаков: незначительная эрозия подлежащей кости, периневральная инвазия, глубокая инвазия;

T4 — опухоль с массивной инвазией в кортикальный слой кости или в костный мозг, деструкцией костей основания черепа, включая прорастание в костные отверстия и/или позвоночный канал с прорастанием в эпидуральное пространство;

- T4a — опухоль с массивной инвазией в кортикальный слой кости или в костный мозг;
- T4b — опухоль с инвазией в кости аксиального скелета, включая прорастание в костные отверстия и/или позвоночный канал с прорастанием в эпидуральное пространство.

Регионарные лимфоузлы (N):

Nx — недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов;

N0 — отсутствует поражение регионарных лимфатических узлов;

N1 — метастаз в 1 регионарном лимфатическом узле размерами ≤ 3 см в наибольшем измерении;

N2 — метастаз в 1 регионарном лимфатическом узле размерами > 3 см, но ≤ 6 см в наибольшем измерении или множественные метастазы в регионарных лимфатических узлах ≤ 6 см в наибольшем измерении;

N3 — метастаз в 1 или более регионарных лимфатических узлах размерами > 6 см в наибольшем измерении.

Отдаленные метастазы (M):

M0 — отдаленных метастазов нет;

M1 — наличие отдаленных метастазов.

Группировка по стадиям ПКРК туловища и конечностей представлена в табл. 2.

Таблица 2. Группировка по стадиям плоскоклеточного рака кожи туловища и конечностей (TNM 8-й пересмотр 2017 г., UICC)

Стадия	T	N	M
0	Is	0	0
I	1	0	0
II	2	0	0

Стадия	T	N	M
III	3	0	0
	1, 2, 3	1	0
IVA	1, 2, 3	2, 3	0
	4	любая	0
IVB	Любая	любая	1

2.2. Классификация и определение стадии карциномы Меркеля

В соответствии с международной морфологической классификацией опухолей кожи ВОЗ, 4-е издание (2018 г.) морфологический подтип КМ определяется как 8247/3 рак из клеток Меркеля.

Для стадирования КМ обязательно выполнение патологоанатомического исследования биопсийного (операционного) материала с целью морфологической верификации диагноза. Оценку состояния лимфатических узлов для установления стадии выполняют при помощи клинического осмотра, инструментальных исследований и БСЛУ. В настоящее время стадирование КМ проводится согласно TNM/AJCC (8-е издание, 2017 г.).

Первичная опухоль (pT)¹:

- pTx — первичная опухоль не может быть оценена;
- pT0 — нет данных о наличии первичной опухоли (метастазы в лимфатических узлах или отдаленные метастазы без выявленного первичного очага);
- pTis — первичная опухоль *in situ*;
- pT1 — первичная опухоль ≤ 2 см в наибольшем измерении;
- pT2 — первичная опухоль > 2 см, но ≤ 5 см в наибольшем измерении;
- pT3 — первичная опухоль > 5 см в наибольшем измерении;
- pT4 — первичная опухоль прорастает подлежащие ткани, такие как мышца, кость или хрящ.

В случае невозможности измерения первичной опухоли при клиническом осмотре (пальпаторно) размеры следует оценить при морфологическом исследовании или с помощью методов лучевой диагностики (УЗИ или КТ/МРТ).

Регионарные лимфоузлы (N):

- Nx — регионарные лимфоузлы не могут быть оценены;
- N0 — отсутствует метастатическое поражение регионарных лимфоузлов;
- N1 — метастазы в регионарных лимфоузлах;

¹ В классификации TNM/AJCC 8-го пересмотра pT идентична T.

N2 — транзиторные метастазы без метастатического поражения регионарных лимфоузлов;

N3 — транзиторные метастазы и метастатическое поражение регионарных лимфоузлов.

Регионарные лимфоузлы (pN) — патоморфологическое стадирование:

pNx — регионарные лимфоузлы не могут быть оценены;

pN0 — отсутствует метастатическое поражение лимфоузлов при морфологическом исследовании;

pN1 — метастатическое поражение регионарных лимфоузлов при морфологическом исследовании:

- pN1a (sn) — микрометастазы, выявленные при БСЛУ;
- pN1a — микрометастазы, выявленные при лимфаденэктомии;
- pN1b — макрометастазы в лимфоузлах, выявленные клинически;

pN2 — транзиторные метастазы¹ без метастатического поражения регионарных лимфоузлов;

pN3 — транзиторные метастазы¹ и метастатическое поражение регионарных лимфоузлов.

Метастазы КМ в периферических лимфатических узлах одного региона без выявленного первичного очага следует стадировать как IIIA стадию (табл. 4).

Отдаленные метастазы (M):

M0 — отдаленных метастазов нет;

M1 — наличие отдаленных метастазов;

- M1a — отдаленные метастазы в коже подкожной клетчатке и отдаленных лимфоузлах;
- M1b — отдаленные метастазы в легких;
- M1c — отдаленные метастазы в других висцеральных органах.

Группировка критериев TNM для определения стадии КМ представлена в табл. 3 (клиническая) и табл. 4 (морфологическая).

Таблица 3. Группировка критериев TNM для определения стадии КМ (клиническая)

Стадия	T	N	M
Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0

¹ Метастазы, возникшие между первичной опухолью и регионарным лимфоузлом-коллектором либо дистальнее первичной опухоли.

Стадия	T	N	M
Стадия IIA	T2, T3	N0	M0
Стадия IIB	T4	N0	M0
Стадия III	Любая T	N1, N2, N3	M0
Стадия IV	Любая T	Любая N	M1

Таблица 4. Группировка критериев TNM для определения стадии карциномы Меркеля (морфологическая)

Стадия	pT	pN	M
Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия IIA	T2, T3	N0	M0
Стадия IIB	T4	N0	M0
Стадия IIIA	T0	N1b	M0
	T1, T2, T3, T4	N1a (sn), N1a	M0
Стадия IIIB	T1, T2, T3, T4	N1b, N2, N3	M0
Стадия IV	Любая T	Любая N	M1

3. ДИАГНОСТИКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НЕМЕЛАНОЦИТАРНЫХ ОПУХОЛЕЙ КОЖИ

3.1. Выявление первичных немеланоцитарных опухолей кожи

Поскольку немеланоцитарные опухоли кожи относятся к опухолям наружной локализации, основным методом их выявления является полный осмотр кожных покровов, видимых слизистых оболочек и сбор анамнеза. Для уточнения природы новообразования кожи рекомендована дерматоскопия. При выявлении новообразования кожи, подозрительного в отношении злокачественной опухоли, рекомендована биопсия. Во многих случаях эксцизионная биопсия является не только диагностической, но и лечебной манипуляцией, поскольку позволяет радикально удалить первичную злокачественную опухоль кожи (рис. 1).

3.2. Выявление распространенных форм немеланоцитарных опухолей кожи

Для оценки распространенности процесса всем пациентам рекомендована пальпация и УЗИ регионарных лимфоузлов, КТ органов грудной клетки. При подозрении на метастатическое поражение, в т. ч. при наличии клинических проявлений метастати-

ческого поражения, рекомендованы КТ или МРТ дополнительных анатомических зон с контрастированием, ПЭТ-КТ всего тела с контрастированием ^{18}F -ФДГ, МРТ головного мозга с контрастированием, сцинтиграфия костей скелета, биопсия подозрительных в отношении метастазов новообразований. Подробнее алгоритмы диагностики БКРК представлены на рис. 2, ПКРК — на рис. 7.

4. ЛЕЧЕНИЕ НЕМЕЛАНОЦИТАРНЫХ ОПУХОЛЕЙ КОЖИ

4.1. Лечение базальноклеточного рака кожи

4.1.1. Общие принципы лечения базальноклеточного рака кожи

Тактика лечения всегда подбирается индивидуально с учетом локализации, распространенности, факторов риска, общего состояния пациента (тяжесть сопутствующей патологии), при этом целью лечебного вмешательства является не только излечение, но и сохранение функции вовлеченного органа при минимальном косметическом дефекте.

Основным методом лечения БКРК является хирургический. При невозможности выполнения или неудовлетворительном косметическом и функциональном результате хирургического вмешательства возможна ЛТ. Не рекомендуется проведение ЛТ пациентам с генетическими заболеваниями, предрасполагающими к повышенной радиочувствительности (например, синдром атаксии-телеангиоэктазии, синдром Горлина–Гольца или Ли–Фраумени). Наличие заболеваний соединительной ткани (например, системная красная волчанка, склеродермия) является относительным противопоказанием к проведению ЛТ. В связи с высокой частотой осложнений повторное проведение ЛТ ранее облученной области не рекомендуется.

Для определения наилучшего лечебного подхода необходимо проведение междисциплинарного консилиума с участием хирурга, химиотерапевта и радиотерапевта. Выбор тактики лечения локализованных форм БКРК зависит от группы риска (табл. 5).

Таблица 5. Определение группы риска рецидива при БКРК

Признак	Низкий риск	Высокий риск ¹
Клинические признаки:		
Локализация ² и размер	Зона L: размер < 20 мм	Зона L: размер ≥ 20 мм Зона M: любой размер Зона H: любой размер
Границы опухоли	Четкие	Размытые
Первичная опухоль или рецидив	Первичная опухоль	Рецидив
Иммуносупрессия ³	Нет	Есть
Предшествующая лучевая терапия	Не проводилась	Опухоль в зоне ранее проведенной лучевой терапии

Признак	Низкий риск	Высокий риск ¹
Морфологические признаки:		
Степень дифференцировки	Высоко- или умеренно-дифференцированная опухоль	Низкодифференцированная опухоль
Морфологические подтипы	Узловой или поверхностный	Агрессивный морфологический вариант опухоли (инфильтративный, микроузловый, морфеоподобный, базально-плоскоклеточный, склерозирующий или вариант с саркоматоидной дифференцировкой или их комбинации)
Перинеуральная, лимфатическая или сосудистая инвазия	Нет	Есть

¹ При наличии любого фактора высокого риска следует отнести пациента к группе высокого риска.

² Риск рецидива в зависимости от локализации первичной опухоли:

- **низкий риск (зона L)** — туловище и конечности (за исключением ладоней, ногтевых фаланг, передней поверхности голеней, лодыжек, стоп);
- **промежуточный риск (зона M)** — щеки, лоб, волосистая часть головы, шея и голени;
- **высокий риск (зона H)** — «зона лицевой маски» (центральные отделы лица, веки, брови, периорбитальные области, нос, губы (кожа и красная кайма), подбородок, нижняя челюсть, околоушная и заушная область, складки кожи лица, висок, ушная раковина), а также гениталии, ладони и стоп.

³ Состояние после трансплантации органов, длительное использование псоралена и УФ-света (ПУВА-терапия).

4.1.2. Лечение базальноклеточного рака кожи I–II стадии низкого риска

Рекомендовано стандартное иссечение опухоли с отступом 4 мм и послеоперационной морфологической оценкой краев резекции. Рекомендовано фотофиксировать и маркировать удаленный материал для планирования возможной ре-резекции при выявлении положительного края резекции во время морфологического исследования. При обнаружении опухоли в крае резекции следующим этапом рекомендовано выполнить реэксизию с интраоперационным морфологическим контролем всех краев резекции.

При невозможности иссечения опухоли или при наличии клеток в краях резекции после иссечения опухоли и невозможности выполнения ре-резекции рекомендовано проведение ЛТ области первичной опухоли. Выбор вида ЛТ (близкофокусная рентгенотерапия, дистанционная ЛТ фотонами, электронами, брахитерапия) и режима фракционирования дозы проводится в зависимости от размеров и локализации опухоли, состояния пациента, его предпочтений и возможностей лечебного учреждения. Брахитерапия не считается стандартным подходом в лечении БКРК и может рассматриваться только у строго отобранной группы пациентов (например, при локализации опухоли в области головы и шеи).

Рекомендуемые режимы и дозы дистанционной ЛТ в самостоятельном варианте у пациентов с БКРК низкого риска: 66–70 Гр за 33–35 фракций за 6,5–7 недель; 57 Гр за 19 фракций за 4 недели.

Для больных пожилого возраста и соматически ослабленных больных рекомендуется рассмотреть следующие режимы лучевой терапии на зону опухоли: 50 Гр за 15 фракций (лечение 5 дней в неделю); 36,75 Гр за 7 фракций или 35 Гр за 5 фракций (лечение 1–3 раза в неделю), 30 Гр за 6 фракций (лечение 3 раза в неделю).

Рекомендуемые дозы близкофокусной рентгенотерапии в самостоятельном режиме у пациентов с БКРК низкого риска: 50–55 Гр, 20–22 фракции, 4–5 недель, или 35 Гр, 5 фракций, 1 неделя.

Адьювантная системная терапия не рекомендована.

При противопоказаниях или невозможности хирургического и лучевого лечения возможно проведение других методов локального воздействия: криодеструкция, кюретаж с электрокоагуляцией, ФДТ, лазеротерапия, локальная лекарственная терапия (**имихимод**¹), однако эти подходы уступают хирургическому и лучевому лечению в отношении долгосрочного контроля заболевания при более высоком риске последующего рецидива.

При поверхностно-распространяющемся БКРК небольших размеров вне зон высокого риска у иммунокомпетентных больных по решению консилиума возможно применение 5% крема **имихимод** по схеме 1 раз в сутки местно, 5–7 дней в неделю до 6–12 недель.

Рекомендуемый алгоритм лечения БКРК I–II стадий низкого риска представлен на рис. 3.

4.1.3. Лечение базальноклеточного рака кожи I–II стадии высокого риска

Всем пациентам с установленным диагнозом БКРК высокого риска рекомендовано удаление опухоли с интраоперационным контролем всех (периферических и глубокого) краев резекции в ходе патологоанатомического исследования операционного материала.

При невозможности хирургического лечения первичной опухоли или иссечения краев с определяемой опухолью рекомендована ЛТ области первичной опухоли. При размерах опухоли > 2 см или при опухолях T3–T4 или при опухолях с инвазией или подозрением на инвазию в кость, хрящи или при рецидивной опухоли больших размеров рекомендовано проведение ЛТ по одной из следующих схем: СД 66–70 Гр, 33–35 фракций за 6,5–7 недель; 57 Гр за 19 фракций за 4 недели.

Для больных пожилого возраста и соматически ослабленных больных рекомендуется рассмотреть следующие режимы лучевой терапии на зону опухоли: 50 Гр за 15 фракций (лечение 5 дней в неделю); 36,75 Гр за 7 фракций или 35 Гр за 5 фракций (лечение 1–3 раза в неделю), 30 Гр за 6 фракций (лечение 3 раза в неделю).

¹ Препарат **имихимод** не зарегистрирован на территории РФ для лечения БКРК и может быть назначен по решению консилиума.

При локализации опухоли в периорбитальной области и на губах (кожа и красная кайма) возможно проведение близкофокусной рентгенотерапии в СД 35 Гр, 7 фракций за 2 недели или 48–52 Гр, 14–16 фракций за 3–4 недели.

У отдельных пациентов с БКРК следует рассмотреть проведение адъювантной ЛТ при наличии опухолевых клеток в крае резекции или при близком крае резекции и невозможности выполнения резекции, при опухолях Т3–4 с инвазией в кости или мышцы. В таких ситуациях ЛТ проводится по схеме СД 66–70 Гр, 33–35 фракций за 6,5–7 недель.

Для больных пожилого возраста и соматически ослабленных больных рекомендуется рассмотреть следующие режимы лучевой терапии на зону опухоли: 50 Гр за 15 фракций (лечение 5 дней в неделю); 36,75 Гр за 7 фракций или 35 Гр за 5 фракций (лечение 1–3 раза в неделю), 30 Гр за 6 фракций (лечение 3 раза в неделю).

Адъювантная системная терапия не рекомендована.

Рекомендуемый алгоритм лечения БКРК I–II стадий высокого риска представлен на рисунке 4.

4.1.4. Лечение БКРК высокого риска с локализацией на коже век

При смешанном характере роста БКРК век (включая спайку век), верхнего и нижнего века, наружного угла глаза рекомендовано проведение близкофокусной рентгенотерапии СД 55–65 Гр, РД 2 Гр. При этом рекомендовано обязательно использовать защитную свинцовую пластину для роговицы.

В случаях БКРК века (включая спайку век) больших размеров рекомендованы комбинированные методы лечения: хирургическое удаление новообразования в сочетании с ЛТ. При невозможности радикального удаления рака кожи века, включая спайку век больших размеров, рекомендована поверхностная брахитерапия с помощью стронциевых офтальмоаппликаторов СД 90–120 Гр за 3–5 фракций.

Адъювантная системная терапия не рекомендована.

4.1.5. Лечение БКРК с поражением регионарных лимфоузлов

Рекомендовано выполнение радикальной лимфаденэктомии с последующим проведением адъювантной ЛТ (за исключением пациентов с поражением одного шейного лимфатического узла размерами < 3 см без экстракапсулярного распространения).

При невозможности проведения радикальной лимфаденэктомии следует рассмотреть вопрос о проведении ЛТ на зону поражённых л/узлов (РД 2 Гр, СД 66–70 Гр) или системной терапии (разд. 4.1.6) или предложить пациенту участие в клиническом исследовании. Рекомендуемый алгоритм лечения БКРК с поражением регионарных лимфоузлов представлен на рис. 5.

4.1.6. Лечение метастатического и нерезектабельного БРК

Тактику лечения пациентов с метастатическим и нерезектабельным БРК рекомендовано определять в рамках мультидисциплинарного консилиума с участием врача-хирурга, врача-онколога и врача-радиотерапевта, принимая во внимание общее состояние пациента (по шкале ECOG).

При отсутствии противопоказаний пациентам с метастатическим и нерезектабельным БРК показано проведение ЛТ первичной опухоли и других зон поражения. Рекомендуемые режимы ЛТ на зону первичной опухоли: СД 50 Гр за 15 фракций в течение 3 недель; 30 Гр за 5–6 фракций (лечение 3 раза в неделю); 18–22,5 Гр, 1 фракция; 36,75 Гр за 7 фракций или 35 Гр за 5 фракций (лечение 1–3 раза в неделю).

При первичных и рецидивных местно-распространенных формах, при невозможности проведения радикального хирургического лечения и/или ЛТ, либо в ситуации, когда их проведение может привести к значительным функциональным или косметическим дефектам, рекомендуется рассмотреть возможность/целесообразность проведения неoadъювантной таргетной терапии висмодегибом или сонидегибом по решению мультидисциплинарного онкологического консилиума.

Системная лекарственная терапия может быть рассмотрена в случае агрессивного течения заболевания с неоперабельным местно-распространенным или метастатическим процессом, при неэффективности предшествующего хирургического и/или лучевого лечения, когда возможности повторных локальных методов лечения ограничены. Местно-распространенный БРК определяется как первичное или рецидивирующее локальное заболевание, которое не поддается хирургическому лечению или ЛТ.

Варианты системной терапии включают таргетную терапию, иммунотерапию и ХТ. Предпочтительным вариантом терапии I линии является таргетная терапия, которая заключается в ингибировании сигнального пути Sonic Hedgehog (SHH); патологическая активация этого пути отмечается в подавляющем большинстве случаев БРК. Для назначения таргетной терапии ингибиторами сигнального пути SHH при БРК не требуется определение каких-либо молекулярно-генетических мишеней в опухоли. Для терапии неоперабельного местно-распространенного БРК рекомендовано проведение таргетной терапии по схеме: висмодегиб (класс III, уровень А) по 150 мг внутрь 1 раз сутки или сонидегиб (класс III, уровень А) по 200 мг внутрь 1 раз в сутки ежедневно длительно до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Для терапии метастатического БРК рекомендовано проведение таргетной терапии по схеме: висмодегиб (класс III, уровень А) по 150 мг внутрь 1 раз сутки ежедневно длительно до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. При достижении частичного ответа после длительной таргетной терапии могут быть рассмотрены дополнительные варианты локальной терапии (включая хирургическое лечение или ЛТ) резидуальной опухоли с целью ее полной эрадикации.

Назначение таргетной терапии может быть рассмотрено и при первично-множественном и/или местно-распространенном БРК на фоне наследственных синдромов

(например, синдроме Горлина–Гольца), который не поддается методам локального контроля. Таргетная терапия висмодегибом или сонидегибом при первично-множественном и/или местно-распространенном БКРК на фоне синдрома Горлина–Гольца высокоэффективна, частота объективных эффектов может достигать 80%, однако эффект сохраняется лишь в процессе терапии и некоторое время после ее окончания, что требует непрерывного и длительного лечения (после прекращения таргетной терапии рост опухолей возобновляется). В связи с этим перед назначением таргетной терапии следует рассмотреть возможности применения стандартных методов локального воздействия, включая хирургическое иссечение, криодеструкцию, лазерную коагуляцию, кюретаж с электрокоагуляцией, нанесение крема имихимод, ФДТ, которые обеспечивают удовлетворительный локальный контроль отдельных опухолевых очагов (за исключением ЛТ, которая противопоказана пациентам с синдромом Горлина–Гольца).

Для ингибиторов сигнального пути SHH характерен ряд побочных нежелательных явлений, включающих мышечные спазмы, изменение вкусовых ощущений, выпадение волос, утомляемость, снижение веса и др., которые при длительной терапии могут снижать качество жизни пациентов. При нежелательных явлениях 3 степени тяжести или непереносимом нежелательном явлении 2 степени тяжести необходима приостановка терапии висмодегибом или сонидегибом до разрешения нежелательного явления или уменьшения его выраженности до 1 степени тяжести. Редукции дозы висмодегиба не предусмотрено. Редукция дозы сонидегиба предусмотрена. Возобновление терапии сонидегибом после разрешения выраженной токсичности возможно в дозе 200 мг внутрь через день. Периодические перерывы терапии, согласно данным исследований, не оказывают существенного влияния на эффективность таргетной терапии.

При неэффективности или непереносимости таргетной терапии (ингибиторы сигнального пути SHH) предпочтительным вариантом терапии II линии является иммунотерапия, которая заключается в ингибировании иммунных контрольных точек с использованием анти-PD1 МКА (табл. 6).

Таблица 6. Предпочтительные варианты терапии II линии метастатического и нерезектабельного БКРК

Препарат	Схема введения
Пембролизумаб ¹ (анти-PD1 МКА) (класс III, уровень A1)	2 мг/кг или 200 мг 30-минутная в/в инфузия каждые 3 нед. или 400 мг 30-минутная в/в инфузия каждые 6 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности
Ниволумаб ¹ (анти-PD1 МКА) (класс III, уровень B1)	3 мг/кг или 240 мг 30-минутная в/в инфузия каждые 2 нед. или 480 мг 30-минутная в/в инфузия каждые 4 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности

¹ Препарат применяется не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата, и может быть рекомендован решением консилиума.

При прогрессировании заболевания на фоне или после иммунотерапии или при невозможности ее проведения эмпирически и с паллиативной целью может проводиться ХТ, применяемая при местно-распространенном неоперабельном и/или метастатическом ПКРК (табл. 9). Возможно повторное назначение таргетной терапии висмодегибом (класс III, уровень А) или сонидегибом (класс III, уровень А) при прогрессировании или непереносимости иммунотерапии анти-PD1 МКА.

Лечение локальных и распространенных форм метатипического (базально-плоскоклеточного) рака кожи, который относится к БКРК с плоскоклеточной дифференцировкой, проводится по тем же принципам, что и БКРК высокого риска с более высоким потенциалом метастазирования.

Рекомендуемый алгоритм лечения метастатического и нерезектабельного БКРК представлен на рис. 5.

4.2. Лечение плоскоклеточного рака кожи

4.2.1. Общие принципы лечения плоскоклеточного рака кожи

Выбор тактики лечения локализованных форм ПКРК зависит от группы риска, к которой относится опухоль (табл. 7).

Таблица 7. Стратификация для выбора тактики лечения и наблюдения при локализованных формах ПКРК по факторам риска локального рецидива, метастазирования или смерти

Группа риска ¹	Низкий риск	Высокий риск	Очень высокий риск
Клинические характеристики			
Локализация/размер опухоли ²	Туловище, конечности ≤ 2 см	Туловище, конечности > 2 см, но ≤ 4 см Голова, шея, кисти рук, стопы, передняя поверхность голени и аногенитальная область (любой размер) ³	> 4 см (любая локализация)
Видимые границы	Хорошо очерченные	Трудно различимые	Любые
Первичная опухоль или рецидив	Первичная	Рецидив	Любые
Сопутствующая иммуносупрессия ⁴	Нет	Да	Не имеет значения
Опухоль локализована в зоне, подвергшейся облучению или хроническому воспалению	Нет	Да	Не имеет значения

Группа риска ¹	Низкий риск	Высокий риск	Очень высокий риск
Быстрый рост опухоли	Нет	Есть	Не имеет значения
Неврологические симптомы	Нет	Есть	Не имеет значения
Патоморфологические свойства опухоли			
Степень дифференцировки опухоли	Хорошо или умеренно дифференцированная	Не применимо ⁵	Низкодифференцированная
Гистологические подтипы опухоли: акантолитический (аденоидный), аденосквамозный (продуцирует муцин) или метapластический (карциносаркоматозный)	Нет	Есть	Десмопластический ПКРК
Глубина ^{6,7} : толщина или уровень инвазии	< 2 мм и отсутствие инвазии за пределы подкожно-жировой клетчатки	2–6 мм	> 6 мм или инвазия за пределы подкожно-жировой клетчатки
Периневральный рост	Нет	Есть	Распространение опухоли по оболочкам нервов, залегающих ниже дермального слоя, или размером ≥ 0,1 мм
Лимфатическая или сосудистая инвазия	Нет	Нет	Есть

¹ Категорию риска определяют по наибольшему фактору риска. Группа высокого риска имеет повышенный риск местного рецидива; группа очень высокого риска имеет повышенный риск местного рецидива и повышенный риск метастазирования.

² Диаметр опухоли перед операцией.

³ Локализация опухоли на голове, шее, кистях рук, стопах, передней поверхности голеней или в аногенитальной области независимо от её размеров связана с высоким риском. Из-за анатомических и функциональных ограничений выполнение резекции опухоли с минимальным отступом ассоциировано с повышенной частотой рецидивов при проведении стандартного гистологического исследования. Для оценки радикальности удаления опухоли при максимальном сохранении прилежащих тканей рекомендовано удаление опухоли с интраоперационным контролем всех (периферических и глубокого) краев резекции в ходе патологоанатомического исследования операционного материала (операция по методу Mohs). Для опухолей размером менее 6 мм, без других признаков высокого или очень высокого риска, можно рассмотреть и другие методы лечения при условии, что будет достигнуто лечебное воздействие на клинически определяемый край резекции опухоли размером не менее 4 мм, свободный от опухоли.

⁴ Состояние после трансплантации органов, длительное использование псоралена и УФ-света (ПУВА-терапия).

⁵ При низкодифференцированном подтипе опухоли риск рецидива следует считать очень высоким.

⁶ Если при клинической оценке опухоли существует вероятность того, что микростадирование при инцизионной биопсии будет неадекватно, рассмотрите возможность выполнения эксцизионной биопсии с захватом ближайшего края резекции.

⁷ Глубокой инвазией считают распространение опухоли за пределы подкожной жировой клетчатки или толщину опухоли более 6 мм (измеряемую от гранулярного слоя прилежащего нормального эпидермиса до основания опухоли в соответствии с Руководством по стадированию злокачественных опухолей AJCC 8-е издание).

4.2.2. Лечение ПКРК I–II стадии низкого риска

Рекомендовано проводить стандартное удаление с отступом 4 мм от видимого края опухоли (с захватом подкожной клетчатки) (при линейных размерах опухоли менее 2 см) или с отступом 6 мм от видимого края опухоли (с захватом подкожной клетчатки) (при линейных размерах опухоли 2 см и более) и плановой оценкой края резекции в ходе прижизненного патологоанатомического исследования операционного материала. Отступ от видимого края опухоли может быть изменен в зависимости от конкретной клинической ситуации с целью достижения максимально выгодного функционального и эстетического результата.

При обнаружении опухоли в крае резекции в ходе планового прижизненного патологоанатомического исследования операционного материала следует выполнить ре-резекцию с интраоперационным морфологическим контролем всех краев (периферических и глубокого) резекции или стандартную ре-резекцию или провести послеоперационную ЛТ, если пациент более не является кандидатом для хирургического лечения.

Выбор вида ЛТ (близкофокусная рентгенотерапия, гамма- и электронная терапия, брахитерапия) и режима фракционирования дозы осуществляется в зависимости от размеров и локализации опухоли, состояния пациента, его предпочтений и возможностей лечебного учреждения. Брахитерапия не считается стандартным подходом в лечении ПКРК и может рассматриваться только у строго отобранной группы пациентов (например, рак кожи век, включая спайку век). Рекомендуемые режимы и дозы дистанционной ЛТ в самостоятельном варианте у пациентов с БКРК низкого риска: 66–70 Гр за 33–35 фракций за 6,5–7 недель; 57 Гр за 19 фракций за 4 недели.

Для больных пожилого возраста и соматически ослабленных больных рекомендуется рассмотреть следующие режимы лучевой терапии на зону опухоли: 50 Гр за 15 фракций (лечение 5 дней в неделю); 36,75 Гр за 7 фракций или 35 Гр за 5 фракций (лечение 1–3 раза в неделю), 30 Гр за 6 фракций (лечение 3 раза в неделю).

Не рекомендовано использовать режимы гипофракционирования дозы при локализации опухолей в периорбитальной и периоральной областях.

Рекомендуемый алгоритм лечения ПКРК I–II стадии низкого риска представлен на рис. 8.

4.2.3. Лечение ПКРК I–II стадии высокого и очень высокого риска

Рекомендуется всем пациентам с установленным диагнозом ПКРК высокого риска проводить удаление опухоли с интраоперационным контролем всех (периферических и глубокого) краев резекции в ходе патолого-анатомического исследования операционного материала или стандартное иссечение опухоли (если предпочтительный вариант невыполним) с более широкими отступами, методом выбора закрытия раневого дефекта при стандартном иссечении будет являться пластика местными тканями, свободным кожным лоскутом или заживление вторичным натяжением. Рекомендуется рассмотреть выполнение БСЛУ пациентам с установленным диагнозом ПКРК очень высокого риска.

В случае невозможности выполнения хирургического вмешательства или достижения отрицательного края резекции следует рассмотреть вопрос проведения системной терапии или ЛТ первичной опухоли. Наиболее часто используются следующие режимы ЛТ: 66–70 Гр за 33–35 фракций за 6,5–7 недель; 57 Гр за 19 фракций за 4 недели.

Для больных пожилого возраста и соматически ослабленных больных рекомендуется рассмотреть следующие режимы лучевой терапии на зону опухоли: 50 Гр за 15 фракций (лечение 5 дней в неделю); 36,75 Гр за 7 фракций или 35 Гр за 5 фракций (лечение 1–3 раза в неделю), 30 Гр за 6 фракций (лечение 3 раза в неделю).

Адъювантная системная терапия не рекомендована.

Рекомендуемый алгоритм лечения ПКРК I–II стадии высокого и очень высокого риска представлен на рис. 9.

4.2.4. Лечение ПКРК с резектабельными метастазами в регионарных лимфоузлах

Рекомендовано выполнять регионарную лимфаденэктомию всем пациентам с резектабельными метастазами ПКРК в регионарных лимфоузлах. После радикального хирургического лечения по поводу метастазов ПКРК в регионарных лимфатических узлах рекомендовано проведение адъювантной ЛТ. При наличии экстракапсулярного распространения рекомендовано рассмотреть проведение ХЛТ с применением схем ХТ, представленных в табл. 8.

Пациентам с ПКРК головы и шеи высокого риска без признаков клинического поражения регионарных лимфатических узлов с целью снижения риска рецидива после хирургического лечения первичной опухоли следует рассмотреть вопрос о проведении ЛТ области регионарных лимфоколлекторов в СД 50 Гр за 25 фракций за 5 недель. Пациентам с клинически поражёнными лимфоузлами после лимфаденэктомии рекомендовано проведение адъювантной ЛТ (кроме пациентов с опухолью не выявленной первичной локализации с поражением одного шейного лимфоузла размером < 3 см без экстракапсулярной инвазии). При отсутствии экстракапсулярного распространения опухолевого процесса рекомендовано подведение СД 50–60 Гр за 5–6 недель, при экстракапсулярном распространении — СД 60–66 Гр за 6–7 недель. Пациентам с клинически поражёнными лимфоузлами при невозможности выполнения лимфаденэктомии рекомендовано проведение ЛТ в радикальных дозах СД 66–70 Гр за 6,5–7 недель.

Рекомендуемый алгоритм лечения ПКРК с резектабельными метастазами в регионарных лимфоузлах представлен на рис. 10.

4.2.5. Лекарственная терапия ПКРК

При локальных операбельных формах ПКРК после радикального хирургического лечения адъювантная системная лекарственная терапия не рекомендована.

При первичных и рецидивных местно-распространенных формах, в т. ч. при резидуальной болезни, когда дальнейшее хирургическое лечение невозможно, рекомендовано проведение ЛТ и мультидисциплинарное обсуждение вопроса о проведении ХЛТ (табл. 8).

При первичных и рецидивных местно-распространенных формах, при невозможности проведения радикального хирургического лечения и/или ЛТ, либо в ситуации, когда их проведение может привести к значительным функциональным или косметическим дефектам рекомендуется рассмотреть возможность/целесообразность проведения неоадъювантной анти-PD1 иммунотерапии по решению мультидисциплинарного онкологического консилиума.

При первичных и рецидивных местно-распространенных формах, когда радикальное хирургическое лечение или радикальная ЛТ невозможны, рекомендовано мультидисциплинарное обсуждение вопроса о проведении только системной лекарственной терапии (табл. 9).

После радикальной лимфаденэктомии при наличии регионарных метастазов ПКРК адъювантная лекарственная терапия вне рамок клинического исследования в настоящее время не рекомендована. Лишь отдельным пациентам с высоким риском прогрессирования и рецидива после радикальной лимфаденэктомии может быть рекомендовано проведение адъювантной ХЛТ (табл. 8).

При наличии отдаленных метастазов рекомендовано мультидисциплинарное обсуждение вопроса о лекарственной терапии (табл. 9) или ХЛТ (табл. 8). Предпочтительным режимом I линии системной терапии ПКРК на основании данных клинических исследований I–II фазы является использование МКА блокаторов PD1 или участие пациента в клинических исследованиях.

Таблица 8. Режимы химиотерапии, применяемые вместе с лучевой терапией

Препарат	Схема применения
Цисплатин ^{1,2}	40 мг/м ² в/в еженедельно (6 недель) в течение всего курса ЛТ
Карбоплатин ¹	AUC2 в/в еженедельно (6 недель) в течение всего курса ЛТ
Цетуксимаб ^{1,2}	400 мг/м ² в/в за 4–5 дней до ЛТ и 250 мг/м ² в/в еженедельно во время ЛТ

¹ Входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов;

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

Предпочтительным режимом ХТ в составе ХЛТ при отсутствии противопоказаний является цисплатин. В некоторых случаях может быть использован карбоплатин в со-

четании с паклитакселом (табл. 9). Последние данные литературы свидетельствуют о возможности сочетания ЛТ с иммунотерапией анти-PD1 МКА (табл. 9).

Таблица 9. Схемы лекарственной терапии, используемые в самостоятельном режиме при местно-распространенном неоперабельном и/или метастатическом ПКРК

Препараты	Схема применения
Предпочтительные режимы I линии	
Пембролизумаб ¹ (МКЗ III-A1)	200 мг 30-минутная в/в инфузия каждые 3 нед.
Ниволумаб ^{1,2} (МКЗ III-A)	240 мг 30-минутная в/в инфузия каждые 2 нед. или 480 мг 30-минутная в/в инфузия каждые 4 нед.
Режим лекарственной терапии, используемый при прогрессировании или в случае достижения стабилизации заболевания на фоне иммунотерапии анти-PD1 МКА	
Пембролизумаб ¹ + цетуксимаб ^{1,2} (МКЗ III-B)	Пембролизумаб 200 мг 30-минутная в/в инфузия каждые 3 нед. + цетуксимаб 400 мг/м ² в/в в 1-й день (первая доза) и далее — 250 мг/м ² в/в еженедельно
Режимы лекарственной терапии, используемые при прогрессировании на фоне иммунотерапии анти-PD1 МКА или при невозможности ее проведения	
Цисплатин ^{1,2} + доксорубицин ^{1,2}	Цисплатин 50–75 мг/м ² в/в в 1-й день + доксорубицин 50 мг/м ² в/в в 1-й день. Цикл каждые 21–28 дней
Карбоплатин ¹ + паклитаксел ^{1,2}	Карбоплатин AUC2 в/в еженедельно + паклитаксел 80 мг/м ² в/в еженедельно
Цетуксимаб ^{1,2}	Цетуксимаб 400 мг/м ² в/в в 1-й день (первая доза) и далее — 250 мг/м ² в/в еженедельно
Капецитабин ^{1,2} + цисплатин ^{1,2}	Капецитабин 1000 мг/м ² в сутки внутрь 2 раза в день с 1-го по 14-й дни + цисплатин 60 мг/м ² в/в в 1-й день. Цикл каждые 21–28 дней

Лечение проводят до прогрессирования или непереносимой токсичности.
¹ Входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.
² Препарат применяется не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата, и может быть рекомендован решением консилиума.

Рекомендуемый алгоритм лечения распространенного ПКРК представлен на рис. 10.

4.3. Лечение карциномы Меркеля

4.3.1. Лечение локальных форм карциномы Меркеля (I–II стадия)

Хирургическое лечение (радикальное иссечение первичной опухоли в пределах здоровых тканей) является обязательным этапом лечения локальных форм КМ при отсутствии противопоказаний к хирургическому лечению, а также в тех случаях, когда хирургическое лечение не приведет к выраженным нарушениям функции органа или выраженным косметическим дефектам. Алгоритм принятия решения о тактике лечения

пациента с КМ (первичная опухоль без клинических признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов) представлен на рис. 12.

При противопоказаниях к радикальному хирургическому лечению или высокой вероятности осложнений (деформации, выраженные нарушения функции органа, серьезный косметический дефект) хирургический этап может быть заменен на радикальный курс ЛТ (режимы ЛТ представлены в табл. 10).

Проведение адъювантной лекарственной терапии после радикального хирургического лечения и ЛТ при I–II стадии не рекомендовано.

При КМ БСЛУ рекомендована всем пациентам с наличием первичной опухоли или п/о рубца после ее удаления при отсутствии клинических и рентгенологических признаков поражения регионарных лимфоузлов в сроки до 3-х месяцев после удаления первичной опухоли (в случае, если она удалена).

В случае выполнения БСЛУ при отсутствии признаков метастатического поражения лимфатического узла при окраске срезов гематоксилином и эозином необходимо проведение ИГХ исследования с применением следующих маркеров: СК 20 (цитокератин 20) — обязательный маркер, дополнительно — панцитокератины (АЕ1/АЕ3).

В 2022 г. получены данные, свидетельствующие о высокой диагностической чувствительности ИГХ маркера SATB2 при выявлении метастазов КМ в лимфатических узлах, особенно при СК20-негативных опухолях.

Таблица 10. Рекомендуемые дозы ЛТ на область первичного очага у пациентов с КМ

Первичный очаг после хирургического лечения (данные патологоанатомического исследования операционного материала)	Рекомендуемая СД, Гр
Края резекции без признаков опухолевого роста	50–56
В краях резекции микроскопические признаки опухолевого роста	56–60
Макроскопически измененные края резекции и последующая резекция невозможна	60–66
Первичный очаг не был удален (отказ пациента/наличие противопоказаний к операции/возможное выраженное нарушение функции при хирургическом лечении)	60–66

Проведение ЛТ должно быть начато максимально быстро после хирургического лечения (3–4 недели). Необоснованная отсрочка ЛТ может привести к ухудшению результатов лечения и прогноза. Для достижения адекватной дозы на область первичной опухоли необходимо использовать болюс. Широкие края (5 см) вокруг первичной опухоли должны быть использованы, если это возможно. При использовании электронов энергия и предписанная изодоза должны быть выбраны так, чтобы подвести адекватную дозу на латеральный и глубокие края. Стандартный режим фракционирования — 2 Гр в день. При паллиативной ЛТ режим фракционирования может быть выбран в зависимости от основных целей терапии (30 Гр за 10 фракций, 20 Гр за 4–5 фракций, или 8 Гр за 1 фракцию).

4.3.2. Лечение пациентов с метастазами КМ в регионарных лимфоузлах (III стадия)

Обязательное лечение при резектабельном процессе включает:

- адекватное иссечение первичной опухоли (если не было выполнено ранее);
- регионарную лимфаденэктомию (у всех пациентов);
- адъювантную ЛТ (дозы и условия представлены в табл. 11).

Адъювантная ХТ в рамках рутинной клинической практики не рекомендована, но может быть назначена при определенных обстоятельствах: молодой возраст пациента, наличие неблагоприятных прогностических факторов (более 4 пораженных лимфоузлов и выход за пределы капсулы лимфоузла) (табл. 12).

Приоритетным является участие пациентов в клинических исследованиях с использованием адъювантной и/или неоадъювантной терапии.

Таблица 11. Рекомендуемые дозы лучевой терапии при поражении регионарных лимфоузлов

Состояние регионарных лимфатических узлов (различные клинические сценарии)	Рекомендуемая СД, Гр
БСЛУ или лимфаденэктомия не выполнялись	
• клинически не измененные (но есть риск субклинических проявлений)	46–50
• клинически определяемые метастазы	60–66
БСЛУ выполнена, лимфаденэктомия не выполнялась	
• метастазов в лимфоузлах нет	ЛТ не показана
• метастазов в лимфоузлах нет; в связи с локализацией опухоли в области головы и шеи существует риск ложноотрицательного результата БСЛУ	46–50
• микроскопически N + при БСЛУ	50
Выполнена лимфаденэктомия	
• неблагоприятные прогностические факторы: ≥ 4 пораженных лимфоузлов, выход за пределы капсулы лимфоузла	50–60
• неблагоприятных прогностических факторов нет	ЛТ не показана

Таблица 12. Возможные режимы адъювантной химиотерапии

Этопозид + цисплатин	Этопозид ¹ 120 мг/м ² в/в в 1–3-й дни + цисплатин ¹ 60–80 мг/м ² в/в в 1-й день. Начало очередного курса на 22-й день. 4–6 курсов.
Этопозид + карбоплатин	Этопозид ¹ 100–120 мг/м ² в/в в 1–3-й дни + карбоплатин AUC5–6 в/в в 1-й день. Начало очередного курса на 22-й день. 4–6 курсов.

¹ Препарат применяется не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата, и может быть рекомендован решением консилиума.

Рекомендуемый алгоритм лечения пациентов с метастазами КМ в регионарных лимфоузлах (III стадия) представлен на рис. 13.

4.3.3. Лечение пациентов с метастатической или неоперабельной КМ

В качестве терапии I линии при ожидаемой продолжительности жизни более 12 недель рекомендовано использование МКА блокаторов PD1 (пембролизумаб, ниволумаб) или МКА блокаторов PDL1 (авелумаб) (табл. 13).

Таблица 13. Рекомендуемые режимы иммунотерапии, применяемые для лечения метастатической и нерезектабельной КМ в I и последующих линиях терапии

Препарат	Схема
Авелумаб (класс II, уровень A)	10 мг/кг или 800 мг 60-минутная в/в инфузия каждые 2 нед. Лечение проводят до прогрессирования или непереносимой токсичности
Пембролизумаб ^{1,2}	200 мг 30-минутная в/в инфузия каждые 3 нед. Лечение проводят до прогрессирования или непереносимой токсичности, но не более 24 месяцев.
Ниволумаб ^{1,2} (класс II, уровень A)	240 мг 60-минутная в/в инфузия каждые 2 нед. или 480 мг 60-минутная в/в инфузия каждые 4 нед. Лечение проводят до прогрессирования или непереносимой токсичности.
При недоступности перечисленных выше препаратов может быть рассмотрена возможность терапии другим анти-PD1 МКА	
Пролголимаб ² (анти-PD1 МКА)	1 мг/кг в/в 30-минутная инфузия каждые 2 нед. Лечение проводят до прогрессирования или непереносимой токсичности

¹ Входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

² Препарат, применяющийся не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата, и может быть рекомендован решением консилиума.

В качестве терапии второй и последующих линий, а также в качестве первой линии терапии при значительной распространенности процесса и ожидаемой продолжительности жизни менее 12 недель рекомендовано проведение ХТ (табл. 14.).

Таблица 14. Рекомендуемые режимы лекарственной терапии II и последующих линий, используемые при метастатической и нерезектабельной КМ. Лечение проводят до прогрессирования или непереносимой токсичности

Этопозид + цисплатин	Этопозид 120 мг/м ² в/в в 1–3-й дни + цисплатин 60–80 мг/м ² в/в 1-й день. Начало очередного курса на 22-й день
Этопозид + карбоплатин	Этопозид 100–120 мг/м ² в/в в 1–3-й дни + карбоплатин АUC5–6 в/в в 1-й день. Начало очередного курса на 22-й день
CAV	Циклофосфамид 600–1000 мг/м ² в/в в 1-й день + доксорубин 50 мг/м ² в/в в 1-й день + винкристин 1,4 мг/м ² в/в в 1-й день. Начало очередного курса на 22-й день
Паклитаксел ¹ + карбоплатин	Паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день + карбоплатин АUC5–6 в/в в 1-й день. Начало очередного курса на 22-й день
Этопозид ¹	50 мг/м ² внутрь в 1–21-й дни внутрь. Начало очередного курса на 29-й день

Ипилимумаб ¹ + ниволумаб ¹ (класс III, уровень В)	Ипилимумаб 1 мг/кг в/в + ниволумаб 3 мг/кг в/в капельно в 1-й день. Максимум — 4 введения. Начало очередного курса на 22-й день ЛИБО Ипилимумаб 3 мг/кг в/в капельно + ниволумаб 1 мг/кг в/в капельно в 1-й день. Максимум — 4 введения. Начало очередного курса на 22-й день
Пазопаниб ¹	Пазопаниб 800 мг в сутки внутрь длительно
Аналоги соматостатина продолженного действия (в случае наличия экспрессии рецепторов соматостатина 2 типа (SSTR2) в опухоли)	Октреотид — 30 мг в/м 1 раз в 28 дней, длительно либо Ланреотид — 120 мг п/к 1 раз в 28 дней, длительно

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

ЛТ может быть рекомендована пациентам с распространенной стадией КМ с паллиативной целью. Показанием к ЛТ терапии при лечении метастатической КМ с паллиативной целью может быть уменьшение объема опухолевого поражения (в том числе в сочетании с ХТ или иммунотерапией) или купирование болевого синдрома. С паллиативной целью ЛТ может быть использована в дозе 30 Гр за 10 фракций или в режиме гипофракционирования в сочетании с иммунотерапией анти-PD1/PDL1 МКА.

Рекомендуемый алгоритм лечения пациентов с метастатической или неоперабельной КМ представлен на рис. 14.

5. ПРОФИЛАКТИКА НЕМЕЛАНОЦИТАРНЫХ ОПУХОЛЕЙ КОЖИ

В целях снижения риска возникновения БКРК, ПКРК и КМ рекомендуется избегать избыточной инсоляции, солнечных ожогов или воздействия искусственного УФ излучения. Специфической профилактики ПКРК и КМ не существует. Применение никотинамида позволяет снизить риск возникновения БКРК.

6. НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ПАЦИЕНТАМИ С НЕМЕЛАНОЦИТАРНЫМИ ОПУХОЛЯМИ КОЖИ

Наблюдение направлено не только на исключение прогрессирования заболевания, но и на выявление новых случаев рака кожи и меланомы, риск появления которых у пациентов с БКРК, ПКРК и КМ значительно повышен. На протяжении жизни пациент должен избегать солнечных ожогов и регулярно самостоятельно осматривать кожные покровы на предмет подозрительных в отношении рака кожи и меланомы новообразований.

6.1. Наблюдение за пациентами с БКРК

Пациентам с БКРК после завершения лечения рекомендовано проведение физикальных осмотров с оценкой состояния кожных покровов, видимых слизистых оболочек и периферических лимфатических узлов каждые 6–12 месяцев в течение первых 5 лет, затем — ежегодно на протяжении всей жизни. Проведение инструментальных методов обследования рекомендовано только при БКРК III и IV стадии. Рекомендуемый алгоритм наблюдения за пациентами с БКРК представлен на рис. 6.

6.2. Наблюдение за пациентами с ПКРК

В зависимости от риска рецидива (табл. 7) пациентам с ПКРК после завершения лечения локализованных форм заболевания рекомендовано проведение физикальных осмотров с оценкой состояния кожных покровов, видимых слизистых оболочек и периферических лимфатических узлов со следующей периодичностью: при низком риске — каждые 3–12 месяцев в течение первых 2 лет, затем — каждые 6–12 месяцев в последующие 3 года, затем — ежегодно на протяжении всей жизни. При высоком риске рецидива — каждые 3–6 месяцев в течение первых 2 лет, затем — каждые 6–12 месяцев в последующие 3 года, затем — ежегодно на протяжении всей жизни. При очень высоком риске рецидива — каждые 3–6 месяцев в течение первых 2 лет, затем — каждые 6 месяцев в последующие 3 года, затем — ежегодно на протяжении всей жизни. Наблюдение за пациентами после завершения лечения распространённых форм заболевания включает проведение физикальных осмотров с оценкой состояния кожных покровов, видимых слизистых оболочек и периферических лимфатических узлов каждые 2–3 месяца в течение первого года, затем — каждые 2–4 месяца в течение второго года, далее — каждые 4–6 месяцев в течение ещё трёхлет и затем — каждые 6–12 месяцев на протяжении всей жизни. Дополнительно рекомендован самостоятельный осмотр лимфатических узлов. Рекомендуемый алгоритм наблюдения за пациентами с ПКРК представлен на рис. 11.

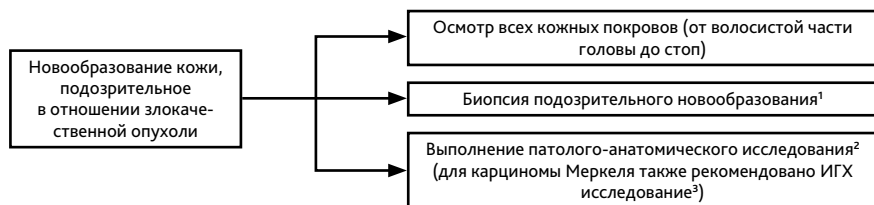
6.3. Наблюдение при карциноме Меркеля

В настоящее время нет единого мнения относительно оптимального графика наблюдения за пациентами с КМ. Всем пациентам с ранее установленным диагнозом КМ рекомендовано проводить регулярное самообследование кожных покровов и периферических лимфатических узлов и своевременно обращаться к врачу при выявлении каких-либо отклонений. В целях наиболее раннего выявления рецидива или прогрессирования заболевания рекомендуется осмотр: в течение первых 3 лет — не реже 1 раза в 3 мес., затем в течение 2 лет — каждые 6 мес. и далее — ежегодно. График и объем обследования зависит от стадии заболевания и степени риска рецидива и представлен в табл. 15. У пациентов с высоким риском рецидива перерыв между обследованиями может быть

сокращен при необходимости. Медиана времени до возникновения рецидива составляет приблизительно 8–9 мес., а большинство рецидивов (90 %) возникают в срок до 24 мес.

Таблица 15. Объем обследований при наблюдении за пациентами с КМ

Стадия заболевания (или экви- валент)	Физикальный осмотр			УЗИ лимфоузлов			Лучевая диагностика в полном объеме		
	Г О Д Ы			Н А Б Л Ю Д Е Н И Я					
	1–3	4–5	6–10	1–3	4–5	6–10	1–3	4–5	6–10
I–II	Каж- дые 3 мес.	Каж- дые 6 мес.	Каж- дые 12 мес.	Каж- дые 3 мес.	Каж- дые 6 мес.	По показа- ниям	Каж- дые 3 мес.	Каж- дые 6 мес.	По пока- заниям
III–IV	Каж- дые 3 мес.	Каж- дые 6 мес.	Каж- дые 12 мес.	Каж- дые 3 мес.	Каж- дые 6 мес.	По показа- ниям	Каж- дые 3 мес.	Каж- дые 6 мес.	По пока- заниям

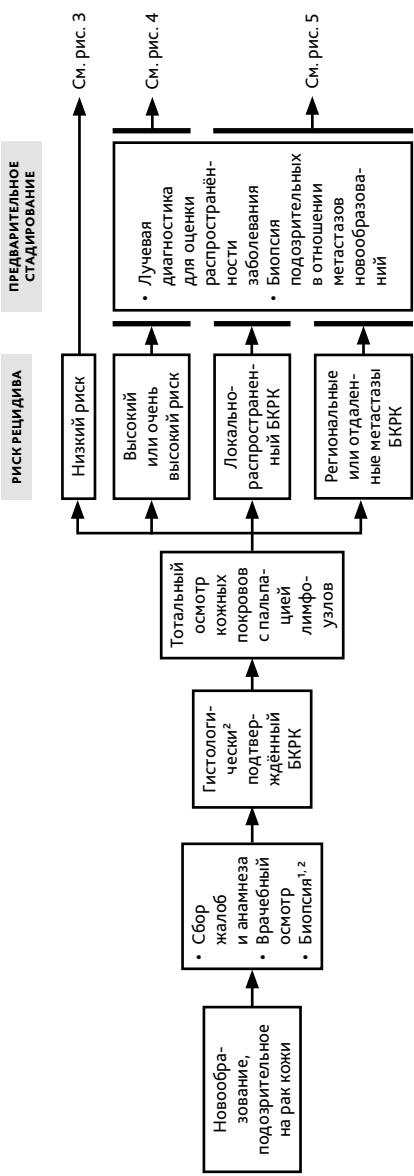


¹ Тип биопсии определяют индивидуально в зависимости от размеров, локализации новообразования и предполагаемого диагноза (экзцизионная биопсия, инцизионная биопсия, панч-биопсия).

² Для всех злокачественных опухолей кожи предпочтительным методом патологоанатомического исследования является гистологическое, а не цитологическое (!) исследование.

³ При КМ гистологическое исследование должно быть дополнено ИГХ исследованием для подтверждения диагноза КМ и дифференциальной диагностики с другими опухолями. Рекомендовано использовать следующие ИГХ маркеры КМ: цитокератин 20, панцитокератины, тиреоидный фактор транс-крипции 1, маркеры нейроэндокринной дифференцировки — хромогранин А, синаптофизин, CD56, Ki-67, SATB2.

Рисунок. 1. Рекомендуемый диагностический алгоритм при выявлении новообразования кожи, подозрительного в отношении злокачественной опухоли.



¹ Тип биопсии определяют индивидуально в зависимости от размеров, локализации новообразования и предполагаемого диагноза (экцизионная биопсия, инцизионная биопсия или панч-биопсия).

² Для всех злокачественных опухолей кожи предпочтительным методом патоморфологического исследования является гистологическое, а не цитологическое (!) исследование.

Рисунок 2. Рекомендуемый общий алгоритм диагностики базальноклеточного рака кожи (БКРК)

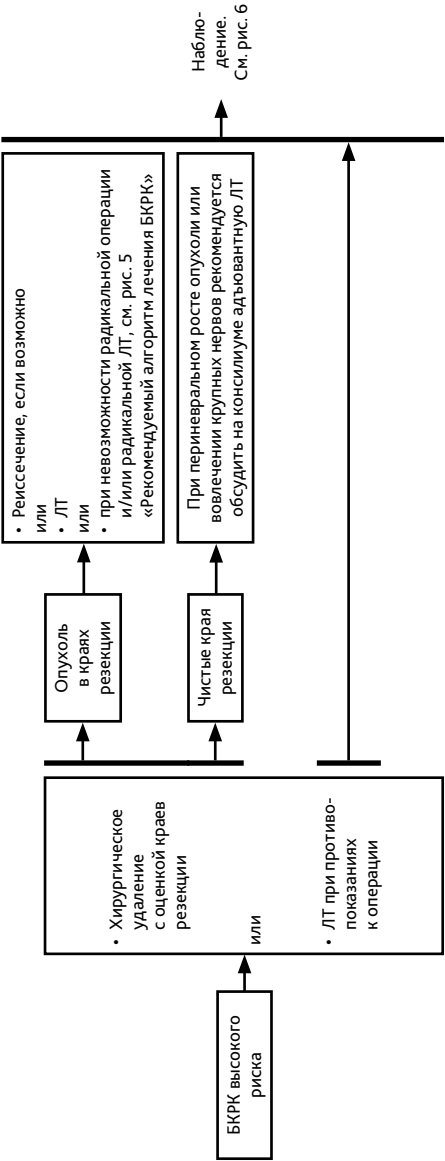


Рисунок 4. Рекомендуемый алгоритм лечения БКРК высокого риска

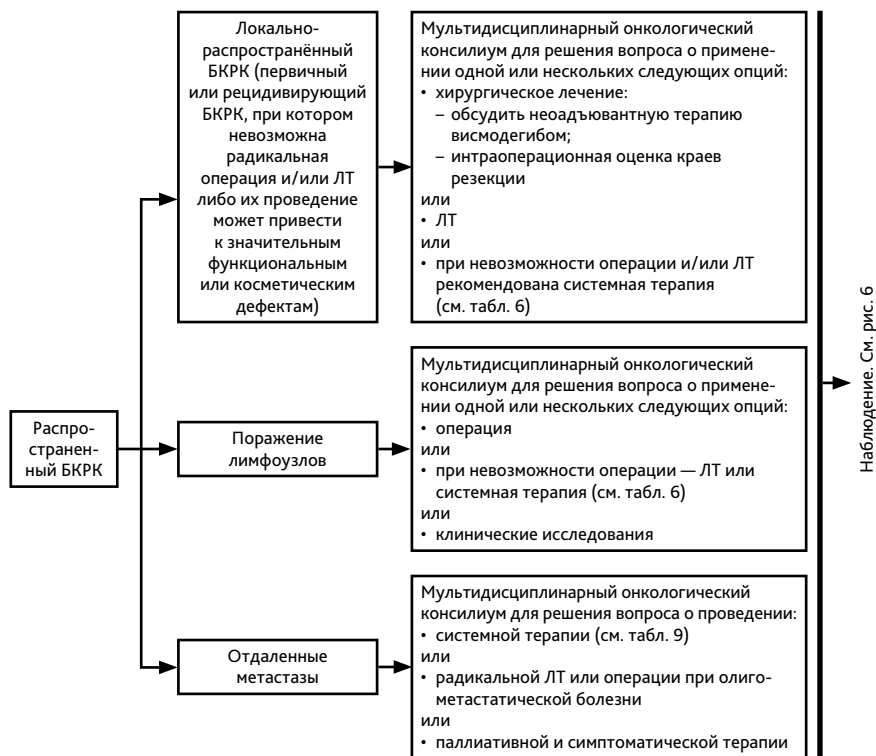


Рисунок 5. Рекомендуемый алгоритм лечения распространенного БКРК

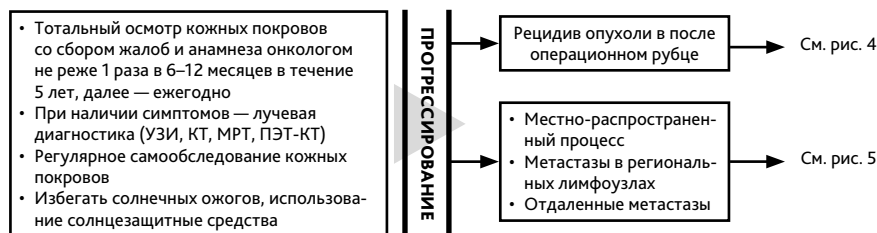
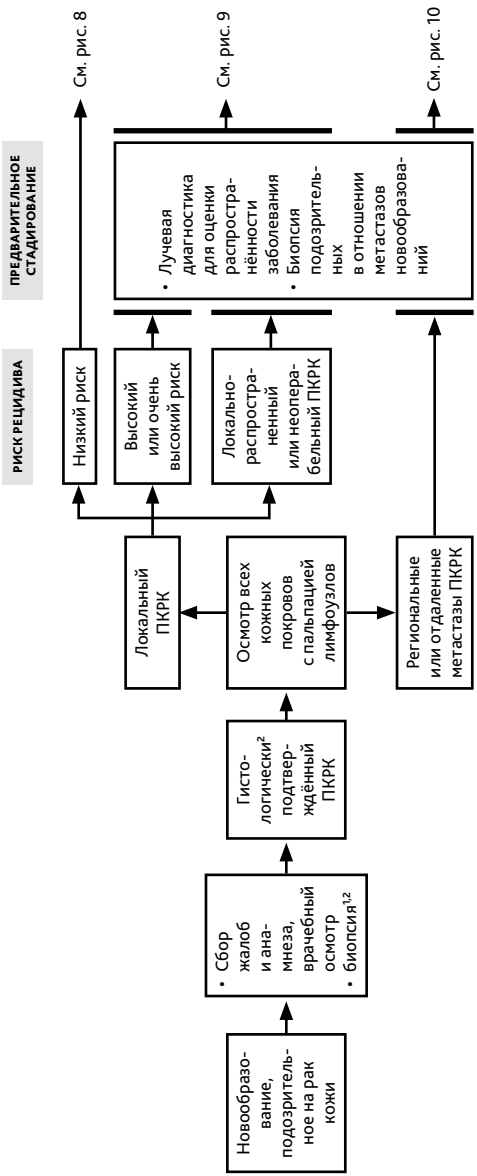


Рисунок 6. Рекомендуемый алгоритм наблюдения за пациентами с БКРК без признаков заболевания



¹ Тип биопсии определяют индивидуально в зависимости от размеров, локализации новообразования и предполагаемого диагноза (экцизионная биопсия, инцизионная биопсия или панч-биопсия).
² Для всех злокачественных опухолей кожи предпочтительным методом патолого-анатомического исследования является гистологическое, а не цитологическое (!) исследование.

Рисунок 7. Рекомендуемый общий алгоритм диагностики плоскоклеточного рака кожи (ПКРК)

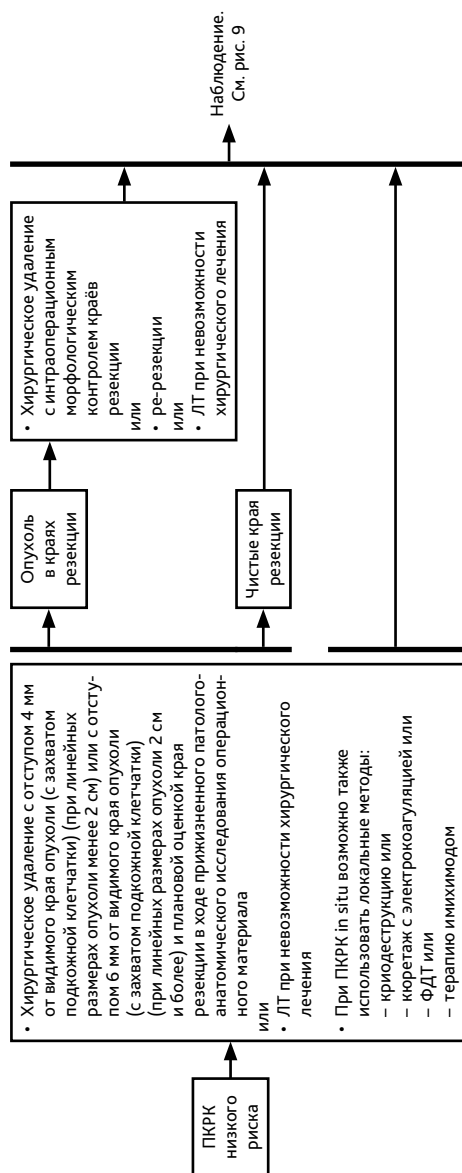


Рисунок 8. Рекомендуемый алгоритм лечения ПРК низкого риска

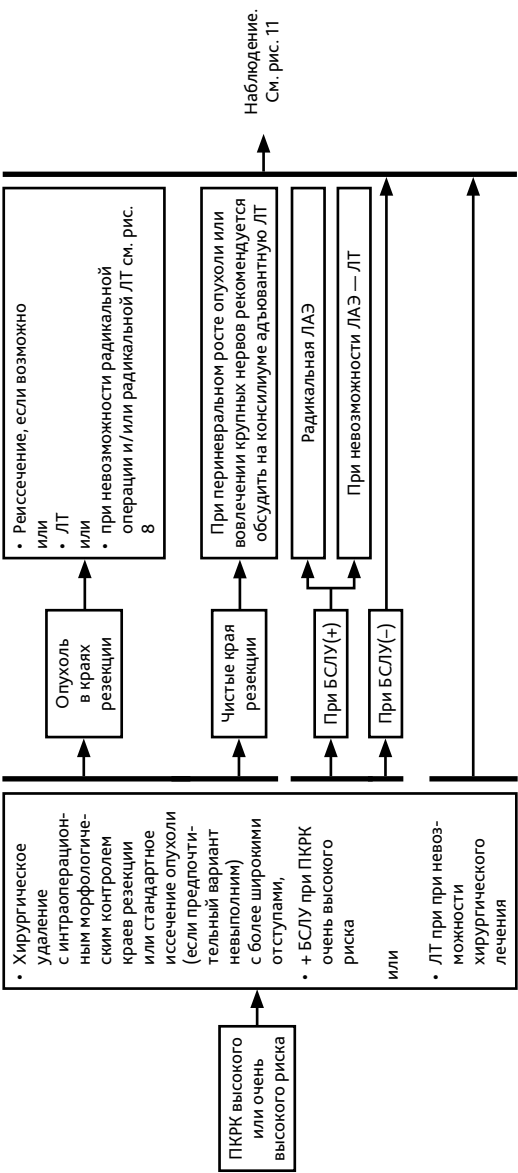


Рисунок 9. Рекомендуемый алгоритм лечения ПКРК высокого или очень высокого риска

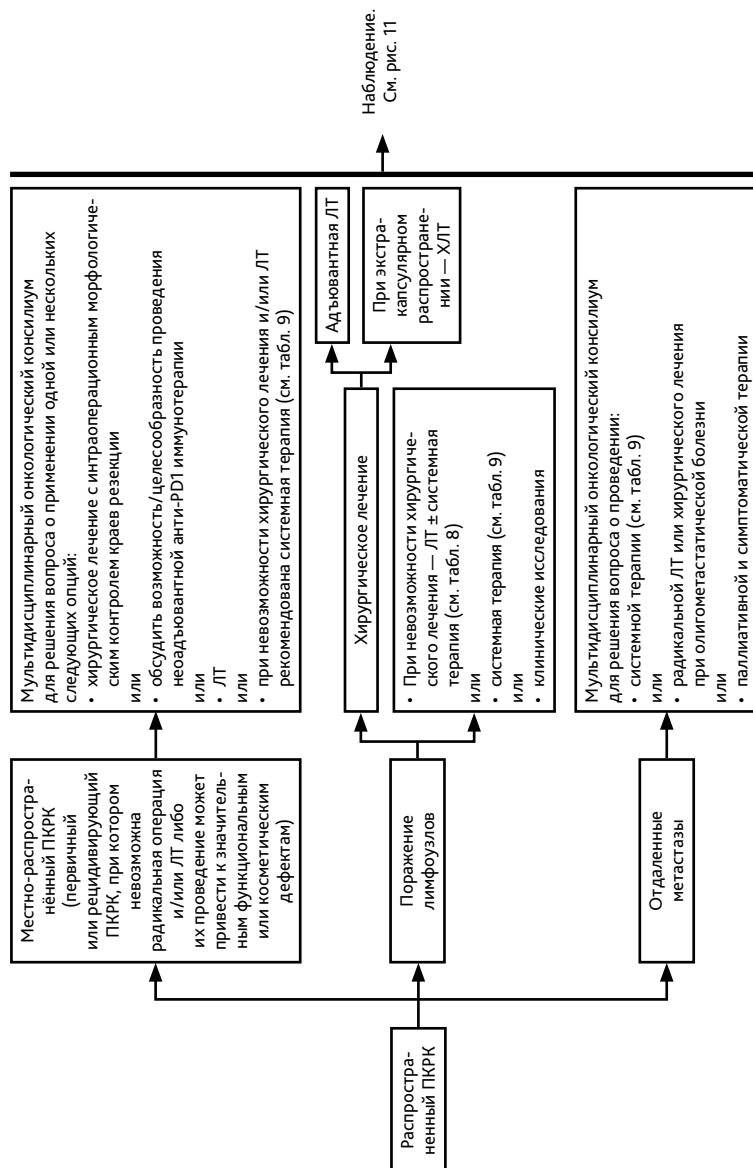


Рисунок 10. Рекомендуемый алгоритм лечения распространенного ПКР

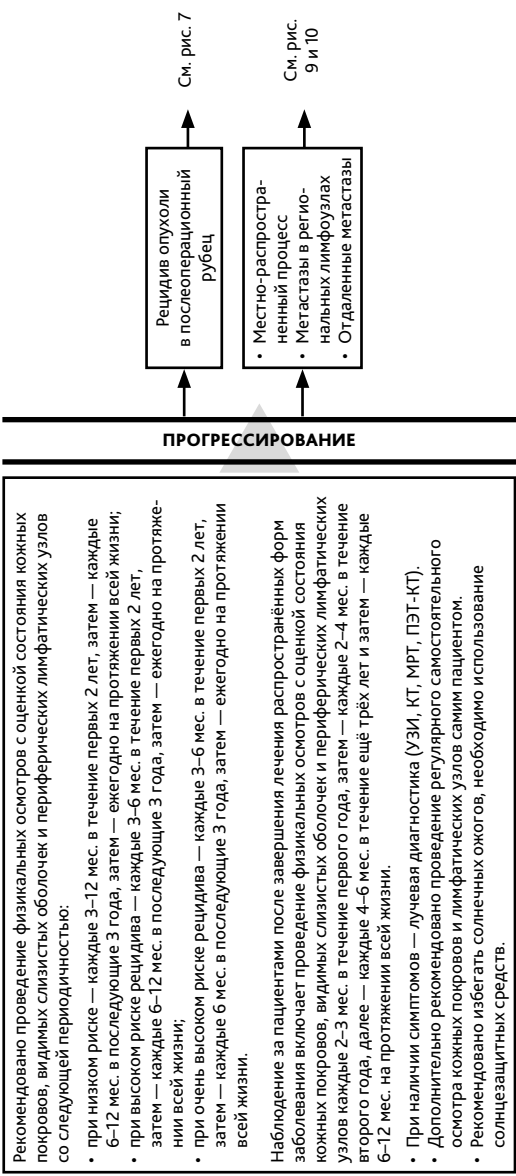
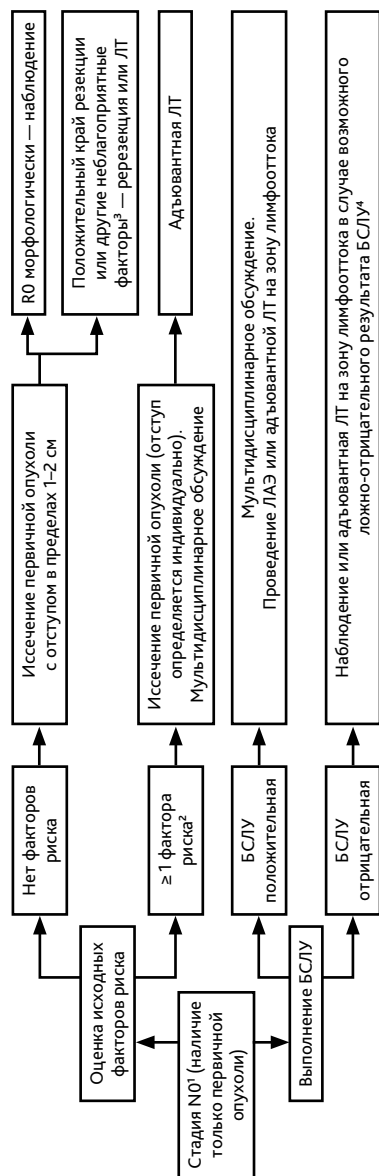


Рисунок 11. Рекомендуемый алгоритм наблюдения за пациентами с ПКРК без признаков заболевания



¹ Подтверждено клинически и радиологически (выполнен достаточный объем диагностических исследований для оценки распространенности процесса):

- УЗИ первичной опухоли и мягких тканей вокруг нее, регионарных лимфоузлов;
- КТ органов грудной, брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием или ПЭТ-КТ в режиме «все тело» с ¹⁸F-ФДГ и в/в контрастированием.

² Факторы риска: большой размер первичной опухоли (более 1 см), локализация в области головы и шеи, наличие лимфоваскулярной инвазии, состояние иммуносупрессии, ВИЧ-инфекция, В-клеточная неоплазия, состояние после трансплантации органа.

³ Положительный край резекции или близкий край при морфологическом исследовании, положительный сторожевой лимфоузел при БСЛУ или лимфоваскулярная инвазия.

⁴ Рассмотреть возможность эмпирической ЛТ на зону регионарных лимфоузлов в следующих случаях:

- наличие анамnestических особенностей пациента (ранее лимфоузлы были удалены по другим причинам, пораженные лимфой лимфоузлы);
- высокий риск ложно-отрицательного результата из-за возможного наличия нескольких регионарных зон лимфооттока (например, при локализации первичной опухоли в области головы и шеи);
- выявление поражения лимфоузла при лимфосцинтиграфии пациента с иммуносупрессией (после трансплантации).

Рисунок 12. Рекомендуемый алгоритм принятия решения о тактике лечения пациента с карциномой Меркеля (первичная опухоль без клинических признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов)

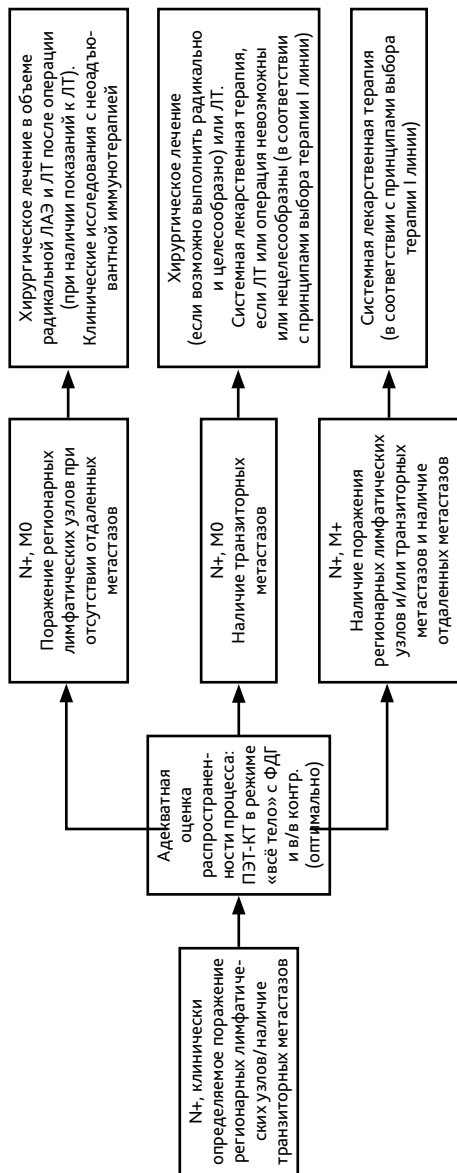


Рисунок 13. Рекомендуемый алгоритм принятия решения о тактике лечения пациента с карциномой Меркеля и поражением регионарных лимфатических узлов

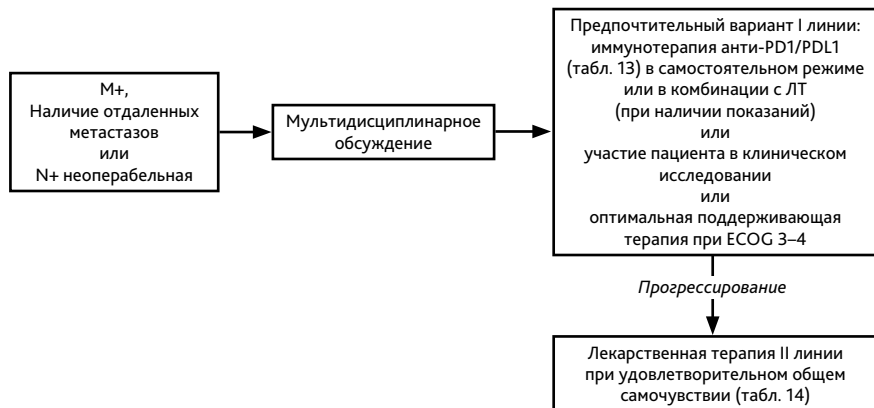


Рисунок 14. Рекомендуемый алгоритм лечения пациентов с метастатической или неоперабельной карциномой Меркеля

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.2-14>

Цитирование: Валиев А.К., Тарарыкова А.А., Тепляков В.В. и соавт. Первичные злокачественные опухоли костей. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):393–419.

ПЕРВИЧНЫЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ КОСТЕЙ

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

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

Первичные злокачественные опухоли костей скелета имеют мезенхимальное происхождение и представляют собой множество различных подтипов, которые составляют от 0,2% до 1% среди всех новообразований человека. В России ежегодно диагностируются не более 1500 новых случаев заболевания. Остеосаркома является наиболее распространенной первичной злокачественной опухолью кости. В возрасте от 15 до 29 лет на долю опухолей костей скелета приходится 3% всех опухолей, а на остеосаркому — примерно половина этих случаев. Хондросаркома, вторая по частоте встречаемости злокачественная опухоль костей, напротив, характерна для пациентов старшего возраста. Другие наиболее часто встречаемые гистологические типы костных сарком включают в себя саркому Юинга и хордому. Каждый из перечисленных гистологических типов имеет свои особенности течения заболевания, прогноза и тактики лечения, которые указаны в соответствующих разделах главы. Оставшиеся гистологические типы костных сарком (например, недифференцированная плеоморфная саркома кости, ангиосаркома или адамантинома кости) встречаются значительно реже и часто требуют индивидуального подхода в лечении. Гигантоклеточная опухоль кости (ГКО) по данным ВОЗ 2020 г. является опухолью неопределенного характера. Подтверждение диагноза и определение тактики лечения опухолей костей скелета должно быть принято в профильных онкоортопедических/саркомных центрах на мультидисциплинарных консилиумах, которые обладают опытом диагностики и лечения данного заболевания.

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

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

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

Категория Т	Оценка локальной распространённости
Для опухолей конечностей, туловища, черепа и лицевого скелета	
Tx	Опухоль не может быть оценена
T0	Нет признаков первичной опухоли
T1	Опухоль менее 8 см в наибольшем измерении
T2	Опухоль более 8 см в наибольшем измерении
T3	Множественное поражение в первичном очаге
Для опухолей позвоночника	
Tx	Опухоль не может быть оценена
T0	Нет признаков первичной опухоли
T1	Опухоль поражает один позвонок или два смежных
T2	Опухоль поражает три смежных позвонка
T3	Опухоль поражает четыре и более смежных позвонков или имеется поражение несмежного сегмента позвоночника
T4	Опухоль распространяется в спинномозговой канал или на магистральные сосуды
T4a	Распространение в спинномозговой канал
T4b	Опухоль прорастает в сосуды или вызывает тромбоз в магистральных сосудах

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

Группировка критериев TNM, G для определения стадии опухолей костей				
T	N	M	G	Стадия
T1	N0	M0	G1, X	Стадия IA
T2, 3	N0	M0	G1, X	Стадия IB
T	N	M	G	Стадия
T1	N0	M0	G2, 3	Стадия IIA
T2	N0	M0	G2, 3	Стадия IIB
T3	N0	M0	G2, 3	Стадия III
Любая T	N0	M1a	Любая G	Стадия IVA
Любая T	N1	Любая M	Любая G	Стадия IVB
Любая T	Любая N	M1b	Любая G	

2. ДИАГНОСТИКА

2.1. Общие принципы

Дифференциальный диагноз саркомы кости проводится с остеомиелитом, другими доброкачественными опухолями, но в большей степени с метастатическим поражением, так как метастазы в кости составляет примерно 95% всех опухолевых поражений костей скелета. Дифференциальный диагноз может сильно зависеть от возраста пациента. У пациентов моложе 5 лет деструктивное поражение костей может быть интерпретировано преимущественно либо как метастатическая нейробластома, либо как гистиоцитоз из клеток Лангерганса. Для пациентов в возрасте старше 5 лет вероятность первичной костной саркомы выше. После 40 лет костные метастазы и миелома будут наиболее вероятными диагнозами. Рекомендованный алгоритм диагностики представлен на рис. 1.

2.2. Рентгенологическая оценка

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

Классическая стандартная рентгенография может быть рекомендована как самый быстрый и простой метод визуализации при подозрении на первичную саркому кости.

КТ является дополнительным уточняющим методом исследования пациентов с опухолями костей, так же является оптимальным методом навигации при малоинвазивных диагностических процедурах (чрескожная биопсия кости).

МРТ является методом, который наиболее точно позволяет оценить состояние костей и мягких тканей *in vivo*. Метод не связан с рентгеновским облучением и позволяет с высокой точностью отличать солидный (опухолевый) компонент, кистозный компонент, фиброзную ткань, жировую ткань и т. д. Контрастирование при опухолях костей рутинно не показано ни при КТ, ни при МРТ, в отдельных случаях выполняется при клинической целесообразности по назначению врачей. Абсолютным показанием к контрастированию при МРТ костно-мышечной системы является подозрение на метастатическое поражение оболочек спинного мозга, которое очень часто не визуализируется при нативном исследовании.

При отсутствии противопоказаний МРТ рекомендуется проводить всем пациентам с первичными опухолями костей. При невозможности проведения МРТ, в том числе в связи с болевым синдромом, возможна замена на РКТ, при наличии внекостного компонента для оценки его распространенности желательно с в/в контрастированием.

Желательно проведение всех диагностических исследований до биопсии, т. к. изменения после биопсии могут затруднить анализ полученных изображений.

В табл. 2 представлен оптимальный алгоритм рентгенологического обследования пациентов с опухолями костей.

Таблица 2. Рекомендуемый алгоритм рентгенологической диагностики опухолей костей скелета

Опухоль	Минимальный обязательный комплекс обследований	Дополнительные методы
Остеосаркома	<ul style="list-style-type: none">Рентгенография первичного очагаМРТ первичного очагаКТ первичного очага (для планирования биопсии и ортопедического решения)КТ ОГКУЗИ/КТ с в/в контрастированием ОБП1	<ul style="list-style-type: none">ПЭТ-КТ (по показаниям)МРТ головного мозга (по показаниям)
Хондросаркома	<ul style="list-style-type: none">Рентгенография первичного очагаМРТ первичного очагаКТ первичного очага (для планирования биопсии и ортопедического решения)КТ ОГКУЗИ/КТ с в/в контрастированием ОБП	<ul style="list-style-type: none">Остеосцинтиграфия при подозрении на вторичную хондросаркому (на фоне множественных доброкачественных хрящеобразующих опухолей)
Саркома Юинга	<ul style="list-style-type: none">Рентгенография первичного очагаМРТ первичного очагаКТ первичного очага (для планирования биопсии и ортопедического решения)КТ ОГКУЗИ/КТ с в/в контрастированием ОБП	<ul style="list-style-type: none">Остеосцинтиграфия (по показаниям)ПЭТ-КТ (по показаниям)МРТ головного мозга (по показаниям)

Опухоль	Минимальный обязательный комплекс обследований	Дополнительные методы
Хордома	<ul style="list-style-type: none"> • МРТ первичного очага • КТ первичного очага (для планирования биопсии и ортопедического решения) • КТ ОГК² 	–
Гигантоклеточная опухоль	<ul style="list-style-type: none"> • Рентгенография первичного очага • МРТ первичного очага • КТ первичного очага (для планирования биопсии и ортопедического решения) • КТ ОГК 	<ul style="list-style-type: none"> • В динамике в процессе терапии деносумабом: <ul style="list-style-type: none"> – КТ + МРТ первичного очага – КТ ОГК при наличии метастазов в легких
Другие опухоли костей	<ul style="list-style-type: none"> • Рентгенография первичного очага • МРТ первичного очага • КТ первичного очага (для планирования биопсии и ортопедического решения) 	<ul style="list-style-type: none"> • КТ ОГК (по показаниям) • УЗИ/КТ ОБП с в/в контрастирование (по показаниям) • МРТ головного мозга (по показаниям) • ПЭТ-КТ (по показаниям) • остеосцинтиграфия (по показаниям) и др.

¹ ОБП — органы брюшной полости.

² ОГК — органы грудной клетки.

2.3. Принципы выполнения биопсии

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

2.4. Морфологическое исследование опухолей костей

Морфологическая диагностика опухолей костей представляет собой большую сложность, что связано с большим разнообразием нозологических форм и подтипов опухоли. Достаточным может считаться объем материала, необходимый для достоверной верификации клинического диагноза и может варьировать от 3–5 мм диаметром до 1–1,5 см в наибольшем измерении. В табл. 3 представлены диагностические критерии для костных сарком.

Таблица 3. Диагностические критерии для костных сарком

Опухоль	Обязательные диагностические критерии	Дополнительные критерии
Остеосаркома	Признаки выраженной клеточной атипии и продукция патологического остеоида	Амплификация MDM2 при паростальной и интрамедуллярной остеосаркоме низкой степени злокачественности
Хондросаркома	Повышенная клеточность, инвазивный характер роста, миксоидный матрикс, наличие фигур митозов	Мутации IDH1 и IDH2 при классической хондросаркоме
Саркома Юинга	Мелкокруглоклеточная картина, CD99-мембранный локус экспрессии при ИГХ исследовании	Цитогенетическое исследование (перестройка гена EWSR1/FUS с партнером семейства ETS)
Хордома	Локализация (аксиальный скелет), эпителиоидная морфология клеток с признаками нотохордальной дифференцировки, миксоидный матрикс	ИГХ исследование на экспрессию brachyury и pan-cytokeratin.
Гигантоклеточная опухоль	Мононуклеарный неопластический компонент, гигантские многоядерные остеокластоподобные клетки	ИГХ исследование на экспрессию G34W (H3F3A)

Заключение формулируется с указанием локализации патологического процесса, конкретной нозологической единицы, с обязательным указанием кода по МКБ. Помимо этого, для опухолей костей необходимо указать ICD-O код. Например: конвенциональная остеосаркома дистального метадиафиза правой бедренной кости, хондробластический вариант. ICD-O code 9180/3. МКБ-10 C40.2. При наличии достаточной клинической информации производится стадирование по системе pTNM. Если при макроскопическом исследовании не представляется возможным судить о радикальности иссечения опухоли, применяют специальные окраски для маркировки краев резекции (отмечается в протоколе исследования).

3. ЛЕЧЕНИЕ

3.1. Общие принципы лечения опухолей костей скелета

В связи с редкостью патологии и сложностью лечения, общепринятым является лечение в референсных саркомных центрах, способных обеспечить доступ к полному

спектру медицинской помощи и экспертным мнениям. В таких центрах терапия проводится либо в рамках проспективных, часто совместных клинических исследований, либо в рамках установленных протоколов лечения. Далее приведены общие принципы лечения пациентов с саркомами костей скелета и более детально — особенности наиболее частых типов сарком костей.

3.1.1. Хирургическое лечение

Хирургическое лечение пациентов со злокачественными опухолями костей является одним из важнейших и ключевых в комбинированном лечении, поэтому оно должно выполняться в специализированных многопрофильных онкологических клиниках с врачебным персоналом, имеющим опыт лечения данной категории больных. Основной целью хирургического лечения является радикальное удаление опухоли с максимальной возможностью выполнения органосохраняющего вмешательства, главным условием которого является абластичное удаление опухоли. Радикальные органосохраняющие операции на костях конечностей подразумевают под собой сегментарные резекции кости с удалением опухоли en block (в пределах здоровых тканей) с отступом от края опухоли не менее 3–5 см (при отсутствии опухолевого поражения в костномозговом канале оставшейся части кости), с замещением дефекта эндопротезом удаленного фрагмента скелета. При выборе вида эндопротеза предпочтение должно отдаваться современным модульным системам онкологического протезирования. При выполнении радикального хирургического лечения в редких анатомических локализациях может быть рассмотрен вариант замещения дефекта индивидуальными системами протезирования.

В случае невозможности выполнения радикальной органосохраняющей операции показаны радикальные калечащие операции, которые выполняются при:

- поражении магистральных сосудисто-нервных структур, при которых невозможно выполнение реконструктивно-пластических операций;
- обширном местнораспространенном опухолевом процессе;
- вовлечении в опухолевый процесс всех мышечных футляров;
- по жизненным показаниям (угроза кровотечения, распад опухоли).

При небольших по размеру хондросаркомах G1 и гигантоклеточной опухоли возможно выполнение радикального хирургического лечения в объеме экскохлеации опухоли с обязательной обработкой полости локальными адъювантами (бор (механический), спирт 96% и т. д).

3.1.2. Лекарственное лечение

Периоперационная ХТ как часть комбинированного лечения пациентов с локализованной остеосаркомой и СЮ значительно улучшает 5-летнюю выживаемость (до 60% и 75% соответственно). Общая продолжительность комбинированного лечения СЮ составляет не менее 12 месяцев. Классическая хондросаркома и хордома, напротив,

обладают низкой чувствительностью к ХТ, поэтому лекарственная терапия при данных типах костных сарком применяется в случае невозможности выполнения хирургического лечения или ЛТ, а проявления заболевания являются клинически значимыми (например, выраженный болевой синдром). Особенности лекарственной терапии наиболее частых гистологических типов описаны ниже.

3.1.3. Лучевая терапия

Костные саркомы обладают низкой чувствительностью к ЛТ, поэтому решение о проведении облучения должно быть принято только на консилиуме. При наличии показаний возможно рассмотреть вопрос о проведении стереотаксической радиохирургии, стереотаксической ЛТ, протонной ЛТ. В случае множественных метастазов рекомендуется рассмотреть возможность проведения системной радиотерапии Sm153-EDTMP. В случае олигометастатического поражения рекомендуется рассмотреть возможность проведения стереотаксической ЛТ или радиохирургии. Подобно хирургическому и лекарственному лечению проведение ЛТ рекомендуется в одном специализированном медицинском учреждении с большим опытом работы.

3.2. ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ КОСТЕЙ СКЕЛЕТА

3.2.1. Остеосаркома

Остеосаркома (ОС) — это злокачественная опухоль, клетки которой продуцируют остеоид или незрелую кость. Новообразование может возникать интрамедуллярно (80% случаев), юкстакортикально или в мягких тканях. Классическая остеосаркома чаще поражает метафизарные отделы длинных трубчатых костей, в частности кости, формирующие коленный сустав. С учетом локализации и степени дифференцировки выделяют следующие типы остеосарком:

- интрамедуллярные:
 - 1) высокой степени злокачественности (80% случаев всех остеосарком)
 - 2) низкой степени злокачественности (2%)
- юстакортикальные:
 - 1) паростальные (низкая степень злокачественности)
 - 2) периостальные (промежуточная степень злокачественности)
 - 3) поверхностная остеосаркома высокой степени злокачественности.

Особые формы ОС — мелкоклеточная (МКОС) и телеангиэктатическая (ТАЭОС) остеосаркомы, требуют индивидуального подхода.

Клинические проявления соответствуют костным саркомам в общем. Исходно высокие уровни ЩФ и ЛДГ могут снижаться на фоне предоперационной терапии и, наряду с другими методами, рекомендуются в качестве маркеров эффективности лечения.

Периоперационная химиотерапия. Неоадъювантная и адъювантная ХТ в сочетании с радикальным хирургическим лечением позволяет повысить общую 5-летнюю выживаемость при остеосаркоме до 71%, а при локализованной форме — приблизить к 80%. Оптимальное начало индукционной ХТ — не позднее 3–4 недель с момента диагностической биопсии. Режимы ХТ при локализованной и генерализованной остеосаркоме представлены в табл. 4 и 7.

Таблица 4. Выбор схемы химиотерапии при остеосаркоме

	Предпочтительные схемы	Альтернативные схемы
Неоадъювантная терапия, 2–4 цикла (первая линия, 6 циклов) (МКЗ 0-В)	<ul style="list-style-type: none"> • AP • MAP 	<ul style="list-style-type: none"> • HD I
Адъювантная терапия при лечебном патоморфозе > III степени (некроз опухоли более 90 %, 2–4 цикла) (МКЗ 0-С)	<ul style="list-style-type: none"> • AP • MAP 	<ul style="list-style-type: none"> • HD I
Адъювантная терапия при лечебном патоморфозе < III степени (некроз опухоли менее 90 %, 6 циклов) (МКЗ 0-С)	<ul style="list-style-type: none"> • HD I 	<ul style="list-style-type: none"> • GemTax
Последующие линии (МКЗ II-В)	<ul style="list-style-type: none"> • HD I, 6–8 циклов • GemTax, 6–8 циклов • Регорафениб, до прогрессирования или неприемлемой токсичности) • Сорафениб, до прогрессирования или неприемлемой токсичности) 	<ul style="list-style-type: none"> • Кабозантиниб, до прогрессирования или неприемлемой токсичности • Циклофосамид + топотекан, 6 циклов • Сорафениб + эверолимус, до прогрессирования или неприемлемой токсичности • HD Mtx, 6–10 циклов

Предоперационное лекарственное лечение оказывает раннее воздействие на микрометастазы и улучшает условия для радикального локального лечения. Для промежуточной оценки эффекта (в специализированных центрах) должны использоваться клинические, инструментальные и лабораторные критерии, позволяющие при необходимости сменить режим ХТ. Обязательным условием проведения ХТ является строгое соблюдение методики введения высоких доз метотрексата, ифосфамида, цисплатина. Использование метотрексата оправдано у пациентов молодого возраста, эффективность у больных старше 40 лет сомнительна, поэтому у данного контингента в качестве первой линии рассматривается схема AP. Послеоперационная ХТ направлена на продолжение системного воздействия на микрометастазы и консолидацию лечебного эффекта после радикального удаления первичной опухоли. Лечебный патоморфоз (степень некротизации, оцененная при

тщательном изучении всей удаленной опухоли) продолжает оставаться независимым фактором прогноза. При выраженном гистологическом ответе на предоперационную ХТ (некроз опухоли > 90%) рекомендуется продолжить лечение теми же препаратами. 5-летняя безрецидивная выживаемость в данной клинической ситуации достигает 70–80%. В то же время в случае слабо выраженного ответа (некроз опухоли < 90%) и переходе на альтернативные схемы адъювантной ХТ или добавлении новых цитостатиков 5-летняя безрецидивная выживаемость составляет около 45–57%.

Хирургическое лечение. Органосохраняющие операции являются современным стандартом лечения пациентов с остеосаркомой. Принципы хирургического лечения для остеосаркомы соответствуют общим принципам хирургического лечения костных сарком. В случае невозможности выполнения радикальной органосохраняющей операции рекомендовано выполнение калечащих радикальных вмешательств в объеме ампутации или экзартикуляции конечности.

Особенности тактики лечения в зависимости от рентген-морфологического варианта остеосаркомы и распространенности заболевания представлен на схеме 1.

Лучевая терапия. Проведение ЛТ следует рассмотреть при R1 или R2 резекции, а также в случае невозможности выполнения оперативного лечения:

- послеоперационный курс дистанционной ЛТ проводится в режиме стандартного фракционирования РОД 2 Гр до СОД 54 Гр на ложе удаленной опухоли, СОД 64–68 Гр на область R1 или R2 резекции;
- при невозможности выполнения радикального хирургического лечения показано проведение курса дистанционной ЛТ на область опухоли в РОД 2 Гр до СОД 60–70 Гр (в зависимости от толерантности окружающих тканей).

Лечение рецидива заболевания. Примерно у 30–40% пациентов со IIB стадией и у 80% больных с IIIB стадией развивается прогрессирование в течение первых двух лет после окончания программной терапии. При возникновении рецидива заболевания лечение направлено на достижение второй ремиссии путем хирургического удаления всех опухолевых образований или применения аблативных методик. При рефрактерном течении остеосаркомы и раннем прогрессировании выбор второй линии ХТ зависит от первичного лечения (табл. 4 и 7). При позднем прогрессировании возможно возвращении к ранее использованному режиму ХТ.

Факторы прогноза. Наиболее существенными факторами неблагоприятного прогноза считаются наличие метастазов в момент установления диагноза, слабо выраженный лечебный патоморфоз после предоперационной ХТ, нерадикальное хирургическое вмешательство. При локализованной форме, некрозе опухоли > 90% и радикальной операции 5-летняя выживаемость превышает 80%. При метастатической остеосаркоме более благоприятный исход ассоциируется с небольшим количеством метастатических узлов (1–2) и достижением полной хирургической ремиссии.

3.2.2. Саркома Юинга

Саркома Юинга (СЮ) является редкой круглоклеточной высоко злокачественной опухолью, которая, согласно классификации ВОЗ 2020 г., относится к группе недифференцированных мелкокруглоклеточных сарком костей и мягких тканей. Саркома Юинга характеризуется слиянием гена EWS (EWSR1) на хромосоме 22q12 с различными членами семейства генов ETS (FLI1, ERG, ETV1, ETV4 и FEV). Слияние EWS и FLI1 на хромосоме 11 и соответствующая хромосомная транслокация t (11;22) (q24; q12) выявляется примерно у 85% пациентов. Наиболее распространенными первичными локализациями СЮ являются кости конечностей (50%), за которыми следуют таз, ребра и позвонки. Потенциально может поражаться любая кость, однако возможно и экстраскелетное происхождение, особенно среди взрослых (30%).

СЮ в настоящее время считается отличной от более редких и недавно выявленных форм, таких как:

- круглоклеточная саркома с транслокацией химерного гена EWSR7-non-ETS;
- саркома с перестройкой гена CIC (CIC-DUX4);
- саркома с перестройкой гена BCOR.

У 25% пациентов при постановке диагноза выявляется отдаленное метастазирование. Наиболее частыми локализациями первичного очага являются кости таза, бедренная кость и кости грудной клетки, хотя СЮ может поражать любую кость. Как правило, причиной обращения пациентов становится характерный для всех костных сарком болевой синдром и отек в области пораженной кости, а также лихорадка, потеря веса и утомляемость. В анализах крови может быть выявлен лейкоцитоз, повышенный уровень ЛДГ.

Особенности комбинированного лечения. Лечение СЮ требует комплексного подхода и должно быть назначено мультидисциплинарным консилиумом в референсных саркомных центрах. Комбинация ХТ, операции и/или ЛТ позволяет достичь 5-летней выживаемости, равной 75%. Лечение практически всегда начинается с ХТ независимо от того, локализованный это процесс или диссеминированный (схема 2 и 3). Проводятся 4–6 циклов ХТ (табл. 5 и 7) каждые 3 недели с последующим этапом локального контроля (хирургическое лечение и/или ЛТ). Наиболее эффективной считаются альтернирующая комбинация циклофосфида, винкристина, доксорубицина, ифосфида и этопозида (VAC/IE).

Выполнение радикальной операции является оптимальным вариантом локального контроля. Приоритетом является выполнение органосохраняющих операций. Резектабельным является процесс, при котором выполнимо радикальное удаление опухоли, что гарантирует отсутствие местного рецидива. При первично резектабельной опухоли, а также в случаях, когда первично не резектабельная опухоль стала резектабельной после 4–6 циклов индукционной ХТ, производится хирургическое лечение. При поражении ребер, диафизарных локализациях, протяженных поражениях по костномозговому

каналу, стабилизации в результате лекарственной терапии выполняется экстирпация кости. При исходном поражении регионарных лимфатических узлов выполняется регионарная лимфаденэктомия. При полной или значительной клинической регрессии опухоли в результате индукционной ХТ, особенно при сложных локализациях (позвоночник, кости таза), альтернативой хирургическому вмешательству может быть ЛТ. При невозможности выполнения органосохраняющих операций, сложной анатомической локализации или в случае нерадикальной операции целесообразно рассмотреть возможность проведения ЛТ.

После этапа локального контроля возобновляется проведение адъювантной или лечебной ХТ; проводится от 6 до 10 циклов ХТ в зависимости от эффективности предоперационного лечения. Хорошим лечебным патоморфозом является определение менее 10 % жизнеспособных опухолевых клеток, в этом случае после операции проводится ХТ по той же схеме. При метастатическом поражении легких выполнение метастазэктомии или проведение ЛТ увеличивает выживаемость пациентов.

Таблица 5. Выбор схемы химиотерапии при саркоме Юинга

	Предпочтительные схемы
Неоадъювантная терапия, 4–6 циклов (первая линия, 12–14 циклов) (МКЗ 0-A)	<ul style="list-style-type: none">• VAC/IE
Адъювантная терапия при лечебном патоморфозе > III степени (некроз опухоли более 90%), 6–8 циклов (МКЗ 0-A)	<ul style="list-style-type: none">• VAC/IE
Адъювантная терапия при лечебном патоморфозе < III степени (некроз опухоли менее 90%), 6–10 циклов (МКЗ 0-C)	<ul style="list-style-type: none">• Темозоломид + иринотекан ± винкристин• GemTax
Последующие линии (МКЗ II-A)	<ul style="list-style-type: none">• Темозоломид + иринотекан ± винкристин, 6–12 циклов• GemTax, 6–12 циклов• HD I, 6–8 циклов• Циклофосфамид + топотекан, 6–12 циклов• Кабозантиниб, до прогрессирования или неприемлемой токсичности• Пазопаниб, до прогрессирования или неприемлемой токсичности

Лучевая терапия. ЛТ — важный компонент лечения пациентов с СЮ. В зависимости от клинической ситуации возможно проведение консолидирующего, предоперационного или послеоперационного курсов дистанционной ЛТ области первичного очага, также возможно проведение ЛТ по поводу отдаленных метастазов. Проведение консолидирующего курса дистанционной ЛТ показано при невозможности проведения радикального хирургического лечения. Облучение следует начать на 12–18 неделе ХТ. ЛТ проводится в РОД 2 Гр, СОД 44 Гр на область первичной опухоли до начала

проведения лекарственного лечения (максимальный размер опухоли по первичной МРТ) с включением в объем облучения 1–1,5 см окружающих тканей, СОД 54 Гр на область первичной опухоли после проведения лекарственного лечения (определяется по МРТ, выполненному перед ЛТ) с включением в объем облучения 1–1,5 см окружающих тканей.

Проведение предоперационного курса дистанционной ЛТ рекомендуется при высокой вероятности R1 или R2 резекции. ЛТ проводится в режиме стандартного фракционирования с РОД 2 Гр, СОД 44 Гр на область исходного распространения опухоли до проведения лекарственного лечения (максимальный размер опухоли по МРТ) с включением в объем облучения 2 см окружающих тканей.

Послеоперационный курс дистанционной ЛТ нужно начать в срок не позднее 60 дней после операции. При R0 резекции облучение проводится в случае неполного патоморфологического ответа. ЛТ в режиме стандартного фракционирования в РОД 2 Гр, СОД 44 Гр на область исходного распространения опухоли до проведения лекарственного лечения (максимальный размер опухоли по МРТ) с включением в объем облучения 1–1,5 см окружающих тканей. При R1 резекции объем облучения, РОД и СОД такие же. При R2 резекции следует дополнительно эскалировать СОД на область остаточной опухоли и окружающие ткани в пределах 1–1,5 см до 54 Гр.

При метастатическом поражении легких, в случае достижения полного клинического ответа, возможно рассмотреть вариант облучения всего объема легких. Облучение проводится в режиме РОД 1,5 Гр до СОД 18 Гр.

Лечение рецидива заболевания. При позднем прогрессировании заболевания возможно возобновление применявшихся ранее схем ХТ (например, VAC/IE, если не достигнута максимально допустимая кумулятивная доза доксорубина). При раннем прогрессировании целесообразно применение схем второй и последующих линий ХТ (табл. 5 и 7). В единственном рандомизированном исследовании III фазы при рефрактерной и/или рецидивной саркоме Юинга была показана эффективность высокодозного ифосфамида по сравнению с комбинацией циклофосфамида и топотекана, при этом введение высокодозного ифосфамида требует адекватной функции почек с учетом предлеченности пациентов. При последующем прогрессировании возможно назначение ингибиторов тирозинкиназ, в том числе кабозантиниба. В одноцентровом исследовании II фазы у пациентов с диссеминированной СЮ частичный ответ был достигнут в 25 % случаев.

Факторы прогноза. Локализация первичного очага в позвоночнике или крестце является неблагоприятным фактором прогноза. Поздний рецидив (≥ 2 лет с момента постановки диагноза), изолированное поражение легких, местный рецидив, который возможно радикально удалить, а также возможность проведения высокодозной ХТ являются наиболее благоприятными прогностическими факторами, в то время как ранний рецидив (< 2 лет с момента постановки диагноза) в сочетании или без метастатического поражения легких и/или метастазов других локализаций, повышенный уровень ЛДГ при постановке первичного диагноза считаются неблагоприятными прогностиче-

скими факторами. Примерно у 30–40% пациентов с СЮ возникают ранние рецидивы заболевания (локальные и/или отдаленные). Пациенты с метастатическим поражением костей и/или костного мозга имеют неблагоприятный прогноз (5-летняя выживаемость менее 20%). Пациенты с длительным временем без прогрессирования имеют больше шансов на положительный эффект от проводимого лечения в случае развития рецидива.

3.2.3. Хондросаркома

Особенности лечения (схема 4). Основным вариантом лечения является хирургическое радикальное удаление опухоли в пределах здоровых тканей, что является прогностически важным фактором. У пациентов с небольшими по размеру опухолями и степенью дифференцировки G1 в ряде случаев возможно выполнение экскохлеации опухоли с тщательной обработкой полости. Классическая хондросаркома отличается низкой чувствительностью к лекарственному лечению. Исключения составляют мезенхимальная и дедифференцированная хондросаркомы, отличающиеся неблагоприятным прогнозом. В отношении данных подтипов рекомендовано проведение тех же принципов лечения, как для СЮ и остеосаркомы соответственно (табл. 6 и 7).

Лучевая терапия. Предоперационный курс дистанционной ЛТ следует проводить в случае опухоли высокой степени злокачественности, распространяющейся за пределы костных структур и только при высоком риске положительных краев резекции. В объем облучения входит вся первичная опухоль. Облучение проводится в режиме стандартного фракционирования РОД 2 Гр до СОД 50 Гр. Послеоперационный курс дистанционной ЛТ проводится только при крае резекции R1 или R2. Показано облучение ложа удаленной опухоли в РОД 2 Гр до СОД 70 Гр при R1, возможна эскалация дозы до СОД 78 Гр при R2. При невозможности выполнения радикальной операции рекомендуется проведение курса дистанционной ЛТ области первичной опухоли РОД 2 Гр до СОД 70–78 Гр (в зависимости от толерантности окружающих тканей). Возможно рассмотреть варианты лечения неоперабельных опухолей при помощи стереотаксической ЛТ или радиохирургии, либо в лечебных учреждениях, располагающих протонной ЛТ.

Факторы прогноза. Основными факторами прогноза при классической хондросаркоме являются степень дифференцировки опухоли, ее размер и возможность радикального хирургического лечения. Редкие подтипы — мезенхимальная и дедифференцированная хондросаркомы, отличаются значительно более неблагоприятным прогнозом.

Таблица 6. Выбор схемы химиотерапии при отдельных типах опухолей костей скелета

Предпочтительные схемы	
Метастатическая и/или нерезектабельная классическая хондросаркома (МКЗ II–V)	<ul style="list-style-type: none">• Дазатиниб, до прогрессирования или неприемлемой токсичности• Пазопаниб, до прогрессирования или неприемлемой токсичности

Предпочтительные схемы	
Дедифференцированная хондросаркома	• см. раздел «Остеосаркома»
Мезенхимальная хондросаркома	• см. раздел «Саркома Юинга»
Недифференцированная плеоморфная саркома кости	• см. раздел «Остеосаркома»
Хордома (МКЗ III-C)	<ul style="list-style-type: none"> • Иматиниб, до прогрессирования или неприемлемой токсичности • Дазатиниб, до прогрессирования или неприемлемой токсичности • Сунитиниб, до прогрессирования или неприемлемой токсичности • Эрлотиниб, до прогрессирования или неприемлемой токсичности • Лапатиниб при EGFR-положительной хордоме, до прогрессирования или неприемлемой токсичности • Сорафениб, до прогрессирования или неприемлемой токсичности
Гигантоклеточная опухоль кости (МКЗ I-A)	• Деносуаб, см. табл. 7
MSI-h/dMMR/TMB-h (МКЗ II-C)	<ul style="list-style-type: none"> • Пембролизумаб, до прогрессирования или неприемлемой токсичности • Ниволумаб + ипилимумаб, до прогрессирования или неприемлемой токсичности

3.2.4. Хордома

Хордома представляет собой низкозлокачественную медленно растущую, но местно-инвазивную и агрессивную опухоль, встречающуюся в структурах основания черепа и осевого скелета. Наиболее распространенной локализацией является крестцовая/копчиковая область (50%), за которой следуют сфено-затылочная область (35%) и мобильный отдел позвоночника (около 10–15%).

Клиническая картина полностью зависит от расположения хордомы. Симптомы часто бывают стертыми и долго проявляются в слабой форме, что обуславливает отсроченное, в среднем в течение 10 месяцев, обращение пациентов к врачу. Гистологически выделяют 3 типа хордом: классическую, низкодифференцированную и дедифференцированную хордомы; кроме того, выделяют хондроидную хордому как один из вариантов классической хордомы.

Особенности лечения (схема 5). Хирургическая en-bloc резекция с отрицательными краями является стандартом лечения хордом позвоночника и крестца. Радикальная резекция опухолей с негативными краями резекции связана с более длительной безрецидивной выживаемостью. Однако, радикальное хирургическое лечение не всегда возможно, особенно при локализации в позвоночнике. Кроме того, en-bloc резекция сопряжена с высокой частотой развития осложнений. При высоких резекциях крестца радикальное оперативное вмешательство приводит к стойкому нарушению функции тазовых органов и большому риску развития раневой инфекции. В случае положительного края резекции обязательным является проведение послеоперационной ЛТ.

Возможности лекарственной терапии при распространенной хордومه ограничены (табл. 6 и 7). Иматиниб и сорафениб являются агентами с наибольшим доказательством эффективности при прогрессирующей хордومه и представляют разумные варианты паллиативного лечения для замедления прогрессирования заболевания или облегчения симптомов. Низкодифференцированные или дедифференцированные хордомы лечат в соответствии с рекомендациями по лечению саркомы мягких тканей, ХТ проводится при клинических показаниях.

Лучевая терапия. Предоперационный курс дистанционной ЛТ при локализации опухоли в позвонках или крестце следует проводить только при большой вероятности R1 или R2 края резекции. Рекомендовано проведение курса дистанционной ЛТ на область первичной опухоли в режиме стандартного фракционирования РОД 2 Гр до СОД 50 Гр. В случае локализации опухоли в костях основания черепа проведение предоперационного курса ЛТ не рекомендуется. Послеоперационный курс дистанционной ЛТ следует проводить только в случае нерадикальной операции. Показано облучение ложа удаленной опухоли в РОД 2 Гр до СОД 70 Гр при R1, эскалация дозы до СОД 72–78 Гр — в случае R2 в крае резекции. При невозможности выполнения радикальной операции показано проведение курса дистанционной ЛТ на область первичной опухоли в РОД 2 Гр до СОД 72–78 Гр. Как и для хондросарком, возможно рассмотреть варианты лечения нерезектабельных опухолей при помощи стереотаксической ЛТ или радиохирургии, либо в лечебных учреждениях, располагающих протонной ЛТ.

3.2.5. Гигантоклеточная опухоль

Гигантоклеточная опухоль (ГКО) является относительно редким остеолитическим новообразованием костей скелета, для которого характерны местно-агрессивный характер течения, высокая частота местных рецидивов и низкий метастатический потенциал. Примерно в половине всех случаев заболевания поражается дистальный отдел бедренной кости или проксимальный отдел большеберцовой кости.

Хирургическое лечение, возможности лекарственной терапии при ГКО. Радикальное хирургическое лечение является стандартом лечения ГКО и соответствует общим хирургическим принципам лечения костных сарком. Однако, при некоторых локализациях (позвоночник, кости таза, кисть, стопа) или распространенности процесса это не всегда возможно или приводит к ухудшению функциональных результатов и качества жизни пациента. При выполнении нерадикального объема операции функциональные результаты значительно лучше, но при этом риск местного рецидива достигает 60 %. Деносумаб снижает потребность в инвалидизирующем хирургическом вмешательстве или откладывает его, приводит к быстрому снижению болевого синдрома, позволяет достичь длительного контроля над заболеванием и, по данным некоторых нерандомизированных исследований, влияет на снижение риска рецидива заболевания (табл. 7). При нерезектабельном и/или диссеминированном заболевании рекомендовано длительное лечение, в том числе с переходом

на поддерживающую терапию (табл. 7). При резектабельной ГКО кости проведение предоперационной терапии деносумабом позволяет выполнить операцию с лучшим функциональным результатом и, в зависимости от объема операции, влияет на риск рецидива заболевания. Минимальная продолжительность предоперационной терапии составляет 6 введений и может быть увеличена при нарастании положительного эффекта на фоне лечения, при анатомически сложных локализациях заболевания и высоких рисках послеоперационных осложнений или рецидива заболевания. Злокачественная ГКО (первичная и вторичная) встречается крайне редко, прогноз значительно хуже, а лечение соответствует протоколам лечения костных сарком. Тактика лечения пациентов с ГКО должна определяться в референтных онкоортопедических центрах (схема 6).

Лучевая терапия. В случае невозможности выполнения радикальной операции, при прогрессировании или рецидиве, если резервы лекарственного лечения (деносумаб) исчерпаны, рекомендуется проведение курса дистанционной ЛТ области первичной опухоли в режиме стандартного фракционирования с РОД 2 Гр до СОД 50 Гр. Возможна эскалация СОД до 60 Гр. По данным литературы, существует вероятность малигнизации опухоли после проведения облучения (вторично злокачественная ГКО).

3.2.6. Другие опухоли

Тактика лечения редких гистологических типов опухолей костей скелета в обязательном порядке должна быть принята мультидисциплинарным консилиумом в референтных саркомных центрах. В основном при бурном прогрессировании опухоли применяются общие принципы лечения, как при остеосаркоме или СЮ в зависимости от принадлежности опухоли к той или иной гистологической группе (табл. 4 и 5). Проведение иммунотерапии при костных опухолях не является стандартом лечения и на основе имеющихся исследований показало низкую эффективность. Терапия пембролизумабом или ниволумабом + ипилимумабом возможна при отсутствии/исчерпанности стандартных методов лечения, наличии MSI-H и/или высокой мутационной нагрузки в опухоли.

Таблица 7. Рекомендуемые схемы лекарственной терапии при первичных опухолях костей скелета

Схема	Режим лечения
Химиотерапия при первичных опухолях костей скелета	
VAC-IE	<p><u>VAC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • День 1: винкристин 2 мг в/в кап. • День 1: доксорубицин 75 мг/м² в/в кап. • День 1: циклофосамид 1200 мг/м² в/в • День 2–11: филграстим 5 мкг/кг п/к или до восстановления АЧН $\geq 5,0 \times 10^9/\text{л}$ (или во 2-й день эмпэгфилграстим 7,5 мг п/к или другие формы пегилированных КСФ) <p>Далее через 2–3 недели</p>

Схема	Режим лечения
	<p><u>IE:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• День 1–5: этопозид 100 мг/м² в/в кап.• День 1–5: ифосфамид 1800 мг/м² в/в кап.• День 1–5: месна¹ 100–120% дозы ифосфамида в/в струйно• День 6–15: филграстим 5 мкг/кг п/к или до восстановления уровня нейтрофилов > 5,0 × 10⁹/л (или в 6-й день эмпегфилграстим 7,5 мг п/к или другие формы пегилированных колониестимулирующих факторов) <p>Каждые 2–3 недели</p>
HD I	<ul style="list-style-type: none">• День 1–7: ифосфамид 2000 мг/м² в/в кап. 3 часа или инфузия 24 часа ежедневно (суммарная курсовая доза 14000 мг/м²)• День 1–7: месна¹ 100–120% дозы ифосфамида в/в• День 8–17: филграстим 5 мкг/кг п/к или до восстановления АЧН ≥ 5,0 × 10⁹/л (или в 8-й день эмпэгфилграстим 7,5 мг п/к или другие формы пегилированных КСФ) <p>Каждые 3 недели</p>
AP	<ul style="list-style-type: none">• День 1: цисплатин² 120 мг/м² в/в 4-часовая инфузия на фоне гипергидратации• День 1–4: доксорубицин³ 22,5 мг/м² (суммарная цикловая доза 90 мг/м² за 96 часов) в/в 24-часовая инфузия• День 6–15: филграстим 5 мкг/кг п/к или до восстановления АЧН ≥ 5,0 × 10⁹/л (или в 6-й день эмпэгфилграстим 7,5 мг п/к или другие формы пегилированных КСФ) <p>Каждые 4 недели</p> <p>Или</p> <ul style="list-style-type: none">• День 1–3: доксорубицин³ 25 мг/м² в/в (суммарная курсовая доза 75 мг/м² за 72 часа) 24-часовая инфузия• День 4: цисплатин² 100 мг/м² в/в 4-часовая инфузия на фоне гипергидратации• День 5–14: филграстим 5 мкг/кг п/к или до восстановления АЧН ≥ 5,0 × 10⁹/л (или в 5-й день эмпэгфилграстим 7,5 мг п/к или другие формы пегилированных КСФ) <p>Каждые 3 недели</p>
MAP (для пациентов молодого возраста)	<ul style="list-style-type: none">• День 1: цисплатин² 120 мг/м² в/в 4-часовая инфузия на фоне гипергидратации• День 1–3: доксорубицин³ 25 мг/м² в/в (суммарная курсовая доза 75 мг/м² за 72 часа) 24-часовая инфузия• День 5–14: филграстим 5 мкг/кг п/к или до восстановления АЧН ≥ 5,0 × 10⁹/л (или в 5-й день эмпэгфилграстим 7,5 мг п/к или другие формы пегилированных КСФ)• День 28, 35: метотрексат⁴ 10000–12000 мг/м² в/в с последующей инфузией кальция фолината и контролем концентрации метотрексата в крови <p>Каждые 6 недель</p>
HD Mtx (для пациентов молодого возраста)	<ul style="list-style-type: none">• День 1: метотрексат⁴ 12000 мг/м² в/в с последующей инфузией кальция фолината и контролем концентрации метотрексата в крови <p>Каждые 2 недели</p>
GemTax	<p><u>Стандартный режим:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• День 1, 8: гемцитабин 900 мг/м² в/в кап. 90-минутная инфузия• День 8: доцетаксел 100 мг/м² в/в кап. 60 мин.• День 9–18: филграстим 5 мкг/кг п/к или до восстановления АЧН ≥ 5,0 × 10⁹/л (или в 9-й день эмпэгфилграстим 7,5 мг п/к или другие формы пегилированных КСФ) <p>Каждые 3 недели</p> <p>Или</p>



Схема	Режим лечения
	<p><u>Режим для пациентов, ранее получавших системную ХТ с эпизодами гематологической токсичности 3–4 степени и/или после ЛТ костей таза:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • День 1, 8: гемцитабин 675 мг/м² в/в кап. 90-минутная инфузия • День 8: доцетаксел 75 мг/м² в/в кап. 60 мин. • День 9–18: филграстим 5 мкг/кг п/к или до восстановления АЧН $\geq 5,0 \times 10^9/\text{л}$ (или в 9-й день эмпэгфилграстим 7,5 мкг п/к или другие формы пегилированных КСФ) <p>Каждые 3 недели</p>
Темозоломид + иринотекан	<ul style="list-style-type: none"> • День 1–5: темозоломид 100 мг/м² внутрь. • День 1–5: иринотекан 40 мг/м² в/в кап. <p>Каждые 4 недели</p>
Винкристин + темозоломид + иринотекан	<ul style="list-style-type: none"> • День 1: винкристин 2 мг в/в кап. • День 1–5: темозоломид 125 мг/м² внутрь. • День 1–5: иринотекан 50 мг/м² в/в кап. <p>Каждые 3–4 недели</p>
Цикло- фосфамид + топотекан	<ul style="list-style-type: none"> • День 1–5: циклофосфамид 250 мг/м² в/в кап. • День 1–5: топотекан 0,75 мг/м² в/в кап. <p>Каждые 4 недели</p>
Таргетная и иммунотерапия при первичных опухолях костей	
Пазопаниб	800 мг в сутки внутрь
Дазатиниб	70 мг × 2 раза в сутки внутрь
Иматиниб	400 мг × 1 раз сутки внутрь
Сунитиниб	37,5 мг внутрь
Сорафениб + эверолимус	Сорафениб 400 мг × 2 раза в сутки внутрь + эверолимус 5 мг × 1 раз в сутки внутрь
Сорафениб	400 мг × 2 раза в сутки внутрь
Кабозантиниб	60 мг в сутки внутрь
Регорафениб	160 мг 1 раз в сутки внутрь с 1-го по 21-й день, каждые 4 недели
Эрлотиниб	150 мг в сутки внутрь
Лапатиниб	1500 мг в сутки внутрь
Деносуаб	<p>День 1, 8, 15, 28: 120 мг п/к, далее — 1 раз в 28 дней, предоперационная длительность введения в зависимости от объема операции и локализации опухоли</p> <p>Поддерживающая терапия: 120 мг п/к 1 раз в 3 месяца, длительно</p>
Пемброли- зумаб	200 мг в/в кап. каждые 3 недели или 400 мг в/в кап. каждые 6 недель
Ниволумаб + ипилиумаб	<p>День 1: ниволумаб 240 мг в/в кап. каждые 2 недели</p> <p>День 1: ипилиумаб 1 мг/кг в/в кап. каждые 6 недель</p>

¹ Месна применяется в суточной дозе, составляющей 100–120% от дозы ифосфамида и разделенной на 3 введения в течение дня: вместе с введением ифосфамида и далее через 4 и 8 часов от завершения его инфузии. Суточную инфузию ифосфамида следует сопровождать 24 инфузией месны в дозе, составляющей 100–120% от разовой дозы ифосфамида.

² Цисплатин вводится на фоне гипергидратации солевых растворов с форсированным мантиоловым диурезом и комбинированной антиэметической терапией.

³ Доксорубин вводится в центральную вену в виде суточной инфузии с помощью инфузомата или помпы.

⁴ Метотрексат вводится на фоне гипергидратации, подщелачивания и антидотной терапии лейковорином в дозе 15 мг/м² начиная с 24ч от начала инфузии метотрексата каждые 6 часов до снижения концентрации метотрексата в крови до уровня менее 0,1 мМ. Контроль концентрации метотрексата в конце 4 часа инфузии, и далее каждые 24 часа от начала инфузии метотрексата.

4. НАБЛЮДЕНИЕ

Пациенты с саркомой кости, закончившие программное лечение, должны наблюдаться с периодичностью 1 раз в 3 мес. в течение первых 2 лет, в третий год — 1 раз в 4 мес., далее — 1 раз в 6 мес. в течение 4–5 лет. Обязательными процедурами являются выяснение жалоб, осмотр, рентгенография органов грудной клетки (КТ — по показаниям), УЗИ области послеоперационного рубца, рентгенография зоны костного поражения, определение уровня ЩФ, остеосцинтиграфия и ПЭТ-КТ (по показаниям). При сомнительной ультразвуковой и рентгенологической картине — дообследование (выполнение МРТ и/или РКТ).

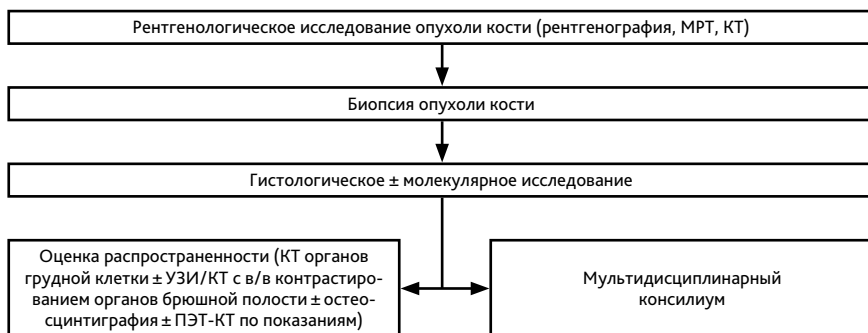


Рисунок 1. Рекомендуемый алгоритм обследования пациентов с опухолью костей скелета

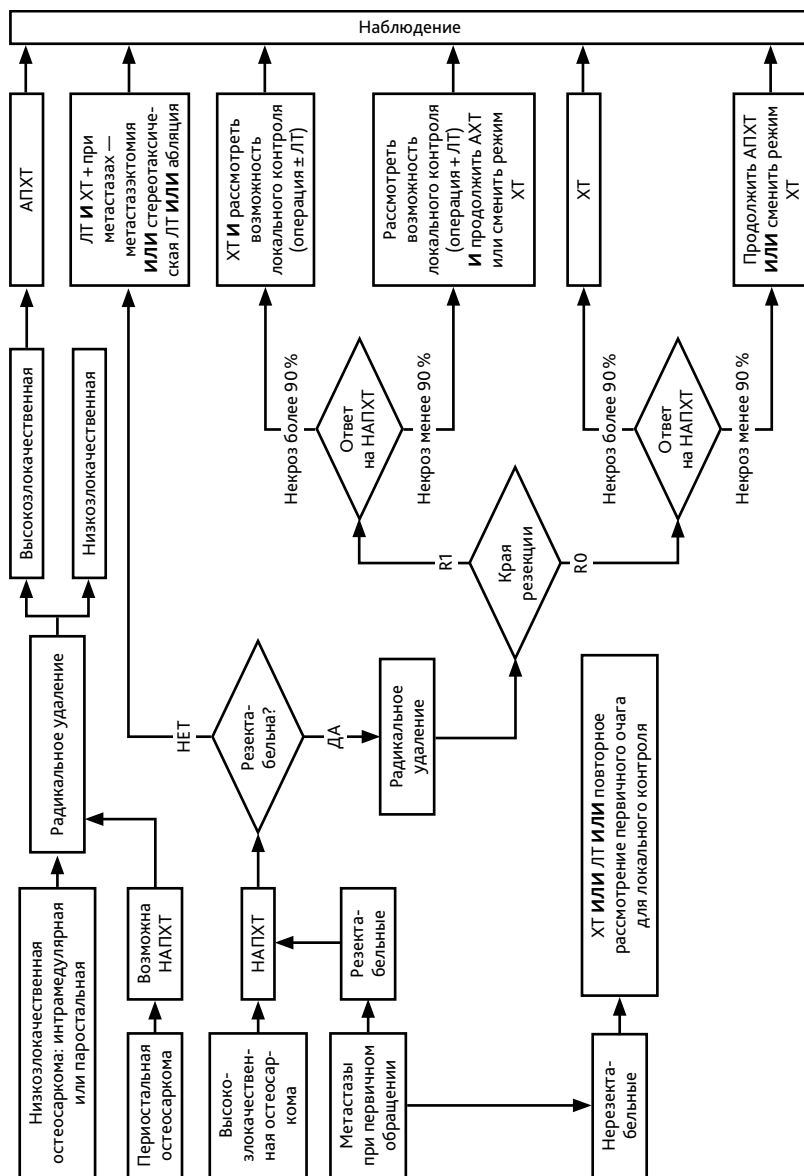


Схема 1. Алгоритм лечения пациентов с остеосаркомой

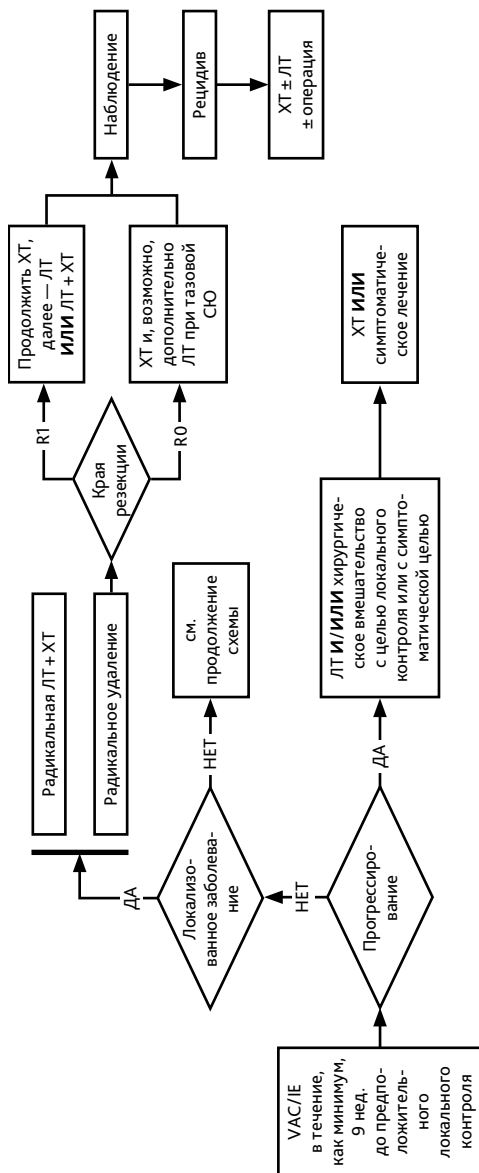


Схема 2. Алгоритм лечения пациентов с саркомой Юинга

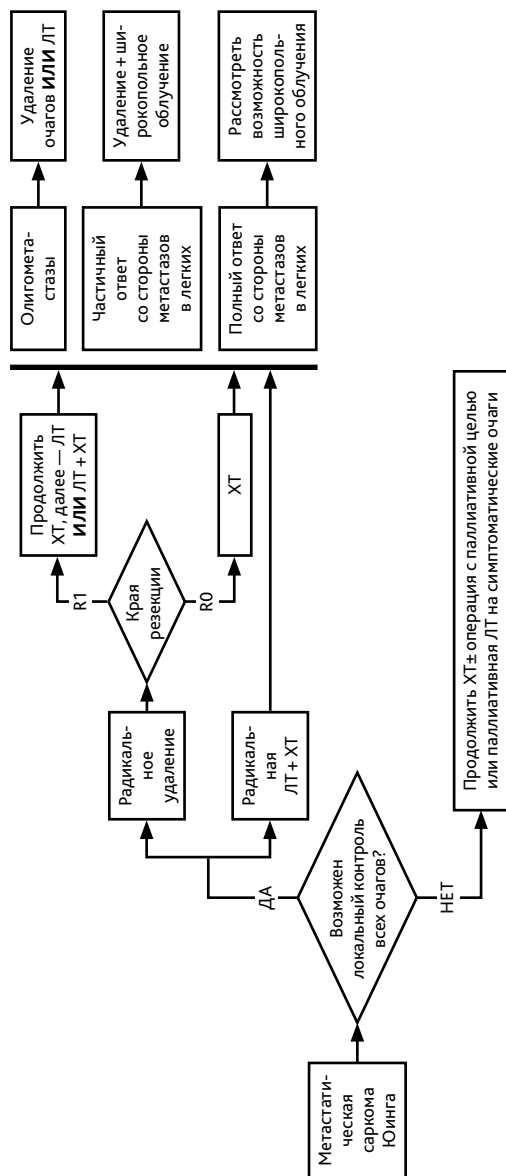


Схема 3. Алгоритм лечения пациентов с саркомой Юинга (продолжение)

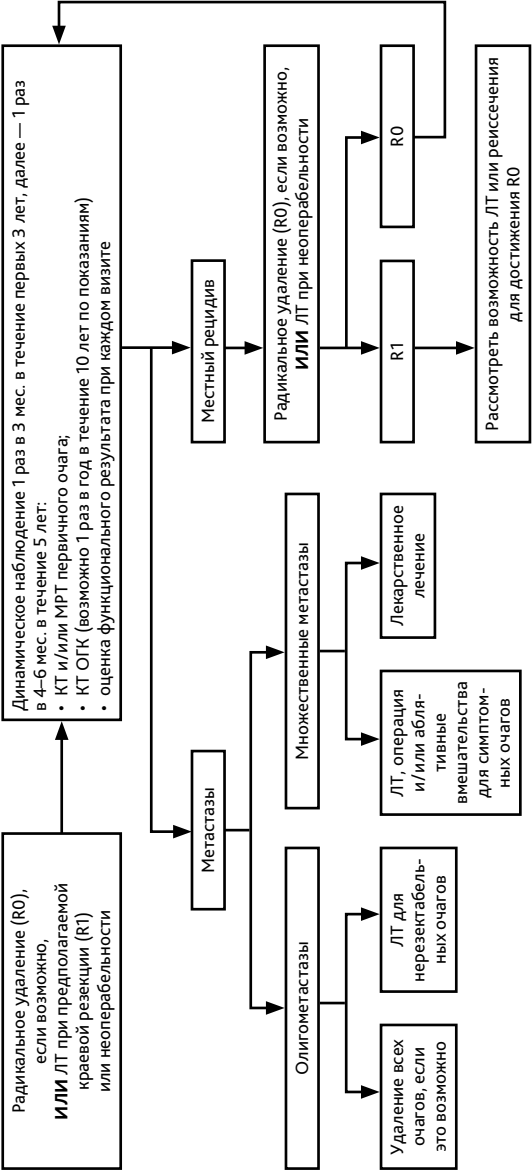


Схема 4. Алгоритм лечения пациентов с хондросаркомой Юинга (за исключением дедифференцированной и мезенхимальной)

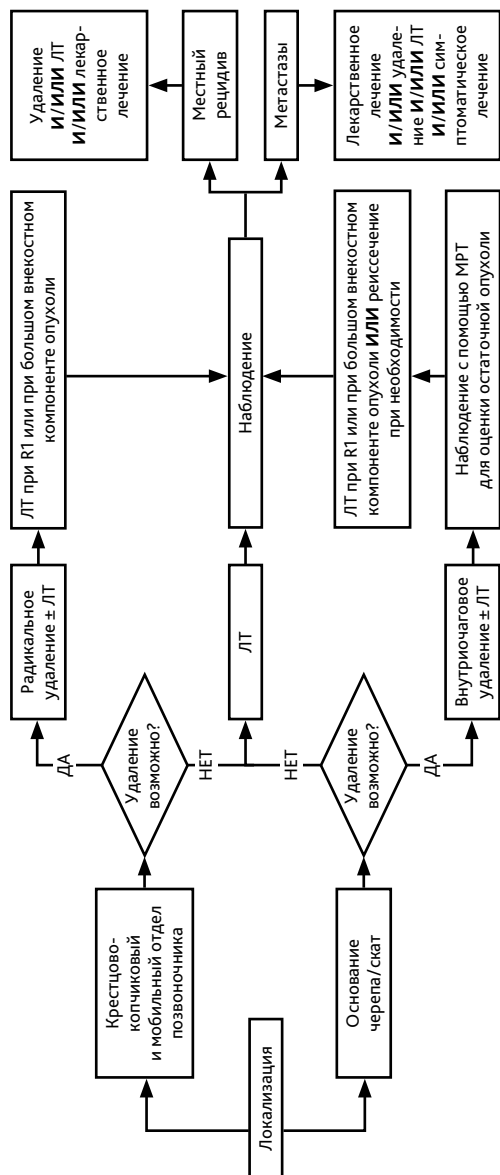
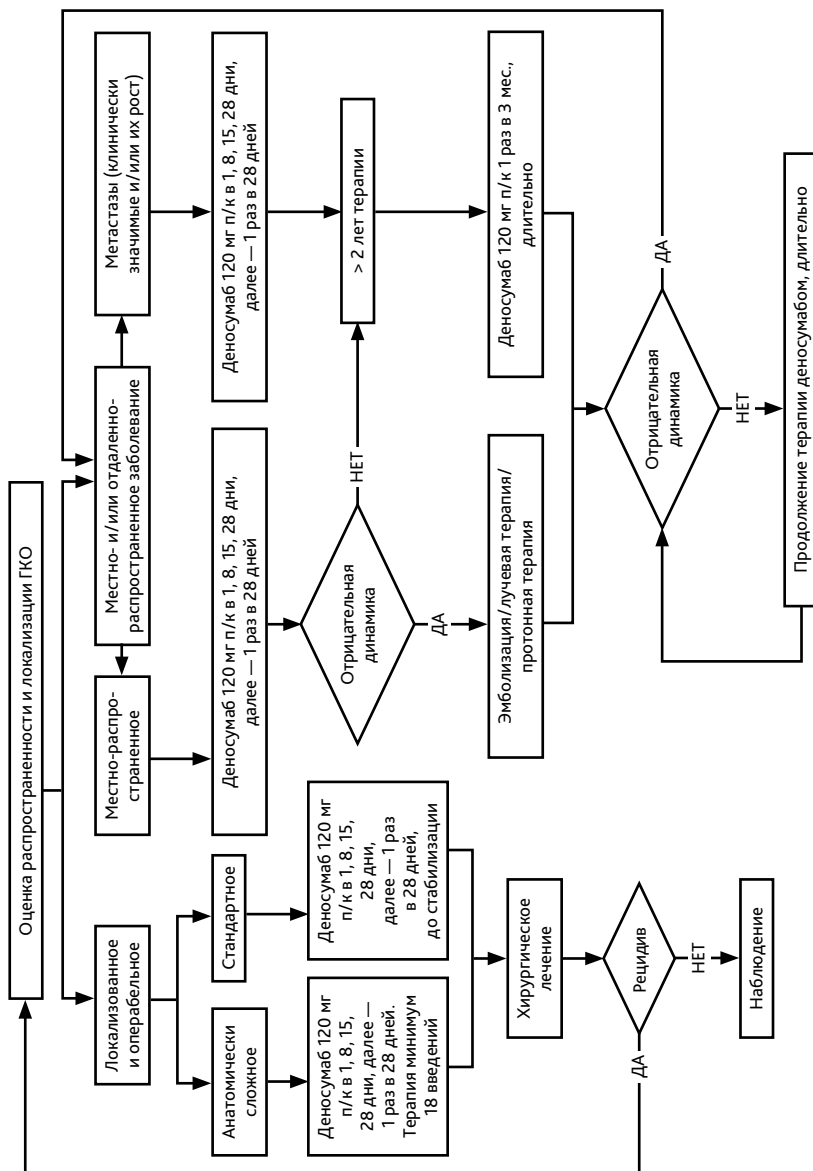


Схема 5. Алгоритм лечения пациентов с классической хордойной



DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.2-15>

Цитирование: Егоренков В.В., Бохан А.Ю., Тарарыкова А.А. и соавт. Саркомы мягких тканей. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):420–442.

САРКОМЫ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Рекомендации Восточно-Европейской группы по изучению сарком

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: Егоренков В.В., Бохан А.Ю., Тарарыкова А.А., Нестерова А.И., Оганесян А.П., Конев А.А., Шарабура Т.М., Шелехова К.В., Феденко А.А.

Ключевые слова: саркомы мягких тканей, диагностика, лечение

Саркомы мягких тканей (СМТ) — крайне редкая гетерогенная группа злокачественных опухолей, развивающихся в соединительных тканях организма, включая мышцы, нервы, сухожилия, жировую ткань и стенки кровеносных и лимфатических сосудов. СМТ могут возникать практически в любой области, включая голову, шею и туловище, но чаще всего встречаются на верхних и нижних конечностях и в забрюшинном пространстве.

1. ТНМ И СТАДИРОВАНИЕ

1.1. Определение pT

В действующей классификации критерий размера опухоли варьирует в зависимости от анатомической локализации.

Первичная опухоль (pT): конечности, туловище и забрюшинное пространство

- _pTx: первичная опухоль не может быть определена;
- _pT0: нет признаков первичной опухоли;
- _pT1: опухоль 5 см и менее в наибольшем измерении;
- _pT2: опухоль более 5 см, но менее 10 см в наибольшем измерении;
- _pT3: опухоль более 10 см, но не более 15 см в наибольшем измерении;
- _pT4: опухоль более 15 см в наибольшем измерении.

Первичная опухоль (pT): голова и шея

- _pTx: первичная опухоль не может быть определена;
- _pT0: нет признаков первичной опухоли;

- _pT1: опухоль 2 см и менее в наибольшем измерении;
- _pT2: опухоль более 2 см, но менее 4 см в наибольшем измерении;
- _pT3: опухоль более 4 см в наибольшем измерении;
- _pT4a: опухоль инвазирует в ткани орбиты, основания черепа и твердую мозговую оболочку, центральный висцеральный компартмент¹, лицевой скелет и/или крыловидную мышцу;
- _pT4b: опухоль вовлекает сонную артерию, инвазирует в превертебральные мышцы и вовлекает ЦНС путем периневрального распространения.

Первичная опухоль (pT): органы грудной и брюшной полости

- _pTx: первичная опухоль не может быть определена;
- _pT0: нет признаков первичной опухоли;
- _pT1: опухоль ограничена одним органом;
- _pT2a: опухоль инвазирует в серозу или висцеральный перитонеум;
- _pT2b: опухоль с микроскопическим распространением за пределы серозы;
- _pT3: опухоль инвазирует в другие органы и макроскопически распространяется за пределы серозы;
- _pT4a: мультифокальная опухоль вовлекает не более 2 участков в одном органе;
- _pT4b: мультифокальная опухоль вовлекает более 2, но менее 5 участков в одном органе;
- _pT4c: мультифокальная опухоль вовлекает более 5 участков.

1.2. Глубина

В 8-й редакции классификации TNM критерий глубины больше не используется из-за ограниченного влияния на прогноз. В предыдущих изданиях глубина расположения опухоли оценивалась относительно той или иной фасции конечности или туловища. Поверхностные образования определялись как лишённые любого вовлечения поверхностной окружающей мышечной фасции конечности или туловища. Для стадирования все забрюшинные и висцеральные новообразования расценивались как глубокие.

1.3. Региональные лимфатические узлы

Метастазы СМТ взрослых в лимфатических узлах редки, но, когда встречаются, делают прогноз крайне неблагоприятным. Наличие позитивных лимфатических узлов

¹ Центральный висцеральный компартмент головы и шеи — неоднозначный термин: по данным большинства авторов, представляет собой анатомическое пространство, включающее щитовидную железу, гортань, трахею, шейную часть пищевода, гортаноглотку, по некоторым определениям, ротоглотку и носоглотку.

(N1) в отсутствие отдаленных метастазов классифицируется как IIIB стадия. Клинически или патоморфологически негативные лимфоузлы должны обозначаться как N0; характеристика Nx использоваться не должна.

Региональные лимфатические узлы (pN)

- _pNx: региональные лимфатические узлы не могут быть определены;
- _pN0: нет метастазов в региональных лимфатических узлах;
- _pN1: метастазы в региональных лимфатических узлах.

1.4. Рестадирирование рецидивных опухолей

Аналогичный принцип должен применяться при рестадирировании в случае рецидива саркомы. В таких заключениях необходимо точно указывать, имеется ли первичная опухоль или рецидив ранее пролеченного новообразования. По возможности, следует указывать предполагаемый этиологический фактор, например, радиация, врожденные или приобретенные генетические синдромы.

1.5. TNM классификация

Для идентификации особенных случаев TNM или pTNM классификаций используются суффикс "m" и префиксы "y" и "r". Они указывают на то, что случай нуждается в отдельном анализе.

Суффикс "m" указывает на наличие множественной первичной опухоли одной локализации и записывается в круглых скобках: pT (m) NM.

Префикс "y" обозначает те случаи, когда стадирование проводится во время или после комплексного лечения. Категория "y" не оценивает опухоль до лечения.

Префикс "r" указывает на рецидивную опухоль после документированного безрецидивного интервала и обозначается как rTNM.

1.6. Обобщение по категории M

pMx и pM0 (отсутствие отдаленных метастазов) не несут значимой информации для клиницистов и статистиков и иногда могут создать путаницу в стадировании.

1.7. Группировка по стадиям

1.7.1. Для CMT головы и шеи, висцеральных органов брюшной и грудной полостей, орбиты нет системы группировки по стадиям.

1.7.2. Группировка по стадиям для CMT туловища, конечностей и забрюшинного пространства представлена в табл. 1.

Таблица 1. Группировка по стадиям для СМТ туловища, конечностей и забрюшинного пространства

Стадия	T	N	M	G	Степень зло- качественности
IA	T1	N0	M0	G1, Gx	Low-grade
IB	T2	N0	M0	G1, Gx	Low-grade
	T3	N0	M0	G1, Gx	Low-grade
	T4	N0	M0	G1, Gx	Low-grade
II	T1	N0	M0	G2, G3	High-grade
IIIA	T2	N0	M0	G2, G3	High-grade
IIIB	T3	N0	M0	G2, G3	High-grade
	T4	N0	M0	G2, G3	High-grade
IV	Любая T	N1 ¹	M0	Любая G	Любой grade
	Любая T	Любое N	M1	Любая G	Любой grade

¹ AJCC (Американский объединенный комитет по раку) классифицирует N1 как IV стадию для СМТ конечностей и поверхностных мягких тканей туловища с целью упрощения на основании идентичного биологического поведения заболевания N1 как при III, так и при IV стадии.

1.8. Дополнительные характеристики

Опухоль, оставшаяся у пациента после терапии (например, хирургическая резекция), обозначается как категория R и классифицируется следующим образом:

- Rx —наличие остаточной опухоли не может быть оценено
- R0 — нет остаточной опухоли
- R1 — микроскопическая остаточная опухоль
- R2 — макроскопическая остаточная опухоль.

Для хирургов R классификация может быть полезна с точки зрения оценки полноты хирургической экцизии. Для патологов R классификация значима для оценки статуса края резекции макропрепарата. Опухоль, вовлекающая край резекции при патоморфологическом исследовании, может быть обозначена как остаточная и классифицирована как макроскопическая или микроскопическая согласно находкам в краях резекции.

1.9. Лимфатические узлы

За исключением эпителиоидной и светлоклеточной СМТ, метастазы других СМТ в региональных лимфатических узлах редки. Обычно нет необходимости тщательно исследовать лимфатические узлы. Наличие метастазов в региональных лимфатических узлах имеет прогностическое значение и должно быть указано. Согласно 8-й редакции

классификации TNM, для СМТ, локализующихся на туловище, конечностях и в забрюшинном пространстве, N1M0 заболевание должно быть расценено как стадия IIIB, а не стадия IV.

1.10. Края резекции

Расстояние от опухоли до краев резекции указывается в сантиметрах. Рекомендуется исследовать края резекции, если расстояние до опухоли составляет менее 2 см. Несмотря на то, что нет полного согласия по этому вопросу, рекомендуется специфицировать локализацию и расстояние до краев резекции менее 2 см. Если в образце ткани присутствует не пораженная опухолью кость или опухоль находится на расстоянии более 2 см от края резекции, костный мозг может быть выскоблен и обозначен как край резекции.

1.11. Лимфоваскулярная инвазия

Включает инвазию в лимфатические узлы и микрососуды. Согласно AJCC/UICC, лимфоваскулярная инвазия не затрагивает категорию T, отражающую местное распространение опухоли, если это не включено в определение категории T.

1.12. Патоморфоз

Хотя согласие по оценке патоморфоза СМТ не достигнуто, должны предприниматься попытки для измерения эффекта неoadъювантной терапии, особенно в исследовательских целях. Терапевтический эффект выражается как видимый процент некротизированной опухолевой ткани от общей опухолевой массы. Для исследования выбираются образцы неразжиженной опухолевой ткани. Как минимум один образец некротизированной опухолевой ткани (всегда на границе с видимой опухолью) должен быть взят на исследование для верификации некроза, поскольку макроскопически похожий вид могут иметь участки миксоматоза.

2. ДИАГНОСТИКА

2.1. Методы диагностики

СМТ диагностируются с помощью биопсии. Тип биопсии зависит от размера опухоли и её расположения. Могут быть использованы следующие типы биопсии:

- пункционная биопсия — удаление ткани с помощью широкой иглы; процедура проводится под навигационным контролем (УЗИ, КТ, МРТ);
- инцизионная биопсия — удаление части новообразования или образца ткани; может быть выполнена, когда пункционная биопсия небезопасна или ее результаты не ясны.

В тщательном планировании биопсии должны участвовать хирург и врач отделения лучевой диагностики, который использует медицинские изображения для постановки диагноза. Поскольку диагноз зачастую морфологически трудно интерпретируется, образцы тканей должны быть исследованы патологоанатомом, имеющим опыт диагностики СМТ.

Для визуализации СМТ, а также определения наличия/отсутствия отдаленных метастазов, используют различные методы диагностики, такие как:

- первичное обследование больных с подозрением на первичное злокачественное новообразование (рецидив) с помощью УЗИ;
- КТ или МРТ для уточнения всех необходимых характеристик опухоли и степени вовлечения в процесс соседних структур, в т. ч. сосудов;
- ангиография в отдельных случаях (предоперационная лечебная эмболизация, оценка степени васкуляризации опухоли);
- при рецидивах и опухолях больших размеров (более 10 см), особенно тазовой локализации, показано выполнение МРТ.

2.2. Основные параметры морфологического исследования

Протокол патологоанатомического исследования новообразования мягких тканей должен содержать следующую информацию:

- объем хирургического вмешательства, которое было выполнено;
- локализацию опухоли;
- структуры/органы, представленные для исследования;
- размер, гистологический тип (нозологическая форма), grade с применением 2- или 3-ранговой системы (при этом для ряда нозологий, в частности, эмбриональной, альвеолярной рабдомиосаркомы, экстракостеальной миксоидной хондросаркомы, альвеолярной саркомы мягких тканей, светлоклеточной саркомы и эпителиоидной саркомы указание grade не рекомендовано; оценка grade злокачественных опухолей из оболочек периферических нервов остается дискуссионной);
- распространение новообразования в кожу, мышцы, периостеум, кость, суставную полость, вовлеченность крупных сосудов и нервов;
- статус краев резекции с точным указанием расстояния до ближайшего края резекции (менее 2 см);
- наличие отсевов (сателлитов) опухоли в окружающих тканях;
- наличие/отсутствие метастазов, в том числе в лимфатических узлах.

2.2.1. Локализация СМТ

Локализация СМТ имеет большое значение для диагностики нозологии. В 8-й редакции классификации TNM и AJCC руководства по стадированию акцентировано внимание на первичной локализации СМТ как фактора, влияющего на риск рецидивирования и метастазирования. Для СМТ тела и конечностей, забрюшинного пространства, головы и шеи, висцеральной, а также орбитальной локализации разработаны разные системы стадирования.

2.2.1.1. Голова и шея

Система стадирования применяется для СМТ, развившихся в подкожных и глубоких структурах шеи, включая нейро-сосудистые, в полости рта, верхнем дыхательном тракте, включая носовую полость, синусы, глотку, гортань, нижневисочную ямку и жевательное пространство, большие слюнные железы, щитовидную и паращитовидные железы, шейный отдел пищевода и трахеи, а также периферические и черепные нервы. Традиционный порог размера опухоли (5 см) для этой группы не применяется. Опухоли этой локализации имеют больший риск прогрессирования (рецидивы, метастазы) при меньших, по сравнению с другими локализациями, размерах первичного узла.

2.2.1.2. Туловище и конечности

Система стадирования применяется к СМТ, развившимся на туловище и конечностях, включая молочную железу.

2.2.1.3. Грудная и брюшная полость

Система стадирования применяется к СМТ, развившимся в полостных органах, включая пищевод, желудок, тонкую и толстую кишку, а также в паренхиматозных органах (печень, почки, легкие, сердце). СМТ, возникшие в перитонеальной, плевральной и медиастинальной полостях, но не исходящие из органов, могут стадироваться по системе ретроперитонеальных сарком.

2.2.1.4. Забрюшинное пространство

Система стадирования применяется к СМТ, развившимся в забрюшинном пространстве, перитонеальной, плевральной и медиастинальной полостях, но не исходящим из органов, расположенных в этих пространствах.

2.2.1.5. Орбита

Система стадирования применяется к саркомам, развившимся из структур полости орбиты, включая глазной нерв и его оболочки, слезные железы, экстраокулярные мышцы, фасции, орбитальный жир, сосуды.

3. ЛЕЧЕНИЕ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

3.1. Варианты лечения в зависимости от стадии

3.1.1. Первичное лечение сарком мягких тканей конечностей, туловища, головы и шеи

Алгоритм лечения сарком мягких тканей конечностей, туловища, головы и шеи представлен на рис. 1, 2, 3, 4, 5, 6.

3.1.2. Лечение сарком забрюшинного пространства

Алгоритм лечения сарком забрюшинного пространства представлен на рис. 7, 8.

3.2. Хирургическое лечение

Хирургическое лечение СМТ тканей является основным, когда речь идет о местном процессе. Достижение высоких показателей выживаемости возможно только при использовании хирургического этапа. Опухоли до 5 см могут быть излечены только оперативным вмешательством. Опухоли больших размеров подлежат хирургическому удалению после неоадъювантной терапии. Оперативное вмешательство является обязательным этапом многокомпонентной терапии высоко злокачественных местно-распространенных СМТ.

3.3. Принципы лучевой терапии сарком мягких тканей

Лучевая терапия в комбинации с операцией необходима при высоком риске рецидива для улучшения локального контроля. При локализованных СМТ конечностей и туловища при наличии показаний к ЛТ предпочтительна неоадъювантная ЛТ. Операция на первом этапе с адъювантной ЛТ предпочтительна при осложненном течении заболевания (боль, распад опухоли, кровотечение) и при высоком риске послеоперационных осложнений (опухоль > 10 см, близость опухоли к коже, расположение опухоли на нижних конечностях, курение, диабет, сопутствующие заболевания сосудов, ожирение). Адъювантную ЛТ начинают через 4–6 недель после операции и при условии заживления послеоперационной раны. ЛТ не показана при низком риске рецидива: поверхностная опухоль ≤ 5 см, G1, удаление опухоли с широким краем резекции (≥ 1 см). При ретроперитонеальных саркомах ЛТ не должна применяться рутинно. При высоком риске рецидива предпочтительна неоадъювантная ЛТ. Адъювантная ЛТ при ретроперитонеальных СМТ не рекомендована. При нерезектабельной опухоли или при отказе от операции возможно проведение самостоятельной ЛТ. Целевые объемы и дозы соответствуют неоадъювантной ЛТ с дополнительным бустом (одновременным или последовательным) до суммарной дозы не менее 63 Гр. Схему лечения

и последовательность методов междисциплинарная команда, включающая хирурга, химиотерапевта, морфолога и радиотерапевта; учитываются параметры опухоли и ее локализация, морфологический подтип и G, коморбидный статус пациента, возможность радикального удаления без тяжелого функционального и косметического дефекта, риск послеоперационных осложнений, возможность повторной операции в случае рецидива.

С целью радиосенсибилизации могут применяться физические (гипертермия) факторы и/или ХТ. В связи с отсутствием стандартных схем радиосенсибилизация может применяться в рамках клинических исследований в центрах, располагающих необходимым оборудованием и опытом лечения СМТ.

В связи с низким риском регионарного метастазирования профилактическое облучение регионарных лимфатических узлов не проводится.

3.4. Неоадьювантная/адьювантная терапия операбельных сарком мягких тканей

Решение о проведении неоадьювантной и адьювантной ХТ при локализованных саркомах мягких тканей должно быть принято мультидисциплинарным консилиумом в референсных саркомных центрах. Основными показаниями являются высокозлокачественный и чувствительный к ХТ морфологический тип саркомы, высокий риск метастазирования и рецидива, размеры и локализация опухоли. Предоперационная ХТ увеличивает вероятность выполнения хирургического этапа в объеме R0, улучшает выживаемость до прогрессирования и качество жизни пациента. Проведение неоадьювантной ХТ предполагает корректную оценку эффекта терапии с помощью МРТ, ПЭТ-КТ в процессе лечения и оценку степени лечебного патоморфоза в послеоперационном материале. Такая поэтапная оценка эффективности позволяет максимально корректно оценить ответ на терапию и при необходимости сменить режим лечения. У пациентов с незначительным ответом на неоадьювантную ХТ прогноз заболевания становится менее благоприятным. Поэтому им необходимо проводить операцию на более ранних этапах лечения либо использовать альтернативные режимы системного лечения, основываясь на клинических данных.

При саркомах мягких тканей конечностей и туловища III стадии, головы и шеи больше 4 см (в отдельных случаях от 2 до 4 см) неоадьювантная химиотерапия включает 4 курса по схеме доксорубин + ифосфамид. Рекомендована эскалация доз и поддержка ГКФС при высоком риске местного рецидива и отдаленного метастазирования, а также ECOG 0–1. Исключением для данной комбинации являются отдельные гистологические типы (например, рабдомиосаркома — см. табл. 4). При лечебном патоморфозе III степени и выше, рекомендовано проведение 2–4 курсов по прежней схеме. При лечебном патоморфозе < III степени или R1, рекомендовано проведение лучевой терапии в комбинации с ХТ второй линии или без. При отсутствии предоперационной терапии

сарком высокого риска рекомендовано проведение адъювантной терапии, включающей лучевую терапию и/или химиотерапию. Адъювантно проводится суммарно 6 курсов по схеме доксорубин + ифосфамид с эскалацией доз при высоком риске местного рецидива и отдаленного метастазирования. При наличии противопоказаний к двухкомпонентной ХТ рекомендовано проведение 6 курсов монотерапии доксорубицином. Выбор схемы периоперационной химиотерапии представлен в табл. 2, а режимы представлены в табл. 4.

Для пациентов с забрюшинными саркомами проведение предоперационной ХТ может быть рассмотрено при невозможности выполнения радикального хирургического лечения на первом этапе. Адъювантная ХТ может быть рекомендована при саркомах высокого риска или положительных краях резекции.

Применение отдельных вариантов лекарственной терапии, в частности регионарной изолированной перфузии, термохимиотерапии, внутриаартериальной ХТ требует наличия как современного оборудования, так и высококвалифицированных специалистов. Аппарат искусственного кровообращения, станции локальной и регионарной гипертермии, перфузиолог, ангиохирург — все это неполный перечень высокотехнологичного пособия, доступного лишь в крупных онкологических учреждениях.

Таблица 2. Выбор схемы химиотерапии при операбельных саркомах мягких тканей

Предпочтительные схемы	
Неоадъювантная терапия, 2–4 курса (МКЗ 0-B)	<ul style="list-style-type: none">• Высокодозный доксорубин + ифосфамид• Стандартный доксорубин + ифосфамид• Доксорубин• Гемцитабин + доцетаксел
Адъювантная терапия при лечебном патоморфозе > III степени, 2–4 курса (МКЗ 0-C)	<ul style="list-style-type: none">• Высокодозный доксорубин + ифосфамид• Стандартный доксорубин + ифосфамид• Доксорубин
Адъювантная терапия без предоперационного лечения, 6 курсов (МКЗ 0-C)	<ul style="list-style-type: none">• Высокодозный доксорубин + ифосфамид• Стандартный доксорубин + ифосфамид• Доксорубин• Гемцитабин + доцетаксел
Адъювантная терапия при лечебном патоморфозе < III степени, 6 курсов (МКЗ 0-C)	<ul style="list-style-type: none">• Гемцитабин + доцетаксел

3.5. Системная терапия диссеминированных и/или неоперабельных сарком мягких тканей

Режимами выбора первой линии лечения местно-распространенных неоперабельных и/или метастатических сарком мягких тканей являются схемы, содержащие антрациклины. При выборе терапии необходимо учитывать локализацию процесса, возраст пациента, сроки и объемы ранее проведенного лечения, возможности хирургического лечения при

олигеметастатическом поражении, морфологический тип опухоли. Комбинированные режимы позволяют достичь улучшения выживаемости без прогрессирования и увеличения частоты объективного ответа по сравнению с монотерапией, в связи с чем данные режимы используются у пациентов с целью достижения быстрого клинического ответа и возможности выполнения локального контроля. Для пациентов старше 65 лет и/или сопутствующих заболеваний, состоянии средней степени тяжести методом выбора является монотерапия антрациклинами. В зависимости от эффекта на лечение, клинической картины и общего состояния пациентам проводится до 4–6 курсов химиотерапии, увеличение числа курсов до 8-ми рассматривается индивидуально.

При использовании антрациклинсодержащих схем лечения необходим обязательной мониторинг функции сердца для предупреждения возможной кардиотоксичности. Антрациклины являются основным классом препаратов для лечения сарком мягких тканей, поэтому допускается превышение кумулятивной дозы выше 550 мг/м² в случае нарастания клинического и объективного ответа на терапию при тщательном контроле состояния больного, наблюдении кардиолога, оценке ЭКГ, ЭхоКГ, тропонина I и NTproBNP при каждом последующем курсе лечения. При противопоказаниях в антрациклинсодержащим схемам может быть использован режим второй линии лечения — гемцитабин и доцетаксел. При противопоказаниях к внутривенной терапии, обусловленной общим статусом пациента, режимом выбора первой линии терапии является тирозинкиназный ингибитор — пазопаниб (за исключением липосарком). Режимы дозирования указаны в табл. 3 и 4.

Существуют особенности выбора терапии первой линии в зависимости от морфологического строения сарком мягких тканей. Для пациентов с экстраоссальной саркомой Юинга/PNET и неплеоморфной рабдомиосаркомы целесообразно использовать режим VAC/IE — альтернирующие курсы комбинаций циклофосфида, доксорубина, винкристина и ифосфамида, этопозиды. Данная комбинация демонстрирует высокую активность в лечении мелкоклеточных сарком. Учитывая редкость вышеуказанных гистологических типов, имеются очень ограниченные данные (в основном ретроспективные) по ведению взрослых пациентов с рабдомиосаркомой. Во всех этих исследованиях использовалось комбинированное лечение (операция, лучевая терапия и химиотерапия). Более подробная тактика лечения данной когорты больных указана в главе по лечению саркомы Юинга. Схемы химиотерапии, используемые у взрослых с неплеоморфной рабдомиосаркомой или экстраоссальной саркомой Юинга/PNET, основаны на клинических исследованиях и данных из онкопедиатрии с учетом того, что возраст старше 18 лет является одним из прогностически неблагоприятных факторов.

В качестве первой линии терапии лейомиосарком матки продемонстрировала лучшую эффективность комбинация доксорубицина + трабектедина по сравнению с монотерапией доксорубицином.

Агрессивный фиброматоз относится к редким формам поражения мягких тканей. Рекомендуется при локализациях в анатомических зонах, где рост опухоли не может привести к быстрому появлению угрожающих осложнений (боли, нарушение функции,

распад, выраженная неврологическая симптоматика), начать лечение с периода динамического наблюдения с МРТ/КТ контролем. При медленном росте опухоли возможно использование нестероидных противовоспалительных и противоревматических препаратов.

Помимо стандартной комбинации в первую линию может быть назначена таргетная терапия с учетом ее эффективности при определенных гистологических типах (иматиниб при распространенной дерматофибросаркоме, пазопаниб при альвеолярной саркоме).

Существует ряд препаратов направленного действия, показавших свою эффективность в серии небольших исследований. При выявлении транслокации NTRK в опухоли может быть назначена терапия ларотректинибом или энтректинибом. Для скрининга NTRK-слияния используется ИГХ исследование с рап-NTRK, для подтверждения перестройки NTRK в случае положительной ИГХ экспрессии необходимо выполнять молекулярно-генетическое исследование.

При наличии транслокации ALK в случае миофибробластической саркомы показано назначение кризотиниба. Подробно режимы терапии в зависимости от гистологического подтипа опухоли указаны в таблице 3.

3.6. Системное лечение при прогрессировании сарком мягких тканей

В случае прогрессирования заболевания через 1 год и более после завершения лечения возможно возвращение к ранее проведенному режиму терапии.

При прогрессировании болезни схемой выбора второй линии лечения при удовлетворительном общем статусе пациентов является комбинация гемцитабина с доцетакселом. У пациентов, которые ранее получали цитостатическое лечение с эпизодами гематологической токсичности 3–4 степени или лучевую терапию на кости таза, используется режим с редуцированными дозами гемцитабина и доцетаксела. Для лечения пациентов с липосаркомами и лейомиосаркомами, получавших ранее антрациклины, рекомендовано назначение трабектедина. При прогрессировании липосарком рекомендовано назначение эрибулина. Пазопаниб используется в терапии пациентов с диссеминированными саркомами мягких тканей во вторую и последующую линию лечения после применения антрациклинов, за исключением липосаркомы и отдельных редких гистологических типах, когда пазопаниб рекомендован в первую линию. У пациентов, ранее получавших ифосфамид, наибольший эффект наблюдается от использования высокодозных режимов монотерапии ифосфамидом, чем от стандартных схем дозирования. Все другие режимы терапии, указанные в таблице 4, имеют приблизительно равнозначную эффективность.

При обнаружении микросателлитной нестабильности, высокой мутационной нагрузки в опухоли, описаны случаи успешного лечения с использованием чек-пойнт ингибиторов, например пембролизумаба.

У пациентов с CDK-4-амплифицированной, высокодифференцированной или недифференцированной липосаркомой может быть обсуждено назначение ингибиторов циклинзависимых киназ (CDK) 4 и 6-палбоциклиба.

Возможные варианты терапии и их дозирование при распространенных саркомах мягких тканей продемонстрированы в табл. 3 и 4. Варианты системного лечения при редких гистологических типах СМТ представлены в табл. 5.

Таблица 3. Выбор схемы системного лечения в зависимости от гистологического типа саркомы мягких тканей

Гистологический подтип сарком мягких тканей	Предпочтительные схемы первой линии терапии	Системное лечение при прогрессировании заболевания
Частые формы сарком мягких тканей, включая лейомиосаркомы, липосаркомы (МКЗ II-B)	<ul style="list-style-type: none">• Доксорубицин + ифосфамид• Доксорубицин + трабектедин (для лейомиосарком матки)• Доксорубицин + дакарбазин (для лейомиосарком матки) При противопоказаниях к комбинированному режимам: <ul style="list-style-type: none">• Доксорубицин• Гемцитабин	<ul style="list-style-type: none">• Гемцитабин + доцетаксел• Пазопаниб (исключение — липосаркома)• Трабектедин (для лечения липо- и лейомиосарком)• Эрибулин (преимущественно для липосарком)• Ифосфамид• Дакарбазин• Гемцитабин• Регорафениб• Ларотректиниб (при NTRK позитивных саркомах)• Пембролизумаб (при MSI-H саркомах)
Десмоид (агрессивный фиброматоз) (МКЗ III-B)	<ul style="list-style-type: none">• Сорафениб• Метотрексат + винорелбин• Метотрексат + винбластин• Иматиниб• Липосомальный доксорубицин• Доксорубицин ± дакарбазин• Пазопаниб• Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты	
Неплеоморфная рабдомиосаркома	<ul style="list-style-type: none">• Альтернирующий режим VAC-IE (МКЗ 0-B)	<ul style="list-style-type: none">• Темозоламид + иринотекан• Темозоламид_иринотекан + винкристин• Гемцитабин + доцетаксел• Ифосфамид + доксорубицин• Винкристин + иринотекан• Иринотекан• Винорелбин• Пазопаниб (МКЗ II-C)
Альвеолярная мягкотканная саркома МКЗ (I-B/C)	<ul style="list-style-type: none">• Атезолизумаб• Пембролизумаб ± акситиниб• Сунитиниб• Пазопаниб	

Гистологический подтип сарком мягких тканей	Предпочтительные схемы первой линии терапии	Системное лечение при прогрессировании заболевания
Ангиосаркома (МКЗ II-B)	<ul style="list-style-type: none"> Паклитаксел (для ангиосаркомы кожи) Гемцитабин + доцетаксел 	<ul style="list-style-type: none"> Доксорубин + ифосфамид Доксорубин + дакарбазин Доцетаксел Винорелбин Сорафениб Сунитиниб Пембролизумаб Бевацизумаб
Выбухающая дерматофибросаркома (МКЗ II-C)	<ul style="list-style-type: none"> Иматиниб 	<ul style="list-style-type: none"> При прогрессировании на фоне 1 линии возможно проведение гистотип-неспецифической терапии СМТ
Внескелетная остеосаркома	<ul style="list-style-type: none"> Лечение по аналогии с саркомами мягких тканей 	<ul style="list-style-type: none"> Цисплатин + доксорубин Ифосфамид (см главу «Остеогенные саркомы») (МКЗ II-C)
Воспалительная миофибробластическая опухоль, ALK-позитивная (МКЗ III-A)	<ul style="list-style-type: none"> Кризотиниб Лорлатиниб 	
Ресомы, рецидивирующая ангиомиолипома, лимфангиолейомиоматоз (МКЗ II-C)	<ul style="list-style-type: none"> Сиролимус Эверолимус 	
Солитарная фиброзная опухоль (МКЗ II-B)	<ul style="list-style-type: none"> Темозоломид + бевацизумаб Сунитиниб Сорафениб Пазопаниб 	<ul style="list-style-type: none"> Антрациклин-содержащие режимы Гемцитабин-содержащие режимы
Теносиновиальная гигантоклеточная опухоль (пигментный вилонодулярный синовиит) (МКЗ II-C)	<ul style="list-style-type: none"> Иматиниб Сорафениб 	
Высокодифференцированные/дифференцированные липосаркомы забрюшинного пространства (МКЗ III-C)	<ul style="list-style-type: none"> Палбоциклиб Абемациклиб 	
Саркома Капоши (МКЗ III-A)	<ul style="list-style-type: none"> Пегилированный липосомальный доксорубин Паклитаксел Пембролизумаб 	
Экстраскелетная миксоидная хондросаркома (МКЗ II-B/D)	<ul style="list-style-type: none"> Пазопаниб Сунитиниб 	
Эпителиоидная гемангиоэндотелиомоз (МКЗ II-B/D)	<ul style="list-style-type: none"> Пазопаниб Сиролимус 	

Таблица 4. Рекомендуемые режимы лекарственной терапии сарком мягких тканей

Схема	Режим лечения
Схемы выбора первой линии химиотерапии	
Доксорубин	<p>День 1: 60–75 мг/м² в/в кап. каждые 3 нед. ИЛИ День 1–3: 20 мг/м² в/в кап. каждые 3 нед.</p>
Доксорубин + трабектедин	<p>День 1: доксорубин 60–75 мг/м² в 1 день в/в + трабектедин 1,1 мг/м² в виде 24-часовой инфузии День 3: эмпагфилграстим/пэгфилграстим в соответствии с инструкцией в 3-й день Каждые 3 недели</p>
Доксорубин + ифосфамид	<p><u>Высокодозный режим:</u> День 1–3: доксорубин 25 мг/м² в/в 24 ч ежедневно (суммарная курсовая доза 75 мг/м²) ИЛИ День 1: доксорубин 60 мг/м² в/в кап. День 1–4: ифосфамид 2500 мг/м² в/в кап. 3 часа (суммарная курсовая доза 10000 мг/м²) День 1–4: месна¹ 100–120% от дозы ифосфамида в/в День 5–14: филграстим 5 мкг/кг п/к в 5–15-й дни или до восстановления АЧН > 5,0 × 10⁹/л или пегилированный филграстим Каждые 3 недели ИЛИ <u>Стандартный режим:</u> День 1: доксорубин 60 мг/м² в/в кап. День 1–3: ифосфамид 2500 мг/м² в/в кап. 3 часа (суммарная курсовая доза 7500 мг/м²) День 1–3: месна¹ 100–120% от дозы препарата в/в Каждые 3 недели</p>
Доксорубин + дакарбазин	<p><u>Для лейомиосаркомы матки:</u> День 1–4: доксорубин 15–22,5 мг/м² в/в 24 часа ежедневно (суммарная курсовая доза 60–90 мг/м²) День 1–4: дакарбазин 187,5–250 мг/м² в/в 24 часа ежедневно (суммарная курсовая доза 750–1000 мг/м²) День 5–14: филграстим 5 мкг/кг п/к до восстановления уровня нейтрофилов > 5,0 × 10⁹/л (или эмпагфилграстим п/к день 5 или другие формы пегилированных колониестимулирующих факторов) Каждые 3 недели <u>Для десмоида:</u> День 1–4: доксорубин 20 мг/м² в/в 24 часа (суммарная курсовая доза 80 мг/м²) День 1–4: дакарбазин 150 мг/м² в/в 24 часа (суммарная курсовая доза 600 мг/м²) День 5–14: филграстим 5 мкг/кг п/к до восстановления уровня нейтрофилов > 5,0 × 10⁹/л (или эмпагфилграстим п/к день 5 или другие формы пегилированных колониестимулирующих факторов) Каждые 4 недели ИЛИ День 1–3: доксорубин 20 мг/м² в/в 24 часа (суммарная курсовая доза 60 мг/м²) День 1–3: дакарбазин 300 мг/м² в/в 24 часа (суммарная курсовая доза 900 мг/м²) День 4–13: филграстим 5 мкг/кг п/к до восстановления уровня нейтрофилов > 5,0 × 10⁹/л (или эмпагфилграстим п/к день 5 или другие формы пегилированных колониестимулирующих факторов) Каждые 3 недели</p>

Схема	Режим лечения
Возможные схемы выбора при прогрессировании	
Гемцитабин + доцетаксел	<u>Стандартный режим:</u> <ul style="list-style-type: none">• День 1-й и 8-й: гемцитабин 900 мг/м² в/в кап. 90 мин.• День 8-й: доцетаксел 100 мг/м² в/в кап. 60 мин.• День 9–18-й: филграстим 5 мкг/кг п/к или до восстановления АЧН > 5,0 × 10⁹/л (или эмпегфилграстим п/к или другие формы пегилированных Г-КСФ в день 9-й). Каждые 3 нед. ИЛИ <u>Режим для пациентов, ранее получавших системную ХТ с эпизодами гематологической токсичности 3–4 степени и после ЛТ костей таза:</u> <ul style="list-style-type: none">• День 1-й и 8-й: гемцитабин 675 мг/м² в/в кап. 90 мин.• День 8-й: доцетаксел 75 мг/м² в/в кап. 60 мин.• День 9–18-й: филграстим 5 мкг/кг п/к или до восстановления АЧН > 5,0 × 10⁹/л (или эмпегфилграстим п/к или другие формы пегилированных Г-КСФ в день 9-й). Каждые 3 нед.
Ифосфамид	День 1-й: трабектедин 1,5 мг/м ² в/в кап. 24 ч каждые 3 нед.
Трабектедин	День 1: трабектедин 1,5 мг/м ² в/в кап. 24 ч каждые 3 нед.
Эрибулин	День 1, 8: эрибулин 1,4 мг/м ² струйно каждые 3 нед.
Пазопаниб	Ежедневно: пазопаниб 800 мг в сутки внутрь
Дакарбазин	День 1: 1000 мг/м ² в/в кап. 1 час каждые 4 нед. ИЛИ День 1–5: 250 мг/м ² в/в кап. каждые 4 нед.
Гемцитабин	День 1, 8: гемцитабин 1200 мг/м ² в/в кап. 120 мин каждые 3 недели
Доцетаксел	День 1: доцетаксел 100 мг/м ² в/в кап. каждые 3 недели
Регорафениб	160 мг 1 раз в день внутрь в 1–21 дни, 1 неделя перерыва; или 80 мг в сутки внутрь — 1-я неделя, 120 мг в сутки внутрь — 2-я неделя, 160 мг в сутки внутрь — 3-я неделя, затем — 1 неделя перерыв. Эскалация дозы только при удовлетворительной переносимости.
Пемброли-зумаб	День 1: пембролизумаб 200 мг в/в кап. каждые 3 недели или 200 мг в/в кап. каждые 6 недель

¹ Месна применяется в суточной дозе, составляющей 100–120% от дозы ифосфамида и разделенной на 3 введения в течение дня: вместе с введением ифосфамида и далее через 4 и 8 часов от завершения его инфузии. Суточную инфузию ифосфамида следует сопровождать 24 инфузией месны в дозе, составляющей 100–120% разовой дозы ифосфамида.

Таблица 5. Варианты системного лечения при редких гистологических типах сарком мягких тканей

Схема	Режим лечения
Ларотректиниб	Ежедневно: 100 мг 2 раза в сутки внутрь до прогрессирования или неприемлемой токсичности.
Сорафениб	Ежедневно: 400 мг 1 раз в сутки внутрь до прогрессирования или неприемлемой токсичности.



Схема	Режим лечения
Метотрексат Винорелбин	При десмоиде: Еженедельно: метотрексат 50 мг в/в струйно Еженедельно: винорелбин 20 мг/м ² внутрь
Метотрексат Винбластин	При десмоиде: Еженедельно: метотрексат 30 мг/м ² в/в кап. День 1-й: винбластин 5–6 мг/м ² в/в струйно
Липосомальный доксорубицин	День 1-й: 20 мг/м ² в/в кап. 60 мин. каждые 3 нед.
Иматиниб	Ежедневно: 400 мг 2 раза сутки внутрь до прогрессирования или неприемлемой токсичности. При десмоиде: Ежедневно: 400 мг 1 раз сутки внутрь до прогрессирования или неприемлемой токсичности.
VAC–IE	VAC: День 1-й: винкристин 1,5 мг/м ² в/в кап. 5–10 мин. День 1-й: доксорубицин 75 мг/м ² в/в кап. струйно День 1-й: циклофосамид 1200 мг/м ² в/в кап. 30–60 мин. День 2–11-й: филграстим 5 мкг/кг п/к или до восстановления АЧН > 5,0 × 10 ⁹ /л (или эмпэгфилграстим 7,5 мг п/к или другие формы пегилированных Г-КСФ в день 2-й). Каждые 2–3 нед. IE: День 1–5: этопозид 100 мг/м ² в/в кап. День 1–5: ифосфамид 1800 мг/м ² в/в кап. День 1–5: месна 100–120% от дозы препарата в/в струйно День 6–15: филграстим 5 мкг/кг п/к до восстановления уровня нейтрофилов
Иринотекан	День 1–5-й: 20 мг/м ² в/в кап. каждые 2 недели
Темозоломид Иринотекан	День 1–5: темозоломид 100 мг/м ² в/в кап. День 1–5: иринотекан 40 мг/м ² /сут. в 1–5-й дни. Каждые 4 недели
Винкристин Темозоломид Иринотекан	День 1, 8: винкристин 2 мг в/в кап. День 1–5: темозоломид 100 мг/м ² в/в кап. День 1–5, 8–12: иринотекан 15 мг/м ² в/в кап. Каждые 4 нед.
Винкристин Иринотекан	День 1, 8: винкристин 2 мг в/в кап. 5–10 мин. День 1–5: иринотекан 50 мг/м ² в/в кап. 60 мин. Каждые 4 нед.
Винорелбин	День 1, 8: винорелбин: 30 мг/м ² в/в кап. 5–10 мин каждые 3 недели до прогрессирования или неприемлемой токсичности.
Регорафениб	160 мг 1 раз в день внутрь в 1–21 дни, 1 неделя перерыва; или 80 мг в сутки внутрь — 1-я неделя, 120 мг в сутки внутрь — 2-я неделя, 160 мг в сутки внутрь — 3-я неделя, затем 1 неделя перерыв. Эскалация дозы только при удовлетворительной переносимости.
Сунитиниб	Ежедневно: 37,5 мг внутрь до прогрессирования или неприемлемой токсичности.
Паклитаксел	День 1, 8, 15: паклитаксел 80 мг/м ² в/в кап. каждые 4 недели

Схема	Режим лечения
Темозоламид Бевацизумаб	День 1–7, 15–21: темозоламид 150 мг/м ² в/в кап. День 8, 22: бевацизумаб 5 мг/кг в/в кап. Каждые 4 недели
Бевацизумаб	День1: 15 мг/кг в/в кап. каждые 3 недели
Кризотиниб	Ежедневно 200 мг 2 раза в сутки внутрь до прогрессирования или неприемлемой токсичности
Эверолимус	Ежедневно 10 мг 1 раз в сутки внутрь до прогрессирования или неприемлемой токсичности
Палбоциклиб	День 1–14: 200 мг 1 раз в сутки внутрь каждые 3 недели до прогрессирования или неприемлемой токсичности
Абемациклиб	Ежедневно 200 мг 2 раза в день внутрь до прогрессирования или неприемлемой токсичности.
Атезолизумаб	1200 мг в/в в каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности.
Пембролизумаб + акситиниб	Пембролизумаб 200 мг в/в кап. каждые 3 нед. или 400 мг в/в кап. каждые 6 нед. + акситиниб по 5 мг 2 раза в день еженевно внутрь до прогрессирования или неприемлемой токсичности.
Сиролимуc	Ежедневно: 2–3 мг в сутки внутрь до прогрессирования или неприемлемой токсичности.. При удовлетворительной переносимости — эскалация дозы до 5 мг в сутки.

¹ Месна применяется в суточной дозе, составляющей 100–120% от дозы ифосфамида и разделенной на 3 введения в течение дня: вместе с введением ифосфамида и далее через 4 и 8 часов от завершения его инфузии. Суточную инфузию ифосфамида следует сопровождать 24 инфузией месны в дозе, составляющей 100–120 % разовой дозы ифосфамида.

4. ПРОФИЛАКТИКА

Специфической профилактики СМТ в настоящий момент не существует. Однако существуют факторы, увеличивающие риск развития саркомы:

- наследственные синдромы: наследственная ретинобластома, синдром Ли-Фраумени, семейный аденоматозный полипоз, нейрофиброматоз, туберозный склероз и синдром Вернера;
- химическое воздействие: гербициды, мышьяк и диоксин;
- радиационное воздействие: предшествующая ЛТ других видов рака (радиоиндуцированные опухоли).

5. ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Рекомендуется проводить динамический контроль — осмотры и обследования пациента раз в 3–6 месяцев в первые 2–3 года, далее 1 раз в 6 месяцев до 5 лет.

Объем обследования определяется после осмотра врача-онколога, специализирующегося на лечении сарком и включает:

- УЗИ зоны операции, брюшной полости, забрюшинного пространства, периферических лимфатических узлов;
- МРТ зоны операции с контрастным усилением;
- КТ органов грудной клетки с контрастным усилением (при отсутствии противопоказаний).

Интервал между контрольными обследованиями следует увеличить после 3-х лет наблюдения без возврата заболевания. Пациенты наблюдаются в течение длительного времени (до 5–10 лет).

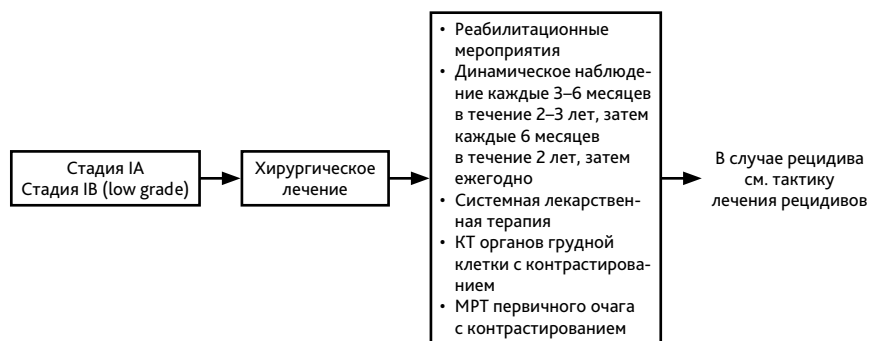


Рисунок 1. Алгоритм первичного лечения СМТ конечностей, туловища, головы и шеи

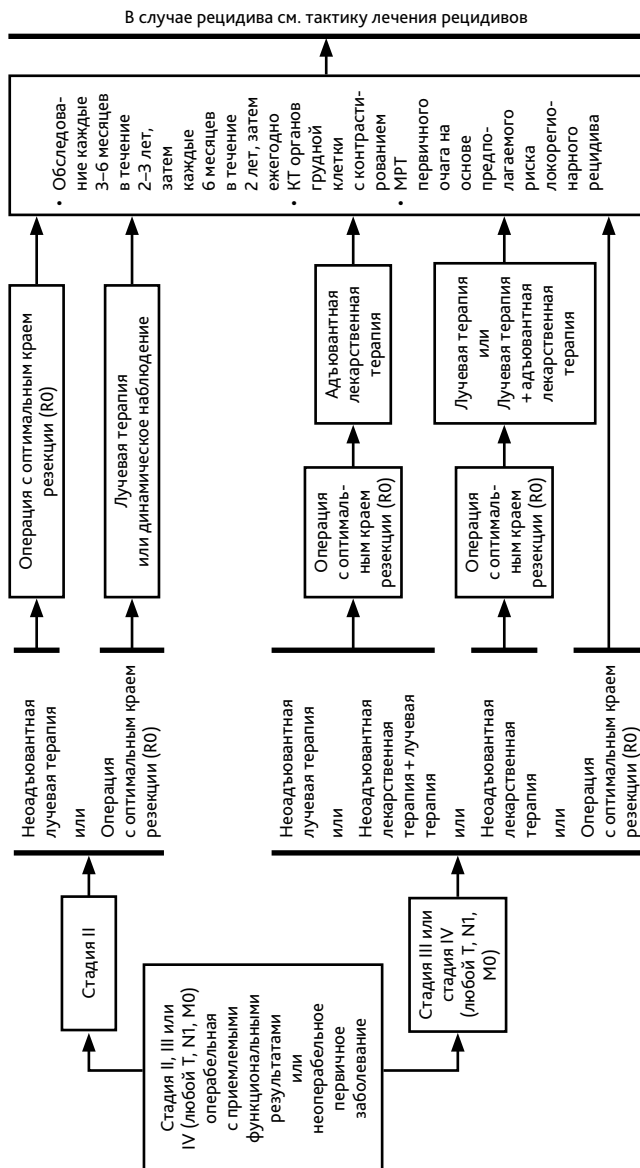


Рисунок 2. Алгоритм первичного лечения СМТ конечностей, туловища, головы и шеи

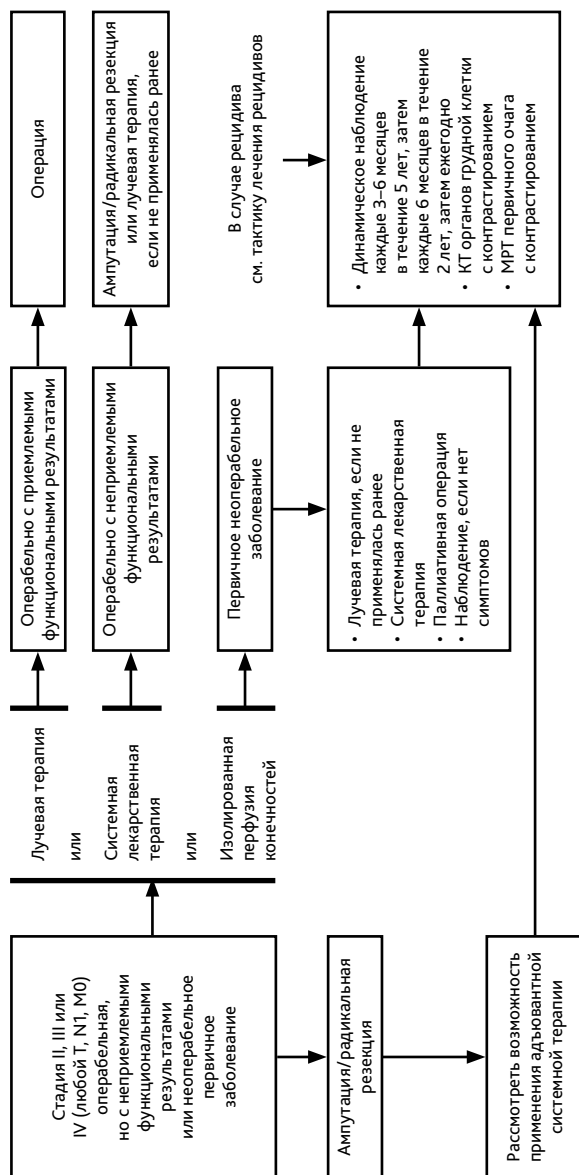


Рисунок 3. Алгоритм первичного лечения СМТ конечностей, туловища, головы и шеи

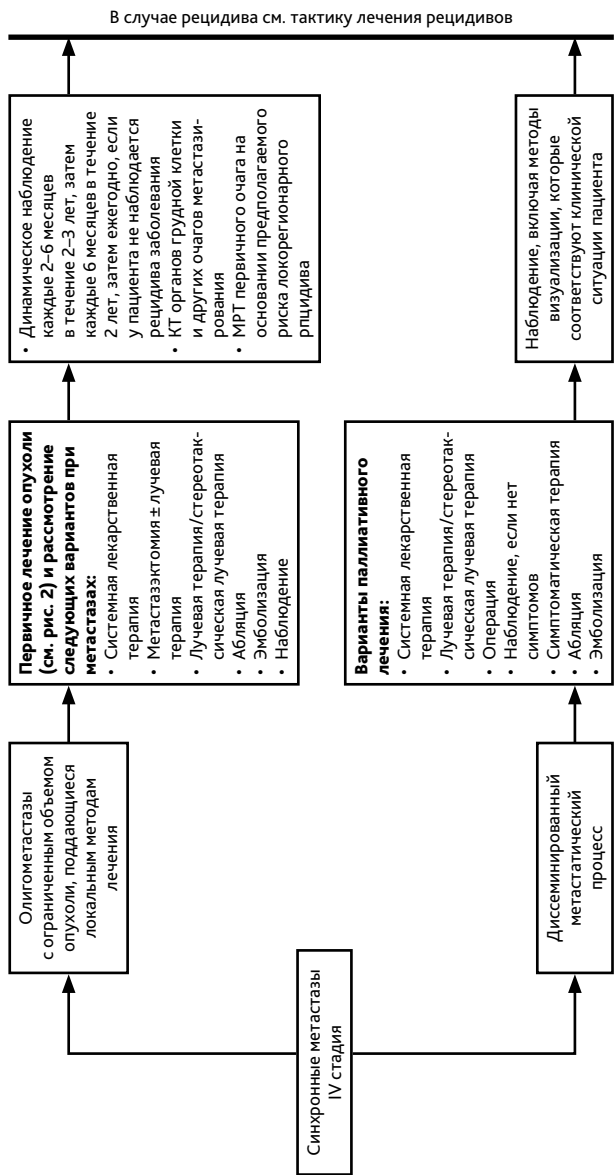


Рисунок 4. Алгоритм первичного лечения СМТ конечностей, туловища, головы и шеи



Рисунок 5. Алгоритм лечения СМТ при прогрессировании

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.2-16>

Цитирование: Новик А. В., Gladkov O. A., Имянитов Е. Н. и соавт. Опухоли невыявленной первичной локализации. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):443–453.

ОПУХОЛИ НЕВЫЯВЛЕННОЙ ПЕРВИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

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: Новик А. В., Gladkov O. A., Имянитов Е. Н., Новиков С. Н., Семенова А. И.

Ключевые слова: опухоли невыявленной первичной локализации, опухолевые маркеры, молекулярно-генетическое исследование

1. ДИАГНОСТИКА

При опухолях невыявленной первичной локализации (ОНПЛ) обязательными исследованиями являются:

- сбор анамнеза для установления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения, в т. ч. информации о ранее проведенных обследованиях (включая биопсии), наличии удаленных или регрессировавших очагов; осмотр всех кожных покровов и видимых слизистых, пальпацию всех доступных групп лимфатических узлов, щитовидной железы, молочных желез, органов брюшной полости, пальцевое ректальное исследование, осмотр врачом-акушером-гинекологом (женщины), исследование наружных половых органов, пальпация яичек (мужчины);
- оценка нутритивного статуса для определения тактики ведения пациента;
- биопсия (предпочтительна трепан-биопсия) выявленных очагов; гистологическое исследование опухолевого материала с ИГХ исследованием для определения типа опухоли и попытки определения первичного очага; определение ИГХ панели проводится с учетом морфологической картины при окраске гематоксилином и эозином и клинических данных о локализации очага и возможной локализации первичной опухоли; при недостаточности материала возможно использова-

ние ИЦХ исследования. Целесообразно пациентов с предполагаемой ОНПЛ непосредственно после выполнения прижизненного патологоанатомического исследования биопсийного (операционного) материала пораженного органа рутинным методом исследования направить для телемедицинской и/или очной консультации в патологоанатомическое отделение 4 категории (референс-центр);

- оценка состояния органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза. Для оценки предпочтительно использование КТ органов грудной клетки с контрастированием, КТ или МРТ брюшной полости и малого таза с контрастированием.
 - при наличии показаний возможна дополнительная оценка органов шеи (КТ и/или МРТ с контрастированием), головного мозга (МРТ с контрастированием);
 - при наличии противопоказаний к выполнению контрастного усиления при КТ или МРТ рекомендовано проведение позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией с туморотропными РФП (ПЭТ-КТ);
 - при неясных или неоднозначных результатах предшествующей КТ с контрастированием или МРТ с контрастированием, выполненных для оценки состояния органов грудной полости, брюшной полости и малого таза, рекомендуется рассмотреть возможность выполнения ПЭТ-КТ в качестве уточняющей диагностики;
- остеосцинтиграфия с последующей рентгенографией очагов накопления РФП (только у больных, которым не проводилась ПЭТ);
- ЭГДС, ФКС, клинический анализ крови, биохимический анализ крови (общий белок, глюкоза, билирубин, креатинин, мочеви́на, АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ, кальций, калий, натрий), исследование С-реактивного белка в сыворотке крови; общий анализ мочи; β -ХГЧ, АФП у лиц до 50 лет при наличии увеличенных медиастинальных лимфатических узлов и до 65 лет — при наличии увеличенных забрюшинных лимфатических узлов;
- исследование уровня хорионического гонадотропина (свободная бета-субъединица) в сыворотке (β -ХГЧ) у женщин репродуктивного возраста, имевших хотя бы одну беременность в анамнезе, независимо от ее исхода и давности;
- исследование АФП при поражении печени;
- исследование ПСА у мужчин старше 40 лет;
- маммография у женщин с поражением одной из следующих зон: аксиллярных, над-/подключичных, медиастинальных, забрюшинных лимфатических узлов, печени, головного мозга, костей, множественных очагах поражения;
- определение уровня СА125 у женщин при поражении органов грудной клетки, наличии плеврита или асцита, забрюшинной опухоли, поражении паховых лимфатических узлов;
- цитологическое исследование мочи при наличии асцита или забрюшинной опухоли;
- УЗИ мошонки у мужчин при повышении β -ХГЧ или АФП;

- КТ или МРТ головного мозга с контрастированием при подозрении на поражение головного мозга;
- Рекомендуется выполнение ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ пациентам с метастатическим поражением шейных лимфатических узлов с подозрением на рак головы и шеи в целях поиска первичного очага;
- Определение экспрессии PD-L1 не рекомендуется;
- Пациентам с предполагаемой ОНПЛ рекомендовано выполнять молекулярно-генетическое исследование мутаций в биопсийном (операционном) и/или цитологическом материале и/или плазме крови для выявления первичного опухолевого очага, уточнения лечебной тактики, а также идентификации мутаций, определяющих чувствительность опухоли к таргетным препаратам:
 - при аденокарциноме — определение соматических мутаций в генах *EGFR*, *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *PIK3CA*, *FGFR*, *IDH 1,2*, *MET*, *c-KIT*, *PDGFRA* и транслокации генов *ALK*, *ROS1*, *RET*; *NTRK*, *BRCA1,2*, амплификации гена *HER2* (возможно использование иммуногистохимического метода);
 - при наличии семейного онкологического анамнеза — консультация врача-генетика;
 - определение MSI/dMMR с помощью молекулярно-генетических методов (метод ПЦР с пробками к *BAT25*, *BAT26*, *NR21*, *NR24*, *Mono27* или к *BAT25*, *BAT26*, *Di5S346*, *Di2S123*, *Di 17S250*, при котором отличия в размерах выявляются в ≥ 2 локусах или ИГХ (антитела к белкам генов *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* и *MLH1*);
 - целесообразность, спектр и последовательность молекулярно-генетических тестов в значительной мере зависят от конкретной клинической ситуации, поэтому желательно индивидуально обсуждать каждый конкретный случай со специалистами по молекулярной генетике, которые будут выполнять данный анализ.

Выполнение следующих исследований может помочь в выявлении первичной опухоли, но не является строго специфичным. Поэтому данное обследование носит дополнительный характер, а его результаты должны интерпретироваться с осторожностью. К таким обследованиям могут быть отнесены:

- определение экспрессии РЭ, РП, HER2 и других маркеров рака молочной железы у женщин с поражением одной из следующих зон: аксиллярных, над-/подключичных, медиастинальных, забрюшинных лимфатических узлов, печени, плевры, головного мозга, множественных очагах поражения;
- исследование уровня антигена аденогенных раков СА 19-9 в крови (СА 19-9) — при подозрении на первичную опухоль поджелудочной железы или желчевыводящих путей;
- исследование уровня антигена аденогенных раков РЭА — при подозрении на первичную опухоль колоректальной локализации;

- исследование уровня нейрон-специфической енолазы (NSE, NSE) в крови, ферритина в крови, уровня ванилилминдальной кислоты в моче, уровня гомованилиновой кислоты в моче — при подозрении на нейробластому;
- исследование CYFRA-21-1 — при подозрении на первичную опухоль щитовидной железы или торакальной локализации;
- определение хромогранина А в крови, исследование уровня серотонина, его предшественников и метаболитов в крови — при подозрении на метастазы НЭО.

Рекомендуемые алгоритмы обследований при ОНПЛ представлены на рис. 1 и 2.

Лечение больных с использованием данных рекомендаций возможно лишь в тех случаях, когда после завершения всех вышеперечисленных обязательных обследований первичный очаг не установлен.

2. ЛЕЧЕНИЕ

- Терапия выбирается на индивидуальной основе с учетом клинико-морфологических данных.
- Выделяются подтипы ОНПЛ, более чувствительные к лекарственному лечению и сходные с отдельными локализациями злокачественных опухолей, но отличающиеся существенно более неблагоприятным прогнозом.
- Симптоматическая терапия показана всем категориям больных.
- При выявлении в опухолевой ткани мутаций, определяющих эффективность таргетной терапии, возможно применение соответствующих лекарственных средств.
- Данные молекулярно-генетического исследования по определению чувствительности к цитостатикам могут быть использованы для выбора схемы терапии.
- Оценка эффективности терапии проводится каждые 8–12 недель лечения с использованием методов визуализации опухоли, применявшихся до начала лечения, по системе RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) версии 1.1 и ее модификаций (iRECIST, mRECIST, PERCIST) для отдельных методов терапии и применяемых лекарственных средств.

2.1. Лечение больных аденокарциномой или низкодифференцированной карциномой с изолированным поражением лимфатических узлов шеи (включая надключичную область)

Течение заболевания у таких больных соответствует течению соответствующих опухолей головы и шеи и проводится по принципам, разработанным для данной локализации (см. часть 1.1, стр. 193–219). Алгоритм действий представлен на рис. 3.

2.2. Лечение больных аденокарциномой или низкодифференцированной карциномой с изолированным поражением аксиллярных лимфатических узлов

Алгоритм лечения больных с изолированным поражением аксиллярных лимфатических узлов аденокарциномой представлен на рис. 3.

Женщины: лечение в соответствии со стандартами, разработанными для рака молочной железы.

Мужчины: аксиллярная лимфаденэктомия, возможно проведение ЛТ при наличии показаний.

2.3. Лечение больных аденокарциномой или низкодифференцированной карциномой с преимущественным поражением лимфатических узлов осевой локализации (средостенных у больных моложе 50 лет, забрюшинных)

Данный подтип ОНПЛ по течению напоминает герминогенные опухоли неблагоприятной прогностической группы. В обследование необходимо включать определение уровня ЛДГ, АФП, β -ХГЧ в крови. Основу терапии составляют режимы, включающие производные платины.

Возможные режимы ХТ представлены в табл. 1.

Алгоритм терапии представлен на рис. 5.

Таблица 1. Рекомендуемые режимы ХТ при низкодифференцированных ОНПЛ с преимущественным поражением лимфатических узлов осевой локализации

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни введения	Длительность цикла, дни
PC	Паклитаксел	175 мг/м ²	В/в	1-й	21
	Карбоплатин	AUC5	В/в	1-й	
PC	Паклитаксел	80 мг/м ²	В/в	1, 8, 15-й	28
	Карбоплатин	AUC2	В/в	1, 8, 15-й	
CarD ¹	Доцетаксел	65 мг/м ²	В/в	1-й	21
	Карбоплатин	AUC6	В/в	1-й	
DC	Доцетаксел	60–75 мг/м ²	В/в	1-й	21
	Цисплатин	75 мг/м ²	В/в	1-й	
GP	Гемцитабин	1000–1250 мг/м ²	В/в	1-й, 8-й	21
	Цисплатин	75–100 мг/м ²	В/в	1-й	
GP	Гемцитабин	1000 мг/м ²	В/в	1-й, 8-й	21
	Цисплатин	40 мг/м ²	В/в	1-й, 8-й	
BEP	Блеомицин	30 мг	В/в	1, 3, 5-й	21
	Этопозид	100 мг/м ²	В/в	1–5-й	
	Цисплатин	20 мг/м ²	В/в	1–5-й	
EP	Этопозид	120 мг/м ²	В/в	1–3-й	21
	Цисплатин	60–120 мг/м ²	В/в	1-й	

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни введения	Длительность цикла, дни
EP	Этопозид	100 мг/м ²	В/в	1–3-й	21
	Цисплатин	25 мг/м ²	В/в	1–3-й	
EP	Этопозид	100 мг/м ²	В/в	1–5-й	21
	Цисплатин	20 мг/м ²	В/в	1–5-й	
EP	Этопозид	100–120 мг/м ²	В/в	1–3-й	21
	Карбоплатин	AUC4–6	В/в	1-й	

¹ Режим химиотерапии ассоциируется с высоким риском (> 20%) развития фебрильной нейтропении, в связи с чем необходима первичная профилактика Г-КСФ (для взрослых пациентов: эмпэгфилграстим 7,5 мг п/к через 24–72 часа после окончания химиотерапии или филграстим в дозе 0,5 млн ЕД (5 мкг)/кг или 300 мкг п/к в сутки ежедневно подкожно согласно протоколам Клинических рекомендаций Минздрава РФ по профилактике фебрильной нейтропении.

2.4. Лечение больных старше 50 лет аденокарциномой или низкодифференцированной карциномой, а также больных плоскоклеточным раком с преимущественным поражением средостения

Лечение данной категории больных проводится по принципам и рекомендациям, разработанным для немелкоклеточного рака легкого. Алгоритм представлен на рис. 5.

2.5. Лечение больных низкодифференцированной нейроэндокринной карциномой невыявленной первичной локализации

Течение заболевания у таких больных напоминает мелкоклеточный рак легкого и проводится в соответствии с рекомендациями, разработанными для нейроэндокринных опухолей с высокой пролиферативной активностью или для мелкоклеточного рака легкого. Основу терапии составляют режимы, включающие производные платины.

2.6. Лечение больных высокодифференцированными нейроэндокринными карциномами с низкой пролиферативной активностью

Течение заболевания у таких больных соответствует течению нейроэндокринных опухолей ЖКТ и проводится по принципам, разработанным для данной локализации (см. часть 1.1, стр. 492–513).

2.7. Канцероматоз брюшины у женщин

Течение заболевания у больных напоминает рак яичников. Ведение больных осуществляется на основании рекомендаций для данного заболевания с учетом стадии процесса. Алгоритм лечения представлен на рис. 4.

2.8. Плоскоклеточный рак с поражением лимфоузлов головы и шеи

Течение заболевания напоминает течение плоскоклеточного рака вышеуказанных локализаций и проводится по стандартам, разработанным для данного заболевания. Алгоритм лечения представлен на рис. 3.

2.9. Лечение мужчин с аденокарциномой невыявленной первичной локализации и остеосклеротическими метастазами в костях и/или повышением ПСА

Течение данного типа ОНПЛ напоминает рак предстательной железы и проводится по стандартам, принятым для данного заболевания.

2.10. Больные меланомой или саркомой невыясненной первичной локализации

Лечение данных категорий больных проводится в соответствии с рекомендациями, разработанными для лечения соответствующей диссеминированной опухоли.

2.11. Лечение больных ОНПЛ, не относящейся к вышеперечисленным группам

В связи с низкой чувствительностью таких опухолей к терапии предпочтение отдается малотоксичным вариантам. Выбор препаратов основывается на предположении о наиболее частом расположении источника ОНПЛ в органах ЖКТ и легких. Использование полихимиотерапии (табл. 2, 3) оправдано только у больных в удовлетворительном состоянии с агрессивно протекающим заболеванием. Алгоритмы терапии этих больных представлены на рис. 3–5.

При ограничении метастатического поражения одной анатомической зоной (например, изолированные метастазы в печени) рекомендуется применение локальных и локо-регионарных методов лечения (например, резекция очага, абляция очага, ЛТ, в том числе стереотаксическая, изолированная перфузия и др.) в сочетании с системной терапией. При наличии у больных метастатического поражения костей показано применение бисфосфонатов или деносумаба. Алгоритмы терапии представлены на рис. 6.

Таблица 2. Рекомендуемые режимы терапии больных аденокарциномой невыявленной первичной локализации

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни введения/ приема	Длительность цикла, дни
PC	Паклитаксел	175–200 мг/м ²	В/в	1-й	21
	Карбоплатин	AUC5–6	В/в	1-й	
PC	Паклитаксел	175 мг/м ²	В/в	1-й	21
	Цисплатин	60 мг/м ²	В/в	1-й	
DC	Доцетаксел	60 мг/м ²	В/в	1-й	21
	Цисплатин	80 мг/м ²	В/в	1-й	



Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни введения/приема	Длительность цикла, дни
CarD ¹	Доцетаксел Карбоплатин	65 мг/м ² AUC6	В/в В/в	1-й 1-й	21
GP	Гемцитабин Цисплатин	1000–1250 мг/м ² 75 мг/м ²	В/в В/в	1-й, 8-й 1-й	21
GP	Гемцитабин Цисплатин	1000 мг/м ² 40 мг/м ²	В/в В/в	1-й, 8-й 1-й, 8-й	21
GD	Гемцитабин Доцетаксел	1000 мг/м ² 75 мг/м ²	В/в В/в	1-й, 8-й 8-й	21
EP	Этопозид Цис-платин	120 мг/м ² 80 мг/м ²	В/в В/в	1–3-й 1-й	21
EP	Этопозид Цис-платин	100 мг/м ² 25 мг/м ²	В/в В/в	1–3-й 1–3-й	21
EP	Этопозид Цис-платин	100 мг/м ² 20 мг/м ²	В/в В/в	1–5-й 1–5-й	21
EP	Этопозид Карбо-платин	100–120 мг/м ² AUC4–6	В/в В/в	1–3-й 1-й	21
mFOLFOX6	Оксалиплатин Кальция фолинат Фторурацил Фторурацил	85 мг/м ² 200 мг/м ² 400 мг/м ² 2400 мг/м ²	В/в В/в В/в, струйно В/в, 46–48 ч.	1-й 1-й 1-й 1-й	14
CAPOX	Оксалиплатин Капецитабин	130 мг/м ² 850–1000 мг/м ²	В/в Внутрь 2 раза в день	1-й 1–14-й	21
CarI	Иринотекан Карбоплатин	60 мг/м ² AUC5	В/в В/в	1, 8, 15-й 1-й	28
GI ²	Иринотекан Гемцитабин	100 мг/м ² 1000 мг/м ²	В/в В/в	1-й, 8-й 1-й, 8-й	21
	Пембролизумаб³	2 мг/кг или 200 мг	В/в	1	21
	Пембролизумаб³	400 мг	В/в	1	42
	Ниволумаб³	3 мг/кг	В/в	1	14
	Ниволумаб³	240 мг	В/в	1	14
	Ниволумаб³	480 мг	В/в	1	28
	Пролгалимаб³	1 мг/кг	В/в	1	14

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни введения/приема	Длительность цикла, дни
FOLFIRI	Иринотекан	180 мг/м ²	В/в	1-й	14
	Кальция фолинат				
	Фторурацил	200 мг/м ²	В/в	1-й	
	Фторурацил	400 мг/м ²	В/в, струйно.	1-й	
		2400 мг/м ²	В/в, 48 ч.	1-й	
	Иринотекан	180 мг/м ²	В/в	1-й	
	Кальция фолинат				
	Фторурацил	200 мг/м ²	В/в	1-й	
FOLFIRINOX ⁴	Фторурацил	400 мг/м ²	В/в, струйно	1-й	14
	Фторурацил	2400 мг/м ²	В/в, 48 ч.	1-й	
	Оксалиплатин	85 мг/м ²	в/в	1-й	

¹ Режим химиотерапии ассоциируется с высоким риском (> 20%) развития фебрильной нейтропении, в связи с чем необходима первичная профилактика Г-КСФ (для взрослых пациентов: эмпэгфилграстим 7,5 мг п/к через 24–72 часа после окончания химиотерапии или филграстим в дозе 0,5 млн ЕД (5 мкг)/кг или 300 мкг п/к в сутки ежедневно подкожно согласно протоколам Клинических рекомендаций Минздрава РФ по профилактике фебрильной нейтропении.

² При противопоказаниях к применению препаратов платины.

³ Во II или последующих линиях терапии.

⁴ При подозрении на источник в ЖКТ и ECOG 0–1 балл.

Таблица 3. Рекомендуемые режимы терапии больных плоскоклеточным раком невыявленной первичной локализации

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни введения	Длительность цикла, дни
PCF	Паклитаксел	175 мг/м ²	В/в	1-й	21
	Цисплатин	100 мг/м ²	В/в	1-й	
	Фторурацил	500 мг/м ² /сут.	В/в, 24-часовая инфузия	1–5-й	
DCF	Доцетаксел	75 мг/м ²	В/в	1-й	21
	Цисплатин	75 мг/м ²	В/в	1-й	
	Фторурацил	750 мг/м ² /сут.	В/в, 24-часовая инфузия	1–5-й	
mFOLFOX6	Оксалиплатин	85 мг/м ²	В/в	1-й	14
	Кальция фолинат	200 мг/м ²	В/в	1-й	
	Фторурацил	400 мг/м ²	В/в, стр.	1-й	
	Фторурацил	2400 мг/м ²	В/в, 46–48 ч.	1-й	
GP ¹	Гемцитабин	1000–1250 мг/м ²	В/в	1-й	21
	Цисплатин	75 мг/м ²	В/в	1-й, 8-й	
GP	Гемцитабин	1000 мг/м ²	В/в	1-й, 8-й	21
	Цисплатин	40 мг/м ²	В/в	1-й, 8-й	
PC	Паклитаксел	175 мг/м ²	В/в	1-й	21
	Цисплатин	60 мг/м ²	В/в	1-й	



Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни введения	Длительность цикла, дни
CarPac	Паклитаксел Карбоплатин	175–200 мг/м ² AUC5–6	В/в В/в	1-й 1-й	21
PF	Цисплатин Фторурацил	70–80 мг/м ² 800–1000 мг/м ²	В/в В/в, 24-часовая инфузия	1-й 1–4-й	21
PF	Цисплатин Фторурацил	20 мг/м ² 700 мг/м ²	В/в В/в, 24-часовая инфузия	1–5-й 1–5-й	28
DC	Доцетаксел	75 мг/м ²	В/в	1-й	21
	Цисплатин	75 мг/м ²	В/в	1-й	
	Пембролизумаб ¹	2 мг/кг или 200 мг	В/в	1-й	21
	Пембролизумаб ¹	400 мг	В/в	1-й	42
	Ниволумаб ¹	3 мг/кг	В/в	1-й	14
	Ниволумаб ¹	240 мг	В/в	1-й	14
	Ниволумаб ¹	480 мг	В/в	1-й	28
	Пролголимаб ¹	1 мг/кг	В/в	1-й	14

¹ Во II или последующих линиях терапии.

Большинство препаратов, приведенных в данных рекомендациях, не изучались непосредственно при опухолях невыясненной первичной локализации или изучались в нерандомизированных исследованиях. Оценка эффективности подходов возможна только из данных реальной клинической практики, подгрупповых анализов и метаанализов исследований различного методологического качества.

Для пациентов с наличием таргетируемых мутаций возможно использование соответствующей молекулярно-направленной терапии. Эффективность такого подхода в целом превышает стандартную химиотерапию (МКЗ I-D1). Однако, по данным реальной клинической практики улучшение общей выживаемости не подтверждается для большинства отдельно анализируемых препаратов, а улучшение ВБП показано только для ингибиторов EGFR (МКЗ II-B1).

Иммунотерапия анти-PD-1 препаратами по зарегистрированным показаниям (MSI или высокий TMB) обладает более высокой эффективностью при ОНПЛ (МКЗ I-B1 для монотерапии, I-B2 для комбинированной иммунотерапии ипилимумабом и ниволумабом. Сравнительных исследований комбинированной и монотерапии при ОНПЛ не проводилось. Также нет данных о преимуществах иммунотерапии над стандартной химиотерапией. Ввиду этого, рекомендуется рассматривать монотерапию анти-PD-1 препаратами как один из возможных вариантов терапии при ОНПЛ во второй и последующих линиях лечения.

2.12. Лучевая терапия

При олигометастатической болезни (до 3 очагов) возможна стереотаксическая аблативная ЛТ очагов поражения.

У больных, не относящихся к группам, указанным в разделах 2.1–2.10, при изолированном поражении лимфатических узлов после лимфодиссекции рекомендуется рассмотреть возможность проведения адъювантной ЛТ в следующих случаях:

- поражение лимфоузлов одной зоны с экстранодальным распространением;
- при подтверждении метастатического поражения нескольких лимфатических узлов.

При метастазах в костях возможно проведение ЛТ с обезболивающей целью.

3. ПОСЛЕДУЮЩЕЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Последующее наблюдение за пациентами основывается на рекомендациях по лечению соответствующих опухолей, по аналогии с которыми назначалось лечение. Обследование пациента должно проводиться не реже чем 1 раз в 3 мес.

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:

<i>L01E ингибиторы протеинкиназы</i>		
<i>ингибиторы протеинкиназы Брутона</i>		занубрутиниб
<i>L01F моноклональные антитела и конъюгаты антител</i>		
<i>ингибиторы CD38 (кластеры дифференцировки 38)</i>		даратумумаб изатуксимаб
<i>L01X другие противоопухолевые препараты</i>		
<i>моноклональные антитела</i>		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	<ul style="list-style-type: none">лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий;порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий
		ифосфамид	<ul style="list-style-type: none">порошок для приготовления раствора для инфузий;порошок для приготовления раствора для инъекций;порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий
		мелфалан	<ul style="list-style-type: none">лиофилизат для приготовления раствора для внутрисосудистого введения;таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		хлорамбуцил	<ul style="list-style-type: none">таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		циклофосфамид	<ul style="list-style-type: none">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	<ul style="list-style-type: none">таблетки, покрытые пленочной оболочкой
L01AD	производные нитрозомочевины	кармустин	<ul style="list-style-type: none">лиофилизат для приготовления раствора для инфузий
		ломустин	<ul style="list-style-type: none">капсулы



Код АТХ	АТХ	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
L01AX	другие алкилирующие средства	дакарбазин	• лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения
		темозолomid	• 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	азациитидин	• 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	<ul style="list-style-type: none">• концентрат для приготовления раствора для инфузий;• раствор для внутрисосудистого введения;• раствор для внутрисосудистого и внутриполостного введения
		цитарабин	<ul style="list-style-type: none">• лиофилизат для приготовления раствора для инъекций;• раствор для инъекций
L01C	алкалоиды растительного происхождения и другие природные вещества		
L01CA	алкалоиды барвинка и их аналоги	винбластин	<ul style="list-style-type: none">• лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения
		винкристин	<ul style="list-style-type: none">• раствор для внутривенного введения
		винорелбин	<ul style="list-style-type: none">• капсулы;• концентрат для приготовления раствора для инфузий
L01CB	производные подофиллотоксина	этопозид	<ul style="list-style-type: none">• капсулы;• концентрат для приготовления раствора для инфузий
L01CD	таксаны	доцетаксел	<ul style="list-style-type: none">• концентрат для приготовления раствора для инфузий
		кабазитаксел	<ul style="list-style-type: none">• концентрат для приготовления раствора для инфузий
		паклитаксел	<ul style="list-style-type: none">• концентрат для приготовления раствора для инфузий;• лиофилизат для приготовления раствора для инфузий
L01D	противоопухолевые антибиотики и родственные соединения		
L01DB	антрациклины и родственные соединения	даунорубин	<ul style="list-style-type: none">• лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения;• концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения
		доксорубин	<ul style="list-style-type: none">• концентрат для приготовления раствора для внутриартериального, внутривенного и внутривульварного введения;• концентрат для приготовления раствора для инфузий;• лиофилизат для приготовления раствора для внутрисосудистого и внутривульварного введения;• раствор для внутрисосудистого и внутривульварного введения



Код АТХ	АТХ	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
		идарубицин	<ul style="list-style-type: none"> лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения; раствор для внутривенного введения
		митоксантрон	<ul style="list-style-type: none"> концентрат для приготовления раствора для инфузий
		эпирубицин	<ul style="list-style-type: none"> концентрат для приготовления раствора для внутрисосудистого и внутривенного введения; лиофилизат для приготовления раствора для внутрисосудистого и внутривенного введения; лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, внутривенно-инфузионного введения и инфузий
L01DC	другие противоопухолевые антибиотики	блеомицин	<ul style="list-style-type: none"> лиофилизат для приготовления раствора для инъекций
		иксабепилон	<ul style="list-style-type: none"> лиофилизат для приготовления раствора для инфузий
		митомицин	<ul style="list-style-type: none"> лиофилизат для приготовления раствора для инъекций;
L01E	ингибиторы протеинкиназы		
L01EL	ингибиторы тирозинкиназы Брутона	занубрутиниб	<ul style="list-style-type: none"> капсулы
L01F	моноклональные антитела и конъюгаты антител		
L01FC	ингибиторы CD38 (кластеры дифференцировки 38)	даратумумаб	<ul style="list-style-type: none"> концентрат для приготовления раствора для инфузий; раствор для подкожного введения
		изатуксимаб	<ul style="list-style-type: none"> концентрат для приготовления раствора для инфузий
L01X	другие противоопухолевые препараты		
L01XA	препараты платины	карбоплатин	<ul style="list-style-type: none"> концентрат для приготовления раствора для инфузий; лиофилизат для приготовления раствора для инфузий
		оксалиплатин	<ul style="list-style-type: none"> концентрат для приготовления раствора для инфузий; лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий; лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

Код АТХ	АТХ	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
		цисплатин	<ul style="list-style-type: none">• концентрат для приготовления раствора для инфузий;• раствор для инъекций
L01XB	метилгидразины	прокарбазин	<ul style="list-style-type: none">• капсулы
L01XC	моноклональные антитела	авелумаб	<ul style="list-style-type: none">• концентрат для приготовления раствора для инфузий
		атезолизумаб	<ul style="list-style-type: none">• концентрат для приготовления раствора для инфузий
		бевацизумаб	<ul style="list-style-type: none">• концентрат для приготовления раствора для инфузий
		блинатумомаб	<ul style="list-style-type: none">• лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий;• порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий
		брентуксимаб ведотин	<ul style="list-style-type: none">• лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий
		дурвалумаб	<ul style="list-style-type: none">• концентрат для приготовления раствора для инфузий
		инотузумаб озогамидин	<ul style="list-style-type: none">• лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий
		ипилимумаб	<ul style="list-style-type: none">• концентрат для приготовления раствора для инфузий
		ниволумаб	<ul style="list-style-type: none">• концентрат для приготовления раствора для инфузий
		обинтузумаб	<ul style="list-style-type: none">• концентрат для приготовления раствора для инфузий
		панитумумаб	<ul style="list-style-type: none">• концентрат для приготовления раствора для инфузий
		пембролизумаб	<ul style="list-style-type: none">• концентрат для приготовления раствора для инфузий
		пертузумаб	<ul style="list-style-type: none">• концентрат для приготовления раствора для инфузий
		полатузумаб ведотин	<ul style="list-style-type: none">• лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий
		пролголимаб	<ul style="list-style-type: none">• 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
		абемациклиб	• таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		акалабрутиниб	• капсулы
		акситиниб	• таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		алектиниб	• капсулы
L01XE	ингибиторы протеинкиназы	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
L01XX	прочие противоопухолевые препараты	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
		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	<ul style="list-style-type: none">• 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	<ul style="list-style-type: none">• таблетки;• таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		фулвестрант	<ul style="list-style-type: none">• раствор для внутримышечного введения
L02BB	антиандрогены	апалутамид	<ul style="list-style-type: none">• таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		бикалутамид	<ul style="list-style-type: none">• таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		флутамид	<ul style="list-style-type: none">• таблетки;• таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		энзалутамид	<ul style="list-style-type: none">• капсулы
L02BC	ингибиторы ароматазы	анастрозол	<ul style="list-style-type: none">• таблетки, покрытые пленочной оболочкой
L02BX	другие антагонисты гормонов и родственные соединения	абиратерон	<ul style="list-style-type: none">• таблетки;• таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		дегареликс	<ul style="list-style-type: none">• лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения
L03	иммуностимуляторы		
L03A	иммуностимуляторы		
L03AA	колониестимулирующие факторы	филграстим	<ul style="list-style-type: none">• раствор для внутривенного и подкожного введения;• раствор для подкожного введения
		эмпэгфилграстим	<ul style="list-style-type: none">• раствор для подкожного введения

Код АТХ	АТХ	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
L03AB	интерфероны	интерферон альфа	<ul style="list-style-type: none"> гель для местного и наружного применения; капли назальные; спрей назальный дозированный; лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного субконъюнктивального введения и закапывания 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	<ul style="list-style-type: none"> лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения; раствор для подкожного введения
		интерферон бета-1b	<ul style="list-style-type: none"> лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения; раствор для подкожного введения
		интерферон гамма	<ul style="list-style-type: none"> лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и подкожного введения; лиофилизат для приготовления раствора для интраназального введения
		пэгинтерферон альфа-2a	<ul style="list-style-type: none"> раствор для подкожного введения
		пэгинтерферон альфа-2b	<ul style="list-style-type: none"> лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения
		пэгинтерферон бета-1a	<ul style="list-style-type: none"> раствор для подкожного введения

Код АТХ	АТХ	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
L03AX	другие иммуностимуляторы	сампгинтерферон бета-1a	<ul style="list-style-type: none">• раствор для внутримышечного введения
		цепэгинтерферон альфа-2b	<ul style="list-style-type: none">• раствор для подкожного введения
		азоксимера бромид	<ul style="list-style-type: none">• лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения;• суппозитории вагинальные и ректальные;• таблетки
		вакцина для лечения рака мочевого пузыря БЦЖ	<ul style="list-style-type: none">• лиофилизат для приготовления суспензии для внутрипузырного введения
		глатирамера ацетат	<ul style="list-style-type: none">• раствор для подкожного введения
		глутамил-цистеинил-глицин динатрия	<ul style="list-style-type: none">• раствор для инъекций
		меглюмина акридоначетат	<ul style="list-style-type: none">• раствор для внутривенного и внутримышечного введения;
		тилорон	<ul style="list-style-type: none">• капсулы;• таблетки, покрытые оболочкой;• таблетки, покрытые пленочной оболочкой
L04	иммунодепрессанты		
L04A	иммунодепрессанты		
L04AA	селективные иммунодепрессанты	абатацепт	<ul style="list-style-type: none">• лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий;• раствор для подкожного введения
		алемтузумаб	<ul style="list-style-type: none">• концентрат для приготовления раствора для инфузий
		анифролумаб	<ul style="list-style-type: none">• концентрат для приготовления раствора для инфузий
		апремиласт	<ul style="list-style-type: none">• таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		барицитиниб	<ul style="list-style-type: none">• таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		белимумаб	<ul style="list-style-type: none">• лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий
		ведолизумаб	<ul style="list-style-type: none">• лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий
		дивозилимаб	<ul style="list-style-type: none">• концентрат для приготовления раствора для инфузий;



Код АТХ	АТХ	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
		иммуноглобулин антитимоцитарный	<ul style="list-style-type: none"> концентрат для приготовления раствора для инфузий; лиофилизат для приготовления раствора для инфузий
		иммуноглобулин антитимоцитарный лошадиный	<ul style="list-style-type: none"> концентрат для приготовления раствора для инфузий
		кладрибин	<ul style="list-style-type: none"> таблетки
		лефлуномид	<ul style="list-style-type: none"> таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		микофенолата мофетил	<ul style="list-style-type: none"> капсулы; таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		микофеноловая кислота	<ul style="list-style-type: none"> таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой; таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой
		натализумаб	<ul style="list-style-type: none"> концентрат для приготовления раствора для инфузий
		окрелизумаб	<ul style="list-style-type: none"> концентрат для приготовления раствора для инфузий
		сипонимод	<ul style="list-style-type: none"> таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		терифлуномид	<ul style="list-style-type: none"> таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		тофациитиниб	<ul style="list-style-type: none"> таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		упадацитиниб	<ul style="list-style-type: none"> таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой
		финголимод	<ul style="list-style-type: none"> капсулы
		эверолимус	<ul style="list-style-type: none"> таблетки; таблетки диспергируемые
		экулизумаб	<ul style="list-style-type: none"> концентрат для приготовления раствора для инфузий
L04AB	ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа)	адалимуаб	<ul style="list-style-type: none"> раствор для подкожного введения
		голимумаб	<ul style="list-style-type: none"> раствор для подкожного введения
		инфликсимаб	<ul style="list-style-type: none"> лиофилизат для приготовления раствора для инфузий; лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий
		цертализумаба пэгол	<ul style="list-style-type: none"> раствор для подкожного введения
		этанерцепт	<ul style="list-style-type: none"> 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 иммуно-депрессанты	азатиоприн	• таблетки
		диметилфумарат	• капсулы кишечнорастворимые
		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** Ретромюлярной 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 миндалин**

*Исключено: глоточной миндалины (C11.1)
язычной миндалины (C02.4)*

C09.0 Миндаликовой ямочки**C09.1** Дужки нёбной миндалины (передней) (задней)**C09.8** Поражение миндалин, 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



С39 Злокачественное новообразование других и неточно обозначенных локализаций органов дыхания и внутригрудных органов

*Исключено: грудной клетки БДУ (С76.1)
интраторакальное БДУ (С76.1)*

С39.0 Верхних дыхательных путей неуточненной части

С39.8 Поражение органов дыхания и внутригрудных органов, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

С39.9 Неточно обозначенных локализаций в пределах органов дыхания

**ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ КОСТЕЙ
И СУСТАВНЫХ ХРЯЩЕЙ (С40–С41)**

*Исключено: костного мозга БДУ (С96.7)
синовialной оболочки (С49.-)*

С40 Злокачественное новообразование костей и суставных хрящей конечностей

С40.0 Лопатки и длинных костей верхней конечности

С40.1 Коротких костей верхней конечности

С40.2 Длинных костей нижней конечности

С40.3 Коротких костей нижней конечности

С40.8 Поражение костей и суставных хрящей конечностей, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

С40.9 Костей и суставных хрящей конечности неуточненной локализации

С41 Злокачественное новообразование костей и суставных хрящей других и неуточненных локализаций

*Исключено: костей конечностей (С40.-)
хрящей:*

– гортани (С32.3)

– конечностей (С40.-)

– носа (С30.0)

– уха (С49.0)

С41.0 Костей черепа и лица

*Исключено: карцинома любого типа, кроме
внутрикостной или одонтогенной:
– верхней челюсти (С03.0)
– верхнечелюстной пазухи (С31.0)
челюсти (нижней) костной части (С41.1)*

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

С44 Другие злокачественные новообразования кожи

Включено: злокачественные новообразования:

– потовых желез

– сальных желез

Исключено: злокачественная меланома кожи (С43.-)
кожи половых органов (С51–С52, С60.-, С63.-)
саркома Капоши (С46.-)

С44.0 Кожи губы

Исключено: злокачественные новообразования губы (С00.-)

С44.1 Кожи века, включая спайку век

Исключено: соединительной ткани века (С49.0)

С44.2 Кожи уха и наружного слухового прохода

Исключено: соединительной ткани уха (С49.0)

С44.3 Кожи других и неуточненных частей лица**С44.4 Кожи волосистой части головы и шеи****С44.5 Кожи туловища**

Исключено: заднего прохода [ануса] БДУ (С21.0)

С44.6 Кожи верхней конечности, включая область плечевого пояса**С44.7 Кожи нижней конечности, включая тазобедренную область****С44.8 Поражения кожи, выходящие за пределы одной и более вышеуказанных локализаций****С44.9 Злокачественные новообразования кожи неуточненной области****ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ
МЕЗОТЕЛИАЛЬНОЙ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ (С45–С49)****С45 Мезотелиома**

Включено: морфологический код М905 с кодом характера новообразования/3

С45.0 Мезотелиома плевры

Исключено: другие злокачественные новообразования плевры (С38.4)

С45.1 Мезотелиома брюшины

Исключено: другие злокачественные новообразования брюшины (С48.-)

С45.2 Мезотелиома перикарда

Исключено: другие злокачественные новообразования перикарда (С38.0)

С45.7 Мезотелиома других локализаций**С45.9 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

С49 Злокачественное новообразование других типов соединительной и мягких тканей

Включено: жировой ткани
кровеносного сосуда
лимфатического сосуда
мышцы
связки, кроме маточной
синовialной оболочки
суставной сумки
сухожилия (сухожильного влагалища)
фасции
хряща

Исключено: брюшины (С48.-)
забрюшинного пространства (С48.0)
мезотелиома (С45.-)
периферических нервов и вегетативной
нервной системы (С47.-)
саркома Капоши (С46.-)
соединительной ткани молочной
железы (С50.-)
хряща:
– гортани (С32.3)
– носа (С30.0)
– суставного (С40–С41)

С49.0 Соединительной и мягких тканей головы, лица и шеи

Исключено: соединительной ткани глазницы (С69.6)

С49.1 Соединительной и мягких тканей верхней конечности, включая область плечевого пояса**С49.2** Соединительной и мягких тканей нижней конечности, включая тазобедренную область**С49.3** Соединительной и мягких тканей грудной клетки

Исключено: вилочковой железы [тимуса] (С37)
молочной железы (С50.-)
сердца (С38.0)
средостения (С38.1–С38.3)

С49.4 Соединительной и мягких тканей живота**С49.5** Соединительной и мягких тканей таза**С49.6** Соединительной и мягких тканей туловища неуточненной локализации**С49.8** Поражение соединительной и мягких тканей, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций**С49.9** Соединительной и мягких тканей неуточненной локализации

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (C50)

C50 Злокачественное новообразование молочной железы

Включено: соединительной ткани молочной железы

Исключено: кожи молочной железы (C43.5, C44.5)

- C50.0** Соска и ареолы
- C50.1** Центральной части молочной железы
- C50.2** Верхневнутреннего квадранта молочной железы
- C50.3** Нижневнутреннего квадранта молочной железы
- C50.4** Верхненаружного квадранта молочной железы
- C50.5** Нижненаружного квадранта молочной железы
- C50.6** Подмышечной задней части молочной железы
- C50.8** Поражение молочной железы, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
- C50.9** Молочной железы неуточненной части

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ (C51–C58)

Включено: кожи женских половых органов

C51 Злокачественное новообразование вульвы

- C51.0** Большой срамной губы
- C51.1** Малой срамной губы
- C51.2** Клитора
- C51.8** Поражение вульвы, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
- C51.9** Вульвы неуточненной части

C52 Злокачественное новообразование влагалища

C53 Злокачественное новообразование шейки матки

- C53.0** Внутренней части
- C53.1** Наружной части
- C53.8** Поражение шейки матки, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
- C53.9** Шейки матки неуточненной части

C54 Злокачественное новообразование тела матки

- C54.0** Перешейка матки
- C54.1** Эндометрия
- C54.2** Миометрия
- C54.3** Дна матки

- C54.8** Поражение тела матки, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
- C54.9** Тела матки неуточненной локализации
- C55** Злокачественное новообразование матки неуточненной локализации
- C56** Злокачественное новообразование яичника
- C57** Злокачественное новообразование других и неуточненных женских половых органов
 - C57.0** Фаллопиевой трубы
 - C57.1** Широкой связки
 - C57.2** Круглой связки
 - C57.3** Параметрия
 - C57.4** Придатков матки неуточненных
 - C57.7** Других уточнённых женских половых органов
 - C57.8** Поражение женских половых органов, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
 - C57.9** Женских половых органов неуточненной локализации
- C58** Злокачественное новообразование плаценты
 - Исключено: пузырьный занос:*
 - БДУ (O01.9)
 - злокачественный (D39.2)
 - инвазивный (D39.2)
 - хорионаденома (деструктурирующая) (D39.2)

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ МУЖСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ (C60–C63)

Включено: кожи мужских половых органов

- C60** Злокачественное новообразование полового члена
 - C60.0** Крайней плоти
 - C60.1** Головки полового члена
 - C60.2** Тела полового члена
 - C60.8** Поражение полового члена, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
 - C60.9** Полового члена неуточненной локализации
- C61** Злокачественное новообразование предстательной железы
- C62** Злокачественное новообразование яичка
 - C62.0** Неопустившегося яичка
 - C62.1** Опущенного яичка
 - C62.9** Яичка неуточненное

- C63** Злокачественное новообразование других и неуточненных мужских половых органов
- C63.0** Придатка яичка
 - C63.1** Семенного канатика
 - C63.2** Мошонки
 - C63.7** Других уточнённых мужских половых органов
 - C63.8** Поражение мужских половых органов, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
 - C63.9** Мужских половых органов неуточненной локализации

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ (C64–C68)

- C64** Злокачественное новообразование почки, кроме почечной лоханки
Исключено: почечной:
 - лоханки (C65)
 - чашки (C65)
- C65** Злокачественное новообразование почечных лоханок
- C66** Злокачественное новообразование мочеточника
Исключено: мочеточникового отверстия мочевого пузыря (C67.6)
- C67** Злокачественное новообразование мочевого пузыря
- C67.0** Треугольника мочевого пузыря
 - C67.1** Купола мочевого пузыря
 - C67.2** Боковой стенки мочевого пузыря
 - C67.3** Передней стенки мочевого пузыря
 - C67.4** Задней стенки мочевого пузыря
 - C67.5** Шейки мочевого пузыря
 - C67.6** Мочеточникового отверстия
 - C67.7** Первичного мочевого протока (урахуса)
 - C67.8** Поражение мочевого пузыря, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
 - C67.9** Мочевого пузыря неуточненной части
- C68** Злокачественное новообразование других и неуточненных мочевых органов
Исключено: мочеполового тракта БДУ:
 - у женщин (C57.9)
 - у мужчин (C63.9)

C68.0 Уретры

Исключено: уретрального отверстия мочевого пузыря (C67.5)

C68.1 Парауретральных желез**C68.8** Поражение мочевых органов, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций**C68.9** Мочевых органов неуточненное**ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ГЛАЗА, ГОЛОВНОГО МОЗГА И ДРУГИХ ОТДЕЛОВ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ (C69–C72)****C69** Злокачественное новообразование глаза и его придаточного аппарата

*Исключено: века (кожи) (C43.1, C44.1)
зрительного нерва (C72.3)
соединительной ткани века (C49.0)*

C69.0 Конъюнктивы**C69.1** Роговицы**C69.2** Сетчатки**C69.3** Сосудистой оболочки**C69.4** Ресничного [цилиарного] тела**C69.5** Слезной 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 Внутривентральных лимфатических узлов

C77.3 Лимфатических узлов подмышечной впадины и верхней конечности

C77.4 Лимфатических узлов паховой области и нижней конечности

C77.5 Внутритазовых лимфатических узлов

C77.8 Лимфатических узлов множественных локализаций

C77.9 Лимфатических узлов неуточненной локализации

C78 Вторичное злокачественное новообразование органов дыхания и пищеварения

C78.0 Вторичное злокачественное новообразование лёгкого

C78.1 Вторичное злокачественное новообразование средостения

C78.2 Вторичное злокачественное новообразование плевры

C78.3 Вторичное злокачественное новообразование других и неуточненных органов дыхания

C78.4 Вторичное злокачественное новообразование тонкого кишечника

C78.5 Вторичное злокачественное новообразование толстого кишечника и прямой кишки

C78.6 Вторичное злокачественное новообразование забрюшинного пространства и брюшины

C78.7 Вторичное злокачественное новообразование печени

C78.8 Вторичное злокачественное новообразование других и неуточненных органов пищеварения

C79 Вторичное злокачественное новообразование других локализаций

C79.0 Вторичное злокачественное новообразование почки и почечных лоханок

C79.1 Вторичное злокачественное новообразование мочевого пузыря, других и неуточненных мочевых органов

C79.2 Вторичное злокачественное новообразование кожи

- C79.3** Вторичное злокачественное новообразование головного мозга и мозговых оболочек
- C79.4** Вторичное злокачественное новообразование других и неуточненных отделов нервной системы
- C79.5** Вторичное злокачественное новообразование костей и костного мозга
- C79.6** Вторичное злокачественное новообразование яичника
- C79.7** Вторичное злокачественное новообразование надпочечника
- C79.8** Вторичное злокачественное новообразование других уточнённых локализаций
- 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 centrofollicularная лимфома
- C82.6** Кожная centrofollicularная 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** Лимфопролиiferативная 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 Т/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/НК-клеточной лимфомы****C86.0 Экстранодальная Т/НК-клеточная лимфома, назальный тип****C86.1 Печеночно-селезеночная Т-клеточная лимфома****C86.2 Т-клеточная лимфома энтеропатического (кишечного) типа****C86.3 Подкожная паникулитоподобная Т-клеточная лимфома****C86.4 Бластическая НК-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 неуточнённый****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 мультилинейарной дисплазией****C92.9 Миелоидный лейкоз неуточнённый****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 1.2

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

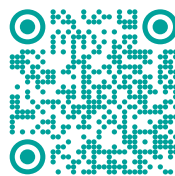
клинической онкологии (RUSSCO)

127051, г. Москва, Трубная улица, д. 25, корп. 1, этаж 2

+7 (499) 685-02-37, plykina@russco.org

www.malignanttumors.org

© RUSSCO, 2025



Часть 1.2

Рак молочной железы	35
Рак яичников	84
Неэпителиальные опухоли яичников	105
Пограничные опухоли яичников	128
Рак шейки матки	140
Рак тела матки	170
Злокачественные трофобластические опухоли	195
Почечноклеточный рак	214
Рак мочевого пузыря	229
Рак предстательной железы	251
Герминогенные опухоли у мужчин	287
Меланома кожи	322
Немеланоцитарные опухоли кожи	355
Первичные злокачественные опухоли костей	393
Саркомы мягких тканей	420
Опухоли невыявленной первичной локализации	443