



МИНИМАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ОНКОЛОГИИ (ESMO)

**Москва
2010**

**K49 Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества
Медицинской Онкологии (ESMO)** Редакторы русского перевода:

проф. С. А. Тюлядин, к.м.н. Д. А. Носов; проф. Н. И. Переводчикова, — М.:
Издательская группа РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2010.— 436 с.

ISBN	5-9534-0037-3
ISBN	595340-094-2

В книге приводятся современные минимальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ряда онкологических заболеваний, а также по ключевым вопросам поддерживающей терапии. Данные рекомендации, разработанные ведущими экспертами ESMO и утвержденные координационным комитетом ESMO, широко используются практикующими врачами-онкологами в большинстве европейских стран. В некоторых странах Евросоюза рекомендации ESMO утверждены в качестве стандартных для использования в клинической онкологической практике. ESMO ежегодно обновляет клинические рекомендации, а также приглашает членов ESMO рассмотреть их на национальном и локальном уровне с целью внесения соответствующих предложений для последующего их обсуждения координационным комитетом.

УДК 616-006.6
ББК 55.6

ISBN	5-9534-0037-3
ISBN	595340-094-2

© ESMO 2010 (англ.)
© Перевод, коллектив авторов, 2010

**Данное издание стало возможным благодаря поддержке компаний
Bayer Schering Pharma и Pfizer**

Оглавление

Введение	5
Уровни доказательности и градации рекомендаций ASCO	7
Рак молочной железы: первичный	8
Рак молочной железы: местно-распространенный рецидивный или метастатический	19
Рак молочной железы с наличием BRCA-мутации	28
Рак яичников	33
Неэпителиальные опухоли яичников	49
Рак шейки матки	61
Рак эндометрия	67
Рак пищевода	76
Рак желудка	82
Рак поджелудочной железы	87
Гепатоцеллюлярный рак	92
Рак желчных протоков и желчного пузыря	103
Колоректальный рак: адьювантная терапия	110
Колоректальный рак: метастатический	119
Семейные варианты колоректального рака	124
Рак прямой кишки	130
Рак анального канала	137
Гастроинтестинальные стромальные опухоли	147
Немелкоклеточный рак легкого: начальные и местно-распространенные страдии	155
Немелкоклеточный рак легкого: метастатический	170
Мелкоклеточный рак легкого	177
Злокачественная мезотелиома плевры	187
Почечно-клеточный рак	191
Инвазивный рак мочевого пузыря	196
Рак предстательной железы	201
Смешанные и несеминозные герминогенные опухоли яичка	211
Семинома яичка	222
Хронический миелоидный лейкоз	233

Лимфома Ходжкина	237
Фолликулярные лимфомы	243
Диффузные В-крупноклеточные лимфомы	248
Хронический лимфоцитарный лейкоз	254
Острые миелобластные лейкозы и миелодиспластические синдромы у взрослых	259
Множественная миелома	265
Первичные лимфомы кожи	270
MALT-лимфома желудка	276
Плоскоклеточный рак головы и шеи	279
Рак носоглотки	283
Злокачественная глиома	288
Меланома кожи	294
Саркома мягких тканей	301
Остеогенная саркома	310
Рак щитовидной железы	327
Нейроэндокринные опухоли легких и тимуса	334
Нейроэндокринные гастроэнтеропанкреатические опухоли	339
Рак без выявленного первичного очага	348
Профилактика тошноты и рвоты, обусловленной проведением химиотерапии	353
Использование эритропоезинов у больных злокачественными опухолями	369
Использование колоние-стимулирующих факторов	375
Лечение фебрильной нейтропении	381
Лечение болевого синдрома у онкологических больных	391
Лечение мукозитов слизистой ротовой полости и желудочно-кишечного тракта	397
Онкологические заболевания у беременных	404
Профилактика и лечение венозных тромбозов и тромбозмболий	418
Кардиологическая токсичность химиотерапевтических препаратов и заболевания сердца, обусловленные проведением лучевой терапии	423

Европейское Общество Медицинской Онкологии (ESMO):

Европейское Общество Медицинской Онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO) создано в 1975 году. Членами ESMO в настоящее время являются более 4500 онкологов из 93 стран Европы и мира.

Главная цель ESMO — развитие и продвижение мультидисциплинарных лечебных подходов в онкологии. Достижение данной цели, которая в конечном итоге должна привести к улучшению качества медицинской помощи онкологическим больным, возможно только через тесное взаимодействие и сотрудничество с коллегами из других стран. Огромное внимание уделяется организации и поддержке целого ряда образовательных программ в европейских странах.

«Annals of Oncology» является официальным журналом ESMO, в котором публикуются статьи, посвященные результатам клинических исследований, а также материалы обзорного характера. Данный журнал является одним из наиболее престижных и имеет высокий уровень цитируемости.

С 2004 года проводится европейская летняя образовательная конференция (ESEC), участники которой имеют возможность посетить лекции и семинары, посвященные современным стандартам диагностики и лечения злокачественных новообразований.

С 2005 года ESMO проводит в России образовательные семинары с участием ведущих зарубежных и отечественных специалистов.

Молодым онкологам, которые интересуются проблемами лекарственного лечения злокачественных новообразований, предоставлены самые широкие возможности от посещения образовательных курсов до получения стипендий, позволяющих пройти стажировку в зарубежных клиниках (www.esmo.org). Члены ESMO имеют возможность прямого обсуждения отдельных сложных клинических случаев с ведущими европейскими экспертами в системе on-line.

Размер членского взноса для молодых онкологов составляет 25 Евро в год и предусматривает также полный доступ к журналу «Annals of Oncology».

С 2002 года минимальные рекомендации ESMO, отражающие ключевые моменты диагностики и лечения злокачественных новообразований, переводятся на русский язык, издаются в России и широко используются многими онкологами в повседневной практике.

Более подробная информация о структуре ESMO, планируемых мероприятиях и порядке вступления в ESMO содержится на веб-сайте: www.esmo.org

ESMO заинтересовано в увеличении числа своих представителей среди врачей-онкологов всех специальностей и надеется на их поддержку и взаимное сотрудничество.

Национальный представитель России в ESMO

Д. А. Носов

*НИИ Клинической Онкологии
ГУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН
Каширское шоссе 24, 115478, Москва,
Российская Федерация.
e-mail: nosov@mail.ru
тел. 495-324-12-19
факс: 495-324-98-34*

Стипендии ESMO для молодых онкологов:

Молодым онкологам, которые интересуются проблемами лечения злокачественных новообразований или непосредственно участвуют в научных исследованиях, предоставлены самые широкие возможности от посещения образовательных курсов до получения стипендий, позволяющих пройти стажировку в ведущих зарубежных клиниках.

Варианты стипендий:

- **Clinical Unit Visit:** посещение ведущей зарубежной клиники в течение 6 недель с целью приобретения клинического опыта и навыков, необходимых для дальнейших научных исследований (5000 Евро)
- **Translational Research Unit Visit:** ознакомительное посещение (3-4 дня) университетского медицинского центра и лаборатории для получения основных представлений о практических аспектах проведения научно-клинических исследований (возможный проект исследования, взаимодействия между клиницистами и лабораториями, источники финансирования и т.д.). Сумма гранта — 1000 Евро.
- **ESMO Translational Research Fellowship for Eastern Europe:** 2-летняя стажировка для молодых онкологов из стран Восточной Европы в одной из ведущих европейских клиник для реализации совместного научного проекта (35000 Евро/год).
- **Palliative Care Fellowships:** стажировка в течение 1 месяца для приобретения опыта по оказанию паллиативной помощи онкологическим больным с целью последующего использования полученных знаний в своей клинике. (5000 Евро).
- **Clinical Research Fellowships:** 1-летняя стажировка в одной из ведущих европейских клиник для проведения совместного клинического исследования в области онкологии (35000 Евро/год).
- **Translational Research Fellowships:** 1-2-летняя стажировка в клинической лаборатории/отделении одной из ведущих европейских клиник для реализации совместного научного проекта и создания основы для долгосрочного совместного сотрудничества (35000 Евро/год).

Более подробная информация об этих и других грантах представлена на официальном сайте ESMO: www.esmo.org/fellowships.html

Уровни доказательности и градации рекомендаций, используемые в руководствах Американского Общества Клинической Онкологии (ASCO)

Уровень доказательности

Уровень доказательности	Тип доказательности
I	Доказательства получены в результате мета-анализа большого числа хорошо спланированных рандомизированных исследований. Рандомизированные исследования с низким уровнем ложнопозитивных и ложнонегативных ошибок.
II	Доказательства основаны на результатах не менее одного хорошо спланированного рандомизированного исследования. Рандомизированные исследования с высоким уровнем ложнопозитивных и ложнонегативных ошибок.
III	Доказательства основаны на результатах хорошо спланированных нерандомизированных исследований. Контролируемые исследования с одной группой больных, исследования с группой исторического контроля и т.д.
IV	Доказательства получены в результате нерандомизированных исследований. Непрямые сравнительные, описательно корреляционные исследования и исследования клинических случаев.
V	Доказательства основаны на клинических случаях и примерах.

Градация рекомендаций

Степень	Градация
A	Доказательство I уровня или устойчивые многочисленные данные II, III или IV уровня доказательности
B	Доказательства II, III или IV уровня, считающиеся в целом устойчивыми данными.
C	Доказательства II, III, IV уровня, но данные в целом неустойчивые.
D	Слабые или несистематические эмпирические доказательства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cook-DJ; Guyatt-GH; Laupacis-A; Sackett-DL. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. Chest. 1992 Oct; 102 (4 Suppl): 305S-311S.

Примечание

Во всех разделах книги в квадратных скобках приводятся уровни доказательности [I-V] и градации рекомендаций [A-D], используемые Американским Обществом Клинических Онкологов. Утверждения без вышеуказанных градаций рассматриваются экспертами как устоявшиеся стандарты.

Перевод с английского
к.м.н. Д. А. Носов

Клинические рекомендации ESMO по диагностике, адъювантной терапии и наблюдению при первичном раке молочной железы

S. Aebi¹, T. Davidson², G. Gruber³ & M. Castiglione⁴

¹Department of Medical Oncology, University Hospital Bern, Bern, Switzerland;

²The Finsen Center, University Hospital, Copenhagen, Denmark;

³Institute of radiation Therapy, Klinik Hirslanden, Zurich;

⁴RGT, University of Geneva, Geneva, Switzerland

Заболееваемость

- В 2006 г. расчетная скорректированная по возрасту заболеваемость раком молочной железы в странах Европейского Союза (25 стран) составила 110,3/100000, смертность — 25,0/100000. Заболеваемость возрастает в связи с проведением маммографического скрининга и общим старением населения. Существует пошаговый возрастной градиент, при этом четверть всех случаев рака молочной железы возникает в возрасте до 50 лет и менее 5% — в возрасте моложе 35 лет. В ряде стран смертность снижается, особенно среди лиц среднего и молодого возраста, за счет совершенствования лечебных методов и более ранней диагностики. Между тем, рак молочной железы по-прежнему остается лидирующей причиной смерти от онкологических заболеваний среди европейских женщин.

Диагноз

- Диагностика основывается на данных трех основных методов — клинического, радиологического и патоморфологического. Клиническое обследование включает бимануальную пальпацию молочных желез и регионарных лимфатических узлов. Радиологическое обследование включает билатеральную маммографию и ультразвуковое исследование молочных желез (и регионарных зон в зависимости от конкретной ситуации). МРТ молочных желез не является рутинной процедурой, но может выполняться в сложных диагностических ситуациях, связанных, например, с плотностью ткани молочной железы, а также в случаях наследственного BRCA-ассоциированного рака или при поражении подмышечных лимфоузлов и отсутствии патологии в молочной железе, а также при подозрениях в отношении мультифокального роста. Патоморфологический диагноз устанавливается с помощью core-биопсии, выполняемой под мануальным или, что предпочтительно, ультразвуковым или стереотаксическим контролем. Core-биопсия, а при невозможности ее выполнения — аспирационная биопсия (пункция) — молочной железы, подтверждающая диагноз аденокарциномы, должна быть выполнена до проведения любых видов хирургических вмешательств. Заключительный патоморфологический диагноз устанавливается в соответствии с классификациями ВОЗ и TNM после исследования всех удаленных тканей.

Стадирование и факторы риска

- При первичной постановке диагноза должны быть собраны данные анамнеза с указанием наследственных факторов, в частности наличие у родственников рака молочной железы/яичников или других злокачественных новообразований, проведено физикальное обследование с оценкой общего состояния, выполнены общий и биохимический анализы крови с оценкой функции печени и почек и определением уровня щелочной фосфатазы и кальция. Должна быть

оценена также менструальная функция с определением, при необходимости, уровня эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ).

- Предоперационное стадирование проводится в соответствии с классификацией TNM и предполагает патоморфологическое исследование образцов опухолевой ткани, полученной при *core*-биопсии, с описанием гистологического типа, степени дифференцировки и определением уровня рецепторов эстрогенов (ER) и прогестерона (PgR), а также HER-2/неу с помощью иммуногистохимического (ИГХ) метода или CISH/FISH теста [III, B]. Данные маркеры могут быть оценены и в послеоперационных образцах опухоли, если не планируется первичная (предоперационная/неoadъювантная) системная терапия.
- При назначении предоперационной/неoadъювантной системной терапии дополнительно должны быть проведены рентгенография грудной клетки, УЗИ брюшной полости и сцинтиграфия костей для исключения метастатической болезни. Такой объем обследования рекомендуется также при местно-распространенной форме болезни (вовлечение в процесс подмышечных лимфоузлов, большие размеры опухолевого узла в молочной железе), а также лабораторных или клинических признаках, подозрительных в отношении метастазов, даже в том случае, когда предоперационная системная терапия не планируется [III, B]. Тщательное радиологическое обследование не показано больным с ранними (N_0) стадиями болезни.
- Послеоперационное исследование удаленного опухолевого материала должно проводиться в соответствии с требованиями pTNM классификации, а заключение патоморфолога должно отражать количество и локализацию опухолевых узлов, максимальный диаметр наибольшего узла (T), гистологический вариант и степень дифференцировки, состояние краев резекции, включая минимальный отступ в миллиметрах и его анатомическое расположение, наличие васкулярной/лимфоваскулярной инвазии, общее количество удаленных лимфоузлов и количество лимфоузлов, пораженных метастазами, распространенность метастазов внутри лимфоузла (изолированные опухолевые клетки, микрометастазы [0,2-2 мм], макрометастазы), т.е. категорию N. Сентинальная («сторожевая») биопсия рекомендуется при хирургическом стадировании подмышечных лимфоузлов у больных с клинически негативными (cN_0) лимфоузлами. Обязательным является определение с помощью ИГХ метода экспрессии ER и PgR с использованием стандартных методик (Allred или H-шкала), а также маркеров пролиферации (Ki-67). Одновременно ИГХ методом должен быть определен уровень экспрессии HER-2/неу. Амплификация гена HER-2/неу может определяться сразу же у всех больных с помощью методик гибридизации *in situ* (FISH, CISH), которые могут быть выполнены вместо ИГХ определения этого рецептора, либо только в тех случаях, когда ИГХ анализ дает неоднозначный ответ (2+) [II, B].
- Анализ клинических параметров должен включать оценку риска рецидива и смерти от рака молочной железы с помощью одной из имеющихся методик — Ноттингемский прогностический индекс или Adjuvant (www.adjuvantonline.com).
- Изучение молекулярно-генетического профиля (Mammaprint™ или Oncotype Dx Recurrence Score) может дать дополнительную прогностическую и/или предсказывающую информацию в дополнение к патоморфологическому исследованию и оказать помощь при решении вопроса о назначении адъювантной химиотерапии, особенно при положительных ER [II, A].

План лечения

- Лечение должно планироваться при участии нескольких специалистов, включая хирурга, химиотерапевта, радиолога и морфолога, что позволит наилучшим образом сочетать локальные и системные методы терапии [III, B]. Необходимо

оценить возможность наследственного рака и дать соответствующие рекомендации родственникам, включая необходимые профилактические процедуры [IV,D].

Хирургическое лечение

- В течение последних 30 лет в хирургическом лечении первичного рака молочной железы наблюдается тенденция органосохраняющего лечения. В настоящее время в западной Европе около 2/3 больных с впервые установленным диагнозом рака молочной железы подвергаются оперативным вмешательствам в объеме широкой эксцизии в сочетании с лучевой терапией. Оставшейся трети больных по-прежнему рекомендуется выполнение мастэктомии, главным образом в связи с большими размерами опухоли (>4 см в диаметре), мультифокальным ростом или предшествующим облучением грудной стенки или молочной железы.

Органосохраняющие операции

- При выполнении широкой эксцизии наибольший акцент сегодня делается на достижение хороших косметических результатов, для этого хирурги-маммологи стремятся уменьшить дефицит тканей в зоне операции в сочетании с перемещением тканей из других зон. Современные методики, такие как терапевтическая маммопластика (уменьшение объема молочной железы одновременно с широким иссечением опухоли), позволяют достичь наилучших косметических результатов у пациенток с большими молочными железами. Роль МРТ в оценке мультифокальности роста опухоли и планировании хирургического вмешательства продолжает интенсивно обсуждаться.
- Тщательная гистологическая оценка краев резекции является обязательной, а маркировка ложа опухоли клипсами в ряде случаев может помочь при проведении лучевой терапии. Послеоперационная лучевая терапия рекомендуется всем больным, перенесшим органосохраняющее хирургическое лечение [I,A].

Мастэктомия

- Согласно Европейским рекомендациям, реконструкция молочной железы рекомендуется женщинам, перенесшим мастэктомию. Для ряда женщин немедленная реконструкция молочной железы является предпочтительной, однако не все пациентки являются подходящими кандидатурами для этой процедуры. Многие пациентки откладывают или отказываются вовсе от реконструкции по личным соображениям или онкологическим причинам, особенно если проводится послеоперационная лучевая терапия. В настоящее время появились и интенсивно изучаются эндоскопические методики оперативного вмешательства на молочной железе.
- Для женщин, желающих произвести реконструктивную операцию немедленно или отсрочено, существует широкий выбор хирургических подходов. Силиконовые импланты являются безопасными и эффективными средствами реконструктивной хирургии [III,A] и запрет на их использование в США в настоящее время отменен. Совершенствование состава геля позволило снизить количество осложнений, связанных с имплантами.
- Кожно-мышечные лоскуты с использованием широчайшей мышцы спины или прямой мышцы живота позволяют произвести адекватное восполнение больших объемов тканей молочной железы. Не существует каких-либо доказательств того, что реконструктивные операции могут в дальнейшем затруднить выявление местного рецидива и требуют отсрочки выполнения — 2 года после мастэктомии.

Совершенствование диагностики патологических изменений в подмышечных лимфоузлах

- Состояние подмышечных лимфоузлов остается наиважнейшим фактором отдаленного прогноза. Биопсия сентинальных лимфоузлов (БСЛ), равно как и полное их удаление, по-прежнему являются стандартными процедурами стадирования при раннем раке молочной железы [II,A], если клинически или по данным ультразвукового исследования есть подозрения на их поражение.
- БСЛ позволяет уменьшить число осложнений и сократить время пребывания больного в стационаре [I,A]. Повышение качества выполнения этой процедуры за последние 10 лет обеспечивает гарантии безопасности и позволило широко распространить этот метод в Европе.
- Наличие макromетастазов в сентинальных лимфоузлах является показанием к выполнению подмышечной лимфодиссекции. Оптимальная тактика при наличии микromетастазов или изолированных опухолевых клеток в сентинальных лимфоузлах является предметом изучения.

Хирургическое лечение при карциноме *in situ* (интраэпителиальная неоплазия)

- Внутрипротоковая карцинома *in situ* (ductal carcinoma *in situ*, DCIS) может быть излечена с помощью органосохраняющего хирургического вмешательства при условии выполнения резекции в пределах здоровых тканей. Единого определения безопасных (негативных) краев резекции нет. Тем не менее, считается, что отступ от границы опухоли <2 мм является неадекватным. Адьювантная лучевая терапия молочной железы после органосохраняющего лечения снижает риск местного рецидива, но не влияет на выживаемость [I,A]. Мастэктомия в пределах здоровых тканей является достаточной при DCIS, лучевая терапия в этой ситуации не требуется. Лобулярная карцинома *in situ* (LCIS), в отличие от DCIS, является фактором риска развития инвазивного рака обеих молочных желез (RR 5,4-12). Плеоморфный вариант лобулярной неоплазии может протекать благоприятно, подобно DCIS, и требует соответствующего лечения.

Снижение риска с помощью мастэктомии

- Снижающие риск хирургические вмешательства, такие как мастэктомия с реконструкцией, могут быть предложены женщинам, находящимся в группе крайне высокого риска. В эту группу входят женщины, уже перенесшие рак молочной железы, или носительницы генных мутаций BRCA1/2, а также те, у которых инвазивная карцинома сочеталась с распространенной LCIS или гиперплазией с атипией в окружающей ткани молочной железы. Риск развития как последующего рака, так и летального исхода в этом случае снижается примерно на 90-95%, однако, абсолютные гарантии относительно возникновения в дальнейшем рака молочной железы невозможны [III,A]. Перед принятием решения о выполнении операции в подобных ситуациях необходимы тщательное генетическое обследование и психологическая поддержка.
- Повышение информированности больных, сталкивающихся с хирургическим лечением, как с точки зрения лечения, так и профилактики рака молочной железы, означает расширение и углубление перечня хирургических опций, обсуждаемых хирургами, клиницистами и медицинскими сестрами. Несмотря на общую тенденцию к выполнению органосохраняющих операций, наблюдающуюся в последние 30 лет, в Европе и США отмечается увеличение количества молодых женщин, предпочитающих билатеральную мастэктомию (в т.ч. для снижения риска рака второй молочной железы) взамен органосохраняющей операции с маммографическим наблюдением за облученной железой.

Лучевая терапия

Инвазивная карцинома

- Послеоперационная лучевая терапия рекомендуется всем больным, перенесшим органосохраняющие операции [I,A]. Облучение всей молочной железы снижает риск местного рецидива на 2/3, а подведение дополнительного буста еще на 50% снижает риск развития рецидива. Кроме того, лучевая терапия оказывает положительное влияние на выживаемость. В целом, облучение бустами показано и пожилым больным [I,A], но может не проводиться при сочетании факторов низкого риска местного рецидива (широкие края резекции, N_0 , отсутствие сосудистой инвазии) [III, B]. У больных старше 70 лет с гормонозависимыми опухолями, максимальной стадией pT_1N_0 и негативными краями резекции возможен отказ от лучевой терапии без ущерба выживаемости [II,B]. Частичное облучение молочной железы вне рамок клинических исследований не рекомендуется.
- После мастэктомии лучевая терапия рекомендуется больным с наличием ≥ 4 пораженных лимфоузлов [II, B], а также при T3-4 независимо от состояния подмышечных лимфоузлов [III, B]. Лучевая терапия после мастэктомии может также рассматриваться в случаях 1-3 пораженных подмышечных лимфоузлов, если присутствуют другие факторы неблагоприятного прогноза, в частности молодой возраст, сосудистая инвазия, небольшое количество удаленных лимфоузлов. Значение лучевой терапии у этой категории больных оценивается в соответствующих клинических исследованиях. В рандомизированных исследованиях обычно используются большие поля облучения, охватывающие грудную стенку и все регионарные зоны, хотя рецидивы в подмышечной области после аксилярной лимфодиссекции, а также во внутренних отделах маммарной области встречаются редко, и облучение этих зон в рутинной практике не рекомендуется за исключением случаев подозрения на наличие резидуальной опухоли.
- Облучение надключичной зоны следует рассмотреть в случае значительного вовлечения в опухолевый процесс подмышечных и надключичных лимфоузлов ($N \geq 2$); внутренние маммарные лимфоузлы должны быть включены в зону облучения при распространении опухоли на эту область.
- Дозы для локальной и/или регионарной лучевой терапии составляют 45-50 Гр, 25-28 фракций по 1,8-2,0 Гр. При подведении буста доза обычно составляет 10-16 Гр фракциями по 2 Гр. Возможны более короткие схемы фракционирования (16 фракций по 2,66 Гр), которые обладают примерно такой же эффективностью и сопоставимыми побочными эффектами [I,B], но должны использоваться с осторожностью у молодых пациенток, у больных после мастэктомии и/или после дополнительного облучения регионарных зон, так как эти категории больных либо вовсе не оценены в соответствующих клинических исследованиях, либо их количество было минимальным.

Неинвазивная карцинома (интраэпителиальная неоплазия)

- Аджьювантная лучевая терапия всей молочной железы после органосохраняющей операции по поводу DCIS снижает риск местного рецидива, но не влияет на выживаемость [I,A]. Данные рандомизированных исследований свидетельствуют об отсутствии пользы при подведении дополнительной дозы на ложе опухоли (буст), но такой подход может рассматриваться у больных, имеющих более высокий риск местного рецидива (молодой возраст) [III, B]. Проведение частичного облучения молочной железы в самостоятельном варианте допустимо лишь в рамках клинических исследований. Снижение риска местного рецидива с помощью лучевой терапии доказано при всех вариантах DCIS. Тем

не менее, у некоторых больных из группы низкого риска ($T < 10$ мм, низкая/промежуточная степень злокачественности, адекватные края резекции) риск местного рецидива настолько низок, что может обсуждаться вопрос об отказе от лучевой терапии. У больных DCIS с положительными ER после органосохраняющей операции должен быть назначен тамоксифен (в сочетании или без адъювантной лучевой терапии) [II, A]. Мастэктомия в пределах здоровых тканей является достаточной при DCIS процедурой, и лучевая терапия таким больным не требуется. Назначение тамоксифена в этой группе также должно быть рассмотрено, т.к. способно снизить риск рака второй молочной железы [II, B].

- Лобулярная неоплазия является фактором риска развития инвазивного рака обеих молочных желез, в связи с этим всем больным требуется лучевая терапия.

Первичная (неоадъювантная) системная терапия

- Первичная системная терапия показана при местно-распространенной болезни (стадии IIIA-B), включая воспалительную форму [III, B], а также при больших операбельных опухолях для уменьшения размеров опухоли с целью выполнения органосохраняющего хирургического лечения [I, A].
- Перед началом первичной системной терапии должна быть выполнена биопсия опухоли с гистологическим исследованием и определением предсказывающих факторов. Кроме того, у больных с высоким риском прогрессирования необходимо выполнить полное клиническое обследование для уточнения степени распространения болезни.
- Выбор между химиотерапией и гормонотерапией должен базироваться, как и в случае адъювантного лечения, на информации о предсказывающих факторах. Первичная гормонотерапия может быть эффективной, однако, пока она не изучена в соответствующих клинических исследованиях. Трастузумаб должен быть добавлен к первичной химиотерапии при HER-2/neu положительных опухолях [II, B]; одновременное назначение антрациклинов и трастузумаба допустимо только в рамках клинических исследований.
- По возможности лечение необходимо дополнить хирургическим вмешательством, лучевой терапией и послеоперационной системной терапией в соответствии с изложенными выше рекомендациями.

Адъювантная системная терапия

- Адъювантная системная терапия назначается при условии ожидаемого снижения риска рецидива в сочетании с приемлемой токсичностью. Наиболее значимыми предсказывающими факторами эффективности адъювантной терапии являются экспрессия ER и HER-2/neu статус. Опухоли с определяемой ($\geq 1\%$) экспрессией ER и/или PgR рассматриваются как гормоночувствительные. Опухоли без экспрессии ER и/или PgR рассматриваются как гормонорезистентные. Признаками сомнительной чувствительности к гормонотерапии являются низкий уровень стероидных гормонов, потеря PgR, высокая степень злокачественности, высокий пролиферативный потенциал (Ki-67), гиперэкспрессия HER-2/neu, соответствующий генный профиль (Oncotype Dx, MammaPrint).
- Больные с гормоночувствительными опухолями могут получать эндокринную терапию в самостоятельном варианте или в комбинации с химиотерапией (табл. №1). Больные с сомнительной чувствительностью опухоли к гормонотерапии, как правило, должны получать комбинацию гормонотерапии и химиотерапии. Больные с гормонорезистентными опухолями могут получить максимальный эффект от химиотерапии и не должны получать гормонотерапию. В дополнение к гормонотерапии или химиотерапии у больных с высокой экспрессией

или амплификацией HER-2/неу должна быть рассмотрена адъювантная терапия трастузумабом (см. ниже).

- В каждом случае при выборе адъювантной терапии должны учитываться возможная польза, ожидаемые побочные эффекты и предпочтения больной.

Эндокринная терапия

- Больные с опухолями, высоко и сомнительно чувствительными к гормонотерапии, должны получать эндокринную терапию.
- Пременопаузальным больным показан тамоксифен (20 мг/сут. в течение 5 лет) в самостоятельном варианте или в комбинации с выключением функции яичников. Выключение овариальной функции может быть достигнуто с помощью двусторонней овариоэктомии, которая вызывает необратимое подавление функции яичников. Аналоги гонадотропин-рилизинг гормона (GnRHA) вызывают в большинстве случаев обратимое выключение функции яичников и должны назначаться на срок, по крайней мере, 2 года, однако, оптимальная продолжительность их использования не определена [III, D]. Комбинированное назначение GnRHA и ингибиторов ароматазы с адъювантной целью, равно как и монотерапия ингибиторами ароматазы у пременопаузальных больных не показаны. Тамоксифен не должен назначаться одновременно с химиотерапией, в то время как оптимальное использование GnRHA (конкурентно или последовательно с химиотерапией) не определено.
- У женщин, находящихся в состоянии менопаузы, в качестве адъювантной гормонотерапии предпочтительно назначение ингибиторов ароматазы на срок 5 лет [I, A]. Пациенткам, которые уже получают тамоксифен в течение 2-3 лет, рекомендуется поменять адъювантную гормонотерапию на ингибиторы ароматазы [I, A]. Монотерапия тамоксифеном в течение 5 лет по-прежнему остается возможной опцией для некоторой части постменопаузальных больных с очень низким риском рецидива. Больным, которые завершили 5-летний прием тамоксифена, может быть рекомендовано продолжение адъювантной гормонотерапии ингибиторами ароматазы в течение еще 2-5 лет, особенно при наличии метастазов в подмышечных лимфоузлах [I, A].
- Оптимальная продолжительность адъювантной гормонотерапии находится в интервале между 5 и 10 годами. Рекомендуется последовательное, а не одновременное назначение цитотоксической и эндокринной терапии [II, A], хотя в отношении ингибиторов ароматазы этот вопрос пока не решен.

Терапия бисфосфонатами

- Женщины, получающие ингибиторы ароматазы, должны получать также витамин D и препараты кальция; кроме того необходимо выполнение денситометрии (DEXA) для своевременной диагностики остеопороза. В выполнении денситометрии нуждаются также женщины, достигшие в результате лечения по поводу рака молочной железы преждевременной (т.е. возрасте <45 лет) менопаузы.
- Бисфосфонаты способны предупреждать потерю плотности костной ткани как у пациенток, достигших преждевременной менопаузы, так и у женщин, находящихся в состоянии естественной менопаузы и получающих ингибиторы ароматазы [I, A].
- Предварительные данные свидетельствуют о том, что назначение бисфосфонатов в адъювантной терапии способно снизить частоту рецидивов рака молочной железы у женщин в менопаузе, получающих эндокринную терапию, а также у женщин в менопаузе, получающих ингибиторы ароматазы. У женщин, соответствующих этим критериям, назначение бисфосфонатов оправдано [II, B].

- Данные относительно целесообразности назначения бисфосфонатов больным с ER-негативными опухолями, получающим химиотерапию, отсутствуют.

Химиотерапия

- Адьювантная химиотерапия рекомендуется больным с опухолями, сомнительно чувствительными или нечувствительными к гормонотерапии, а также при гиперэкспрессии или амплификации HER-2/neu. Перечень режимов химиотерапии, которые могут быть использованы в адьювантной терапии рака молочной железы, представлены табл. №2.
- В настоящее время основной части больных, особенно имеющих гиперэкспрессию/амплификацию HER-2/neu, рекомендуется назначение антрациклинсодержащих режимов. Вместе с тем разработаны безантрациклиновые режимы, не уступающие и даже превосходящие по эффективности антрациклиновые (режим DC).
- Для отдельных больных (пожилого возраста, имеющих сопутствующую сердечную патологию и т.п.) приемлемо назначение режима CMF [I,A].
- Некоторые ретроспективные анализы показали, что таксаны могут быть особенно эффективны у больных с ER-негативными или HER-2/neu-позитивными опухолями, однако эти данные не нашли подтверждения в других исследованиях [II,C].
- Оптимальная продолжительность лечения не определена. Между тем считается, что объем лечения должен составлять, по крайней мере, 4 курса (12-16 недель), а по возможности — 6-8 курсов (18-24 недели), особенно у пациентов с высоким риском рецидива (т.е. с поражением подмышечных лимфоузлов).
- Использование интенсивных режимов с поддержкой Г-КСФ остается спорным вопросом [II, B]; высокодозная химиотерапия с поддержкой периферическими стволовыми клетками не рекомендуется.

Таблица №1. Выбор метода терапии согласно консенсусу, принятому в Сан-Галлене в 2009 г.

	Относительные показания к химио-гормонотерапии	Факторы, не влияющие на решение	Относительные показания к назначению только эндокринной терапии
Клинико-морфологические особенности:			
ER и PgR	Низкий уровень ER и PgR	-	Высокий уровень ER и PgR
Степень злокачественности	III	II	I
Пролиферативная активность	Высокая ^a	Средняя ^a	Низкая ^a
Лимфоузлы	N(+); ≥4	N(+); 1-3	N(-)
Периваскулярная инвазия	Выраженная	-	Отсутствует
Размер pT	>5 см	2,1-5,0 см	≤2 см
Предпочтение больной	Использовать все возможные методы лечения	-	Избегать побочных эффектов химиотерапии
Мультигенный анализ			
Экспрессия генных маркеров ^b	Высокий риск	Средний риск	Низкий риск

^aПролиферативную активность отражают Ki67 (низкая <15%, промежуточная 16-30%; высокая 30%) и гистологическое описание частоты митозов. Надежность этих показателей варьирует в различных географических регионах. К генетическим маркерам I поколения относятся гены ER, HER-2/neu и сигнальные пути пролиферации.

^bРазрешенные к применению мультигенные тест-системы (если они доступны) могут помочь принять решение о назначении химиотерапии, если после оценки общепринятых показателей остаются сомнения.

Таблица №2. Рекомендуемые режимы адъювантной химиотерапии

Режимы	Количество курсов	Продолжительность курсов (нед.)
AC	4	3
CMF	6	4
A (или E)→CMF	4→4 (8)	3→4
CEF	6	4
AP→CMF	4→4	3→4
AC→D	4→4	3→3
AC→P еженедельно	4→4	3→3
ddAC→ddT(G-CSF)	4→4	2→2
DAC	6	3
FEC	3→3	3→3
FEC ₁₀₀ →D	3→3	3→3
DC	4	3

A — доксорубин, C — циклофосфамид, D — доцетаксел, E — эпирубин, F — фторурацил, G-CSF — филграстим, M — метотрексат, P — паклитаксел, dd — дозовоинтенсивный режим, CMF — циклофосфамид + метотрексат + фторурацил

Трастузумаб

- Больные с гиперэкспрессией (p185^{HER2} по данным ИГХ анализа, т.е. (3+) при использовании HercepTest DAKO) или амплификацией (по данным CISH или FISH) HER-2/неу могут получить пользу от адъювантного назначения трастузумаба [I,A].
- Убедительных данных, позволяющих рекомендовать трастузумаб в рутинной практике у больных с N₀, а также при маленьких (<1 см) HER-2/неу-позитивных опухолях, особенно при наличии рецепторов к стероидным гормонам, нет.
- Согласно данным фармакокинетического анализа 3-недельный режим (6 мг/кг) является эквивалентным еженедельному (2 мг/кг). Оптимальная продолжительность адъювантной терапии трастузумабом не определена. В настоящее время рекомендуемый срок его использования с адъювантной целью составляет 1 год.
- Лечение трастузумабом может быть начато параллельно с таксанами, однако использовать его одновременно с антрациклинами вне рамок клинических исследований не рекомендуется. Даже будучи назначенным после антрациклин-содержащих режимов, трастузумаб сохраняет свои кардиотоксичные свойства, в связи с чем необходимо наблюдение за состоянием сердечно-сосудистой системы. Необходимо избегать назначения трастузумаба при снижении фракции выброса левого желудочка (<50-55%).
- Целесообразность назначения трастузумаба и гормонотерапии без химиотерапии не доказана в соответствующих клинических исследованиях.

Наблюдение

- Не существует данных рандомизированных исследований, которые бы регламентировали план наблюдения после первичного лечения. Целью наблюдения является максимально раннее выявление местного рецидива или контралатерального рака и оценка возможных побочных эффектов терапии (менопаузальные симптомы, остеопороз) с целью их своевременного и адекватного лечения, а также оказание психологической и информационной поддержки с целью адаптации женщины, перенесшей лечение по поводу рака.
- При любом плане наблюдения каждый визит к врачу должен включать выяснение анамнеза (жалоб), оценку симптомов и физикальное обследование. Ипсилатеральную (после органосохраняющего лечения) и контралатеральную маммографию рекомендуется выполнять пременопаузальным женщинам ежегодно, а женщинам, находящимся в менопаузе, — 1 раз в 1-2 года [D]. Не получено данных о том, что выполнение общего и биохимического анализов крови, R-графии органов грудной клетки, сканирования костей, УЗИ печени, КТ грудной и брюшной полостей или определение опухолевых маркеров (CA-153 или РЭА) при отсутствии симптомов положительно влияет на выживаемость [I,A].
- В связи отрицательным влиянием на прогноз следует избегать прибавки веса. При необходимости должны быть даны диетические рекомендации. Приветствуются регулярные занятия физическими упражнениями, положительно влияющие на прогноз. Занятия аэробикой и увеличение веса не оказывают негативного влияния на развитие лимфодемы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Association of Breast Surgery at Baso 2009. Surgical guidelines for the management of breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35 (Suppl 1): 1–22.
2. ATAC Trialists Group, Forbes JF, Cuzick J et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008; 9: 45–53.
3. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 1098–1107.
4. Blamey RW, Pinder SE, Ball GR et al. Reading the prognosis of the individual with breast cancer. *Eur J Cancer* 2007; 43: 1545–1547.

5. *Bundred NJ, Campbell ID, Davidson N et al. Effective inhibition of aromatase inhibitor-associated bone loss by zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: ZO-FAST Study results. Cancer 2008; 112: 1001–1010.*
6. *Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2–3 years tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. Lancet 2007; 369: 559–570.*
7. *Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005; 365: 1687–1717.*
8. *Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005; 366: 2087–2106.*
9. *EUSOMA. The requirements of a specialist breast unit. Eur J Cancer 2000; 36: 2288–2293.*
10. *Gianni L, Baselga J, Eiermann W et al. Phase III trial evaluating the addition of paclitaxel to doxorubicin followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil, as adjuvant or primary systemic therapy: European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer. J Clin Oncol 2009; 27: 2474–2481.*
11. *Gnant M, Mlineritsch B, Schippering W et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. N Engl J Med 2009; 360: 679–691.*
12. *Gnant MF, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G et al. Zoledronic acid prevents cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women receiving adjuvant endocrine therapy for hormone-responsive breast cancer: a report from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. J Clin Oncol 2007; 25: 820–828.*
13. *Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. Ann Oncol 2009; 20: 1319–1329.*
14. *Gondos A, Bray F, Hakulinen T et al. Trends in cancer survival in 11 European populations from 1990 to 2009: a model-based analysis. Ann Oncol 2009; 20: 564–573.*
15. *Group BIGC, Mouridsen H, Giobbie-Hurder A et al. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. N Engl J Med 2009; 361: 766–776.*
16. *Hershman DL, McMahon DJ, Crew KD et al. Zoledronic acid prevents bone loss in premenopausal women undergoing adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. J Clin Oncol 2008; 26: 4739–4745.*
17. *Hughes KS, Schnaper LA, Berry D et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. N Engl J Med 2004; 351: 971–977.*
18. *Isern AE, Loman N, Malina J et al. Histopathological findings and follow-up after prophylactic mastectomy and immediate breast reconstruction in 100 women from families with hereditary breast cancer. Eur J Surg Oncol 2008; 34: 1148–1154.*
19. *Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics. 2009, CA Cancer J Clin 2009; (59): 225–249.*
20. *Nicholson RM, Leinster S, Sassoon EM. A comparison of the cosmetic and psychological outcome of breast reconstruction, breast conserving surgery and mastectomy without reconstruction. Breast 2007; 16: 396–410.*
21. *Olivetto IA, Bajdik CD, Ravdin PM et al. Population-based validation of the prognostic model ADJUVANT! for early breast cancer. J Clin Oncol 2005; 23: 2716–2725.*
22. *Piccant-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2005; 353: 1659–1672.*
23. *Reid DM, Doughty J, Eastell R et al. Guidance for the management of breast cancer treatment-induced bone loss: a consensus position statement from a UK Expert Group. Cancer Treat Rev 2008; 34 (Suppl 1): S3–S18.*
24. *Romond EH, Perez EA, Bryant J et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2005; 353: 1673–1684.*
25. *Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Lyon: IARC Press 2003.*
26. *Viale G, Dell'Orto P, Biasi MO et al. Comparative evaluation of an extensive histopathologic examination and a real-time reverse-transcription-polymerase chain reaction assay for mamoglobin and cytokeratin 19 on axillary sentinel lymph nodes of breast carcinoma patients. Ann Surg 2008; 247: 136–142.*
27. *Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. J Clin Oncol 2007; 25: 118–145.*

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: август 2003 г.
 Обновленная версия: февраль 2010 г.
 Перевод с английского: г.м.н. М.Б. Стенина

Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при местно-распространенном рецидивном или метастатическом раке молочной железы

F. Cardoso¹, E. Senkus-Konefka², L. Fallowfield³, A. Costa⁴ & M. Castiglione⁵

¹Department of Medical Oncology, Jules Bordet Institute, Brussels, Belgium;

²Department of Oncology and Radiotherapy, Medical University of Gdańsk, Gdańsk, Poland;

³Brighton and Sussex Medical School, University of Sussex, UK;

⁴European School of Oncology, Milan and Maugeri Foundation Breast Unit, Pavia, Italy;

⁵RGT, University of Geneva, Geneva, Switzerland

Заболеваемость

- Рак молочной железы является наиболее частым онкологическим заболеванием во многих странах, включая развитые. В 2006 г. общая частота рака молочной железы в странах Европейского союза составила 109,8 случаев на 100 тыс. чел. в год, а смертность от этой патологии — 38,4 случая на 100 тыс. чел. в год. С 1990 г. заболеваемость ежегодно увеличивается на 1,5%. С начала 1990-х гг. благодаря ранней диагностике и адъювантной терапии смертность в большинстве западных стран стабильно снижается. Между тем это пока ведущая причина смерти от онкологических заболеваний среди женщин.
- Около 6% больных уже на момент установления диагноза имеют метастатическую болезнь, 5-летняя выживаемость в этой группе составляет 21%. При наилучшем сценарии развития событий в зависимости от прогностических факторов примерно у 30% больных с N₀ и у 70% с N+ возникает рецидив болезни. Количество больных с метастатической болезнью велико, поскольку многие женщины живут с этой болезнью в течение нескольких лет.

Диагноз

- При наличии клинических подозрений необходимо подтверждение диагноза с помощью радиологических и/или скинтиграфических методов с определением показателей крови.
- Морфологическое (гистологическое или цитологическое) исследование должно выполняться во всех возможных случаях, особенно при наличии изолированного очага. Биологические маркеры (гормональные рецепторы, HER-2/neu) играют важную роль при выборе метода лечения и должны определяться в метастатических очагах, когда это возможно. Исключение может быть сделано в следующих случаях: а) высокий риск осложнений при биопсии, б) короткий промежуток времени между лечением по поводу первичной болезни и рецидивом, в) невозможность изменения терапии в зависимости от полученных при биопсии данных (например, противопоказания для назначения химиотерапии или анти-HER-2-терапии).
- Сегодня не существует доказательств целесообразности скрининга с целью выявления метастатической болезни среди пациенток с отсутствием каких-либо симптомов. Вместе с тем сегодня становятся доступными такие эффективные мало инвазивные методики местного контроля как радиохирургические вмешательства при метастазах в центральной нервной системе или печени. Кроме того, появляются и более эффективные диагностические методики, такие как МРТ, ПЭТ, ПЭТ-КТ, определение циркулирующих опухолевых клеток, что позволяет диагностировать метастатическую болезнь на самых ранних

стадиях. Между тем, необходимы соответствующие клинические исследования, которые позволят оценить клиническую значимость этих методик.

- Поскольку возникновение местно-регионарного рецидива очень часто ассоциируется с диссеминацией болезни, необходимо выполнение тщательного стадияющего обследования перед проведением локальной терапии.

Стадирование и оценка риска

- Данные анамнеза, включая оценку следующих факторов:
 - менструальная функция, сопутствующая патология;
 - характеристика первичной опухоли и ее биологических свойств, лечение, состояние на момент последнего осмотра;
 - предшествующие рецидивы/метастазы, локализация, сроки возникновения, лечение и его эффективность;
 - существующие симптомы, общее состояние, социальное положение и предпочтения пациентки (таблица №1).
- Общий осмотр, оценка общего состояния.
- Показатели крови: общий анализ крови, оценка функции печени и почек, уровень кальция, щелочной фосфатазы, при необходимости — дополнительные тесты, например, белок в моче. Клиническое значение опухолевых маркеров до конца не понятно, хотя они могут оказать помощь в оценке эффективности терапии, особенно, если отсутствуют измеряемые проявления болезни.
- Для выявления висцеральных метастазов должны быть выполнены рентгенография органов грудной клетки, УЗИ, КТ или МРТ органов грудной и брюшной полостей.
- Необходимо выполнение сканирования костной системы с подтверждением с помощью рентгенографии/КТ/МРТ.
- КТ и/или МРТ центральной нервной системы выполняются по показаниям.
- ПЭТ/ПЭТ-КТ может оказать помощь при выявлении рецидива болезни, особенно когда данные традиционных методов исследования сомнительны или противоречивы. Это может оказаться полезным у некоторых пациенток с изолированными очагами, у которых возможно применение более активной мультидисциплинарной тактики лечения.
- Экспрессия РЭ, РП, HER-2/neu и пролиферативных маркеров должна быть оценена в метастазах, особенно если отсутствует информация о рецепторном статусе первичной опухоли.
- Обследование сердечно-сосудистой системы, особенно у HER-2(+) больных.
- Определение циркулирующих опухолевых клеток остается пока экспериментальным подходом и не рекомендуется вне рамок клинических исследований.

Лечение

Местно-регионарный рецидив

- Терапия изолированных местно-регионарных рецидивов имеет целью излечение и должна проводиться аналогично лечению первичной опухоли. Рекомендуется полное иссечение рецидивной опухоли, если это возможно. Больным, не получавшим ранее лучевой терапии, должен быть назначен курс радикальной лучевой терапии на грудную стенку и, в большинстве случаев, регионарные зоны. При наличии в анамнезе лучевой терапии повторный курс облучения не рекомендуется. Вместе с тем в отдельных случаях возможно повторное облучение ограниченных зон, при этом должно быть скрупулезно оценено соотношение «польза/риск», учитывающее промежуток времени, прошедший с момента предыдущего облучения, интенсивность лучевых реакций, риск местного рецидива. В неоперабельных случаях следует рекомендовать,

если это возможно, радикальный курс лучевой терапии на грудную стенку и регионарные зоны, а также дополнительный буст на область макроскопического очага. Вместе с тем, этой категории больных в первую очередь показано проведение системной терапии с целью уменьшения размеров очага и попытки хирургического лечения.

- Возможности «повторной или псевдо-адьювантной» системной терапии до конца не изучены и являются предметом современных исследований [II, V].

Метастатическая болезнь

- Лечение диссеминированной болезни зависит от клинической ситуации и должно проводиться при участии соответствующих специалистов (химиотерапевтов, радиологов, хирургов, специалистов диагностических служб, врачей паллиативной медицины и психологов), при этом обязательной частью помощи таким больным является персонализированная психосоциальная поддержка и симптоматическая терапия.
- Не существует единого стандарта лечения диссеминированного рака молочной железы, поэтому предпочтение отдается независимым проспективным хорошо спланированным рандомизированным клиническим исследованиям.
- Лечение диссеминированного рака молочной железы в большинстве случаев является паллиативным и имеет целью улучшение качества жизни и увеличение ее продолжительности.
- План лечебно-диагностических мероприятий должен с самого начала быть обсужден с больным и его родственниками, при этом пациент должен быть активным участником всех принимаемых решений, а его предпочтения должны обязательно учитываться.
- Для координации и обеспечения непрерывности помощи таким больным может понадобиться участие квалифицированной медицинской сестры.
- Лечение метастатической болезни обычно включает гормонотерапию и/или химиотерапию в сочетании или без таргетных препаратов (трастузумаб, бевацизумаб, лапатиниб) (табл. 1) [I, A].
- Выбор терапии осуществляется с учетом ряда факторов, таких как предшествующая терапия и ее эффективность, длительность безрецидивного периода, чувствительность к гормонотерапии, HER-2-статус, степень распространенности (количество и локализация метастазов), состояние менструальной функции, возраст и наличие сопутствующей патологии, общее состояние, необходимость достижения быстрого контроля симптомов, социально-экономические и психологические факторы, предпочтения пациента и возможности онкологической службы в регионе проживания.
- Следует учитывать предпочтения пациента не только в части выбора лечебной опции, но и относительно пути введения препаратов (в/в или пероральный).
- Для большинства больных последовательное использование цитотоксических препаратов в монотерапии позволяет достичь примерно таких же показателей общей выживаемости, что и комбинированная терапия. При выборе между двумя этими подходами должны учитываться необходимость достижения быстрого лечебного эффекта и качество жизни.
- Продолжительность использования каждого режима, а также количество используемых режимов выбираются индивидуально.
- Лучевая терапия используется как составная часть паллиативного лечения. Показаниями для назначения лучевой терапии являются:
 - костные метастазы с болевым синдромом или риском переломов и/или неврологических осложнений (опциями радиотерапии в таких ситуациях являются обучение ограниченных зон, а также использование тропных к костной ткани изотопов);

- метастазы в головном мозге (ряд исследований показал, что у больных с одним или несколькими метастатическими очагами может быть использована стереотаксическая радиохирургия, позволяющая достичь хорошего местного контроля при меньшей токсичности по сравнению с облучением всего головного мозга).
- мягкотканые очаги с болевым синдромом.
- При ограниченных метастатических очагах может рассматриваться хирургическое лечение.
- Бисфосфонаты должны использоваться при гиперкальциемии и клинически доказанных костных метастазах и позволяют уменьшить выраженность симптомов и риск патологических переломов вследствие метастатического поражения костей [1, А]. Оптимальные время начала и продолжительность лечения бисфосфонатами не определены. Выбор препарата, времени начала и продолжительности его использования, побочные эффекты — крайне важны с точки зрения поддержания привычного образа жизни пациента и способности получать специфическое лечение.

Таблица №1. Факторы риска, учитывающиеся при выборе метода лечения метастатического рака молочной железы

Связанные с особенностями болезни	Связанные с особенностями пациента
Длительность безрецидивного периода	Предпочтения пациента
Предыдущее лечение и его эффективность	Возраст
Биологические факторы (гормональные рецепторы, HER-2/neu)	Состояние менструальной функции
Распространенность опухолевого процесса (количество метастазов и их локализация)	Общее состояние и сопутствующая патология
Необходимость быстрого достижения противоопухолевого/симптоматического эффекта	Социально-экономические и психологические факторы
	Доступность терапии в регионе проживания

Больные с люминальным типом опухоли (рецептороположительные опухоли)

- Лечение этой категории пациентов должно начинаться с эндокринной терапии (таблица №2) за исключением быстро прогрессирующих вариантов болезни, при которых необходимо быстрое достижение противоопухолевого эффекта, а также случаев с сомнительной гормоночувствительностью опухоли.
- Выбор варианта эндокринной терапии должен быть индивидуальным и учитывать профиль токсичности, сопутствующую патологию и биологические особенности опухоли.
- В настоящее время нет фактов, обосновывающих рациональность комбинированного использования тамоксифена и овариальной супрессии.
- Поддерживающая гормонотерапия после химиотерапии не является стандартным подходом, но может рассматриваться как приемлемый вариант лечения.
- Одновременное назначение химио- и гормонотерапии не рекомендуется.
- При гиперэкспрессии/амплификации HER-2/neu показано назначение анти-HER-2/neu терапии.

Пременопаузальные больные

- Если адъювантная терапия тамоксифеном не проводилась или после отмены препарата прошло более 12 мес.:
 - тамоксифен в сочетании с кастрацией (LHRH-аналоги или овариэктомия) [I,B] или
 - ингибиторы ароматазы третьего поколения в сочетании с кастрацией или после нее.
- Дальнейшие линии гормонотерапии (после овариальной абляции/супрессии) не отличаются от таковых у больных в менопаузе и будут рассмотрены ниже.

Постменопаузальные больные

- Если ингибиторы ароматазы третьего поколения (анастрозол, летрозол, экземестан) не использовались в адъювантной терапии или с момента их отмены прошло > 12 мес., то следует отдать им предпочтение, так как они превосходят тамоксифен в первой линии терапии по частоте объективных эффектов и времени до прогрессирования, а летрозол — и по 2-летней общей выживаемости [II,A]. Следует помнить о риске потери плотности костной ткани у этих больных. Тамоксифен в ряде случаев остается приемлемым вариантом гормонотерапии первой линии. Больные, получающие тамоксифен, должны быть проинформированы о недопустимости одновременного приема модуляторов активности CYP2D6, например некоторых селективных ингибиторов поглощения серотонина, таких как антидепрессанты пароксетин или флуоксетин.
- Вторая линия гормонотерапии у постменопаузальных больных может включать тамоксифен, препараты третьего поколения ингибиторов ароматазы (если они не использовались ранее), фулвестрант, мегестрола ацетат, андрогены.
- Рекомендации относительно оптимальной последовательности назначения эндокринных препаратов, в частности после прогрессирования на фоне приема ингибиторов ароматазы третьего поколения отсутствуют.
- Больным с очевидными признаками резистентности к гормонотерапии следует назначить химиотерапию или предложить участие в клинических исследованиях.

Таблица №2. Гормонотерапия, наиболее часто используемая при метастатическом раке молочной железы.

Селективные модуляторы рецепторов эстрогенов	Тамоксифен, торемифен
Антагонисты рецепторов эстрогенов	Фулвестрант
LHRH-аналоги	Гозерелин, лейпролеин
Третье поколение ингибиторов ароматазы	Нестероидные: анастрозол, летрозол Стероидные: экземестан
Прогестины	Медروксипрогестерона ацетат, мегестрола ацетат
Андрогены	
Анаболические стероиды	Нандролоне деканоат

Больные с «тройным негативным» раком молочной железы: ER(-), PgR(-), HER2(-)

- Больные с отрицательными РЭ и РП являются кандидатами для химиотерапии. В таблице №3 представлены наиболее часто используемые режимы химиотерапии.

- Стандартом химиотерапии I линии являются таксан-содержащие режимы [I, A]. Выбор режима химиотерапии должен быть индивидуальным и учитывать особенности опухоли и больного (таблица №1).
- В большинстве случаев последовательное использование цитостатиков равноэффективно комбинированной химиотерапии в отношении сроков жизни, при этом монотерапия ассоциируется с меньшей токсичностью и лучшим качеством жизни. В связи с этим при отсутствии необходимости быстрого достижения противоопухолевого эффекта с целью симптоматического контроля или купирования жизнеопасных осложнений опухолевого роста предпочтение следует отдать последовательному назначению препаратов в монотерапии. Вместе с тем следует отметить, что лишь в немногих рандомизированных клинических исследованиях данный вопрос изучен корректно, поэтому существует острая необходимость в проведении соответствующих проспективных хорошо спланированных клинических исследований, в которых было бы проведено сравнение моно- и полихимиотерапии в качестве первой линии лечения метастатического рака молочной железы.
- Не существует стандартных подходов к проведению второй и последующих линий лечения, равно как и каких-либо данных, свидетельствующих о преимуществах того или иного режима.
- Длительность лечения с помощью одной и той же комбинации и количество режимов химиотерапии должны подбираться индивидуально для каждого пациента. Продолжение химиотерапии после третьей линии может обсуждаться для больных в удовлетворительном общем состоянии, ответивших на предшествующие линии химиотерапии.
- Высокодозная химиотерапия не рекомендуется.
- Роль бевацизумаба рассмотрена ниже.

Больные HER-2/неу-положительным раком молочной железы

- Должны получать трастузумаб в сочетании или без химиотерапии [II, B].
- Всем больным HER-2/неу-положительным метастатическим раком молочной железы трастузумаб должен быть назначен как можно раньше.
- Необходима оценка сократительной способности миокарда до и в процессе терапии трастузумабом.
- Ретроспективные данные показали, что продолжение лечения трастузумабом после первого эпизода прогрессирования болезни независимо от использовавшегося режима химиотерапии лучше, чем отмена этого препарата. С появлением лапатиниба, одобренного при метастатическом раке молочной железы, вопрос о продолжении лечения трастузумабом или переходе на лапатиниб в случае первого эпизода прогрессирования остается открытым.
- Лапатиниб показал способность существенно увеличивать время до прогрессирования при использовании в комбинации с кселодой после прогрессирования на фоне лечения трастузумабом.
- Добавление анти-HER-2/неу терапии (трастузумаб, лапатиниб) к эндокринным препаратам способно увеличить время до прогрессирования и целесообразно у больных с РЭ/РП-положительными опухолями с гиперэкспрессией/амплификацией HER-2/неу.
- Другие препараты, направленные против HER-2/неу или всех рецепторов семейства HER, такие как пертузумаб и HKI-272, находятся в настоящее время в процессе клинического изучения в комбинации с трастузумабом и другими биологическими агентами в сочетании и без химиотерапии. Возможно, полученные результаты позволят решить проблему резистентности к трастузумабу.

Другие биологические агенты

- Антиангиогенный препарат бевацизумаб был одобрен FDA и EMEA в комбинации с паклитакселом для лечения метастатического рака молочной железы на основании результатов исследования ECOG 2100, показавших увеличение на 6 мес. безрецидивного периода. Вместе с тем в двух других рандомизированных исследованиях III фазы AVADO и RIBBON выигрыш в продолжительности безрецидивного периода при назначении бевацизумаба в неотобранной популяции больных составил всего 1 мес. без увеличения общей выживаемости. В связи с этим необходимо определить, какой категории больных показано столь дорогостоящее лечение.
- Изучается ряд других биологических и таргетных агентов, использующихся в качестве монотерапии или в комбинациях.

Таблица №3. Наиболее часто используемые химиотерапевтические режимы

Безантрациклиновые	Циклофосфамид/метотрексат/фторурацил (CMF) Платиносодержащие режимы (цисплатин + 5-фторурацил) Капецитабин Винорельбин Гемцитабин Капецитабин + винорельбин Винорельбин ± гемцитабин Циклофосфамид ± метотрексат per os (метрономная терапия)
Антрациклиновые	Эпирубицин/доксорубицин в монотерапии (еженедельно или каждые 3 недели) Доксорубицин/циклофосфамид или эпирубицин/циклофосфамид Липосомальный доксорубицин ± циклофосфамид Фторурацил/доксорубицин/циклофосфамид Фторурацил/эпирубицин/циклофосфамид
Таксановые	Паклитаксел (монотерапия) еженедельно Доцетаксел (монотерапия) каждые 3 недели или еженедельно Доксорубицин/таксаны (паклитаксел или доцетаксел) Эпирубицин/таксаны (паклитаксел или доцетаксел) Доцетаксел/капецитабин Паклитаксел/гемцитабин Паклитаксел/винорельбин Паклитаксел/карбоплатин
Новые цитотоксические препараты	Иксабепилон Абраксан

Оценка эффективности

- Оценку эффекта рекомендуется проводить после 3 мес. гормонотерапии и 2-3 курсов химиотерапии. Эффективность оценивается на основании 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 клинической ситуации. При подозрении на прогрессирование заболевания на основании клинических данных необходимо выполнить уточняющие обследования, в т.ч. с оценкой зон, не обследовавшихся до начала терапии.
- Маркер СА-153 может быть использован при динамическом наблюдении и оценке эффекта, особенно в случаях, когда отсутствуют четкие критерии болезни, но не является определяющим фактором при принятии решения о лечении.
- Роль ПЭТ и ПЭТ/КТ в настоящее время изучается.

- Поддержание хорошего качества жизни является основной целью терапии при распространенном раке молочной железы и может быть достигнуто как путем уменьшения симптомов болезни, так и снижения токсичности лечения. В настоящее время доступны различные анкеты, позволяющие выяснить, как оценивает свое состояние здоровья сам пациент. Заполнение подобных анкет пациентами должно проводиться регулярно, так как помогает оценить эффективность лечения и своевременно дополнить его необходимыми мерами поддерживающей терапии.

Наблюдение

- Наблюдение за больными после лечения по поводу местно-распространенной болезни аналогично таковому при первичном раке молочной железы.
- Больные должны наблюдаться с частотой, дающей возможность проведения максимально возможного паллиативного лечения, обеспечивающего контроль симптомов и наилучшее качество жизни. При гормонотерапии периодичность обследования составляет каждые 2-3 мес., при химиотерапии — каждые 1-2 курса.
- Больные должны быть информированы о планах лечебно-диагностических мероприятий, целях различных видов помощи, возможных побочных эффектах и влиянии на функциональную, эмоциональную и социальную сферы.

ЛИТЕРАТУРА

1. ESO-MBC Task Force. Metastatic breast cancer. Recommendations proposal from the European School of Oncology (ESO)-MBC Task Force. *Breast* 2007; 16: 9–10.
2. Kataja V, Castiglione M. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008; 19 (Suppl 2): ii11–ii13.
3. Network NCC. 2008. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer, Version 2. In Edition 2008.
4. Colozza M, de Azambuja E, Personeni N et al. Achievements in systemic therapies in the pre-genomic era in metastatic breast cancer. *Oncologist* 2007; 12: 253–270.
5. Cardoso F, Bedard PL et al. on behalf of the ESO-MBC Task Force. International guidelines for management of metastatic breast cancer: combination vs sequential single-agent chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 1174–1181.
6. Chan S, Friedrichs K, Noel D et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2341–2354.
7. OShaughnessy J, Miles D, Vukelja S et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2812–2823.
8. Albain KS, Nag SM, Calderillo-Ruiz G et al. Gemcitabine plus paclitaxel versus paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment: final results of a global phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3950–3957.
9. Burstein HJ, Kuter I, Campos SM et al. Clinical activity of trastuzumab and vinorelbine in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2722–2730.
10. Miller K, Wang M, Gralow J et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 2666–2676.
11. Gennari A, Amadori D, De Lena M et al. Lack of benefit of maintenance paclitaxel in first-line chemotherapy in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3912–3918.
12. Gherzi D, Wilcken N, Simes J et al. Taxane containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; issue 3: CD003366.
13. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45: 228–247.
14. Slamon DJ, Leyland-Jones B et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783–792.
15. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4265–4274.
16. Geyer CE, Forster J, Lindquist D et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2- positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2733–2743.

17. Mackey JR, Kaufman B, Clemens M et al. Trastuzumab prolongs progressionfree survival in hormone-dependent and HER2- positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 100 (Suppl 1): S5.
18. Johnston S, Pippen J Jr, Pivot X et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor–positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5538–5546.
19. Gibson L, Dawson C, Lawrence D, Bliss J. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; issue 1: CD003370.
20. Costelloe CM, Rohren EM, Madewell JE et al. Imaging bone metastases in breast cancer: techniques and recommendations for diagnosis. *Lancet Oncol* 2009; 10: 606–614.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: август 2003 г.

Обновленная версия: февраль 2010 г.

Перевод с английского: г.м.н. М. Б. Стенина

Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению у больных раком молочной железы с наличием BRCA-мутации

J. Balmaña¹, O. Diez^{2,3}, I. Rubio⁴ & M. Castiglione⁵

¹Department of Medical Oncology;

²Oncogenetics Laboratory, University Hospital Vall d'Hebron;

³Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO);

⁴Breast Cancer Surgical Unit, Breast Cancer Center, University Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain; ⁵RGT, University of Geneva, Geneva, Switzerland

Заболеваемость

- Частота наследственной предрасположенности к раку молочной железы составляет около 25% всех случаев рака молочной железы. Приблизительно 5-10% случаев рака молочной железы и яичников вызваны мутациями генов BRCA1, BRCA2, CHEK2, TP53 и PTEN. Гены BRCA1 и BRCA2 высоко чувствительны при раке молочной железы, в то время как мутации в CHEK2, ATM, BRIP1 и PALB2 характерны для промежуточного риска возникновения рака молочной железы. Объединенные исследования идентифицировали другие общие варианты, связанные с низким риском возникновения рака молочной железы. Тем не менее, более 70% генетической предрасположенности к раку молочной железы остаются необъяснимыми.
- Распространенность носителей мутации гена BRCA, в общем, по популяции составляет от 1/800 до 1/1000. Это обуславливает повышение риска развития рака молочной железы на 15%-20%. Распространенность мутаций генов BRCA1 или BRCA2 значительно различается у этнических групп в географических регионах. Специфические мутации и рецидивы мутаций в зависимости от популяции были описаны в Исландии, Нидерландах, Швеции, Норвегии, Германии, Франции, Испании, Канаде, странах Центральной и Восточной Европы и среди потомков евреев, выходцев из Германии.
- Частота мутаций BRCA1 и BRCA2 у больных раком молочной железы и яичников, изначально не дифференцированных по признаку наследственности либо возраста, в общей массе мала: <1-7% приходится на BRCA1 и 1-3% — BRCA2. Большая распространенность связана со случаями рака молочной железы или яичников в семейном анамнезе, молодым возрастом на момент начала заболевания, раком груди у мужчин либо множественностью опухолей (двусторонний рак молочной железы или рак молочной железы и яичников у одного и того же пациента). По данным, основанным на объединенных случаях, не дифференцированных по признаку наследственности, предполагается, что средний кумулятивный риск носителей BRCA1 мутации в возрасте 70 лет составил 65% (доверительный интервал (CI) 44% — 78%) для рака молочной железы и 39% (CI 18%-54%) для рака яичников. Доложенные оценки для BRCA2 составили 45% (31%-56%) и 11% (2.4%-19%).
- Повышенный риск развития рака груди у мужчин отмечен при мутациях обоих генов, главным образом BRCA 2 (6%). Повышение риска рака предстательной железы, особенно у мужчин моложе 65 лет. Другими типами рака с повышенным риском являются рак поджелудочной железы (до 2%), рак желудка и рак головы и шеи.

Направление на тестирование BRCA

- В разных странах критерии генетического тестирования могут варьировать в зависимости от распространенности мутаций. Широко применяемые критерии для направления на генетическое исследование включают в себя: а) три или более случая рака молочной железы и/или яичников, среди близких родственников, при этом по крайней мере один в возрасте менее 50 лет; б) два случая рака молочной железы в возрасте моложе 40 лет; в) рак груди у мужчины и рак молочной железы у женщины, изначально диагностированный в молодом возрасте; г) среди потомков евреев, выходцев из Германии, рак молочной железы в возрасте < 60 лет, возникновение билатерального рака молочной железы в молодом возрасте, рак груди и яичников у одного пациента [IV, С].
- В некоторых странах критерии исследования основываются на 10% – 20% вероятности обнаружения мутаций, основанной на прогнозирующих моделях, таких как BRCAPro, BOADICEA или Manchester Score, в то время, как менее определенные критерии включают потенциальную выгоду в терапевтическом или оперативном лечении пациента или его/ее родственниками.
- Морфологические особенности рака молочной железы, такие как медулярная карцинома и тройной негативный фенотип (рецепторы эстрогенов и отсутствие гиперэкспрессии HER-2/neu). Во всех случаях, генетическое исследование должно быть выполнено у взрослых, как правило, > 25 лет, после получения генетической консультации и информированного согласия. Пациентов с выявленными генетическими мутациями следует поддерживать в вопросах получения генетической консультации для близких членов семьи.
- Большинство клинически опасных мутаций — это мутации, связанные с усечением белка, малое количество это бессмысленные мутации. Некоторые мутации определяются технически, но прямое ДНК секвенирование «золотой» стандарт. Геномный ДНК, извлеченный из крови используется как трафарет, кодирующий экзоны с фланкирующим интронным секвенированием. В дополнении у 2-12% семей с высоким риском могут наблюдаться большие геномные изменения, рекомендуются специальные методы для обнаружения дупликаций или делеций одного или более экзонов такие как мультиплексная ПЦР [III, В].

Снижение рисков: нехирургические превентивные меры

Наблюдение

- Наблюдение с точки зрения возникновения рака груди у носителей BRCA включает ежемесячные самопроверки, клиническое обследование груди раз или два в год, а также раз в год маммографию и магнитно-резонансную томографию (МРТ) молочной железы, начиная с 25-30 лет [IIa, В]. Пока еще нет доступных данных, чтобы определить, что более эффективно в молодом возрасте — поочередно маммография и МРТ каждые 6 месяцев либо оба обследования раз в год, учитывая высокую степень появления рака в промежутках между обследованиями.

Профилактическая химиотерапия

- Адьювантный тамоксифен сокращает риск контралатерального рака груди у носителей мутаций гена BRCA [III, В], тогда как преимущества тамоксифена для предотвращения первичного рака молочной железы не были доказаны [Ib, А].

Снижение рисков: профилактические хирургические методы

- Профилактическая двусторонняя мастэктомия — наиболее эффективная из известных на сегодня стратегий по сокращению риска развития рака груди у

носителей мутации гена [III, В], хотя не отмечены преимущества в выживании, и многие женщины не считают эту стратегию приемлемой по косметическим соображениям. Контралатеральная профилактическая мастэктомия — вариант к рассмотрению для носителей мутации BRCA с раком груди в раннем возрасте и односторонней мастэктомией [IV, С].

- Типы профилактической мастэктомии могут быть от тотальной мастэктомии до кожносохраняющей и сосковосохраняющей мастэктомии. Различные варианты реконструкции молочной железы должны быть обсуждены с пациентом и включая преимущество и риски для каждого.
- На сегодняшний день недостаточно доказательств для рутинного выполнения биопсии сторожевого лимфатического узла у пациентов, подвергшихся профилактической мастэктомии.

Профилактическая двусторонняя сальпингоовариэктомия

- Операция связана со снижением риска рака молочной железы у носителей мутации гена BRCA в пременопаузе, риска снижения рецидива ипсилатерального рака молочной железы после органосохранной операции и лучевой терапии, риска снижения рака яичников и гинекологических опухолей, а также имеются доказательства снижения общей смертности.[III, В]. Двусторонняя сальпингоовариэктомия рекомендована после 35 лет и в тех случаях, когда беременность больше не планируется [IV, С].
- Кратковременная гормонозаместительная терапия после двусторонней сальпингоовариэктомии, по-видимому, не снижает общих преимуществ данной стратегии для уменьшения риска заболевания раком молочной железы [III, В].

Модификаторы риска

- Риск BRCA-ассоциированного рака молочной железы может быть изменен внешними факторами. Гормональные и репродуктивные факторы, такие как беременность (количество беременностей и возраст в первую беременность), грудное вскармливание и оральные противозачаточные средства связаны с риском модификации у носителей мутации BRCA. Количество родов в анамнезе, кажется, снижает риск развития рака молочной железы у женщин с мутациями BRCA в общей популяции. [III, В].

Лечение рака молочной железы

- Органосохранная операция и лучевая терапия у носителей BRCA мутаций, которые подверглись профилактической овариэктомии, ассоциирована с подобной формой развития рецидивного рака молочной железы по сравнению с контролем в течение 10 лет. Риск развития контралатерального рака молочной железы у носителей BRCA выше по сравнению со спорадическим контролем, независимо от гормонального вмешательства.
- Решение о хирургическом лечении рака молочной железы у носителей мутации BRCA должно основываться на тех же параметрах, как и при спорадических случаях диагностики рака, при этом принимая во внимание более высокую степень риска двустороннего рака молочной железы, и ипсилатерального рецидива если за органосохранным оперативным лечением следует лучевая терапия без выполнения овариэктомии [III, В].

Системное лечение

- Согласно последним данным, общий прогноз рака молочной железы у носителей BRCA мутаций такой же, как и при спорадическом раке молочной железы, а отсутствие мутации BRCA1/2, считается прогнозирующим фактором химиочувствительности опухоли [III, В].

- Продолжается II фаза рандомизированного клинического исследования по изучению чувствительности к платино-содержащей химиотерапии при BRCA ассоциированных метастатических опухолях по сравнению с таксан-содержащими режимами.
- Ингибиторы PARP используются как единственные терапевтические агенты для пациентов с BRCA ассоциированным раком молочной железы и яичников. Эти препараты ингибируют путь репарации одностороннего разрыва ДНК и приводят к апоптозу в BRCA дефицитных опухолевых клетках, которые уже имеют дефицит в гомологичной рекомбинантной репарации. Некоторые клинические исследования II фазы изучают недостаток специфической репарации ДНК в BRCA ассоциированных опухолях с использованием ингибиторов PARP при метастатическом процессе.
- Два клинических исследования II фазы с применением орального ингибитора PARP — олапариба при местно распространенном раке молочной железы и раке яичников с BRCA мутацией недавно показали поддерживающий клинический эффект при применении 400мг препарата непрерывно (процент ответивших: 41% и 33%, и безрецидивная выживаемость составила 5.7 и 5.8 месяцев, соответственно).
- До сих пор не имеется окончательных выводов о лучших режимах химиотерапии для пациентов с BRCA ассоциированным раком молочной железы [III, V]. В настоящее время при выборе адъювантного лечения для больных раком молочной железы с наличием BRCA мутации должны использоваться стандартные прогностические факторы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fackenthal JD, Olopade OI. Breast cancer risk associated with BRCA1 and BRCA2 in diverse populations. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 937–948.
2. Ford D, Easton DF, Stratton M et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 676–689.
3. Pharoah PD, Antoniou A, Easton D, Ponder B. Polygenes, risk prediction, and targeted prevention of breast cancer. *N Engl J Med* 2008; 358: 2796–2803.
4. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 1117–1130.
5. Walsh T, Casadei S, Coats KH et al. Spectrum of mutations in BRCA1, BRCA2, CHEK2, and TP53 in families at high risk of breast cancer. *JAMA* 2006; 295: 1379–1388.
6. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C et al. Efficacy of MRI and mammography for breast cancer screening in women with familial or genetic predisposition. *N Engl J Med* 2004; 351: 427–437.
7. Gronwald J, Tung N, Foulkes WD et al. Tamoxifen and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers: an update. *Int J Cancer* 2006; 118: 2281–2284.
8. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2001; 345: 159–164.
9. Gerber B, Krause A, Dieterich M et al. The oncologic safety of skin sparing mastectomy with conservation of the nipple-areola complex and autologous reconstruction: an extended follow-up study. *Ann Surg* 2009; 249: 461–468.
10. Boughey JC, Khakpour N, Meric-Bernstam F et al. Selective use of sentinel lymph node surgery during prophylactic mastectomy. *Cancer* 2006; 107: 1440–1447.
11. Pierce LJ, Levin AM, Rebbeck TR et al. Ten-year multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stage I/II breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2437–2443.
12. Andrieu N, Goldgar D, Easton D et al. Pregnancies, breast-feeding, and breast cancer risk in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study (IBCCS). *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 535–544.
13. Domcheck SM, Friebel TM, Neuhausen SL et al. Mortality after bilateral salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2006; 7: 223–229.
14. Kauff N, Domcheck SM, Friebel TM et al. Risk reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynaecologic cancer: a multicenter, prospective study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1331–1337.
15. Domcheck SM, Weber BL. Clinical management of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Oncogene* 2006; 25: 5825–5831.

16. Robson M, Offit K. Management of an inherited predisposition to breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 154–162.
17. Rottenberg S, Jaspers JE, Kersbergen A et al. High sensitivity of BRCA1-deficient mammary tumors to the PARP inhibitor AZD2281 alone and in combination with platinum drugs. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 17079–17084.
18. Drew Y, Calvert H. The potential of PARP inhibitors in genetic breast and ovarian cancers. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1138: 136–145.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: июнь 2007 г.

Обновленная версия: ноябрь 2009 г.

Перевод с английского: М. А. Скрыпникова

Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при раке яичников

N. Colombo¹, M. Peiretti¹, G. Parma¹, M. Lapresa¹, R. Mancari¹,
S. Carinelli², C. Sessa^{3,4} & M. Castiglione⁵

¹Division of Gynecologic Oncology;

²Division of Pathology, European Institute of Oncology, Milan, Italy;

³Oncology Institute of Southern Switzerland, Bellinzona, Switzerland;

⁴Montabone Unit for New Drug Development, Fondazione IRCCS,
Istituto dei Tumori di Milano, Milan, Italy;

⁵RGT, University of Geneva, Geneva, Switzerland

Заболеваемость

- Рак яичников является 9-ой наиболее часто встречаемой онкологической патологией у женщин (за исключением рака кожи) и занимает 5-е место как причина женской смертности. Риск приобретения инвазивного рака яичников за время жизни у женщин составляет приблизительно 1 случай из 71. Риск смерти за время жизни от инвазивного рака яичников — 1 на 95 случаев.
- Ежегодно, в США регистрируется около 21550 новых случаев заболевания раком яичников и 14600 летальных исходов. Однако в различных регионах мира определяются разные значения показателей заболеваемости раком яичников; на территории Европейского союза в 2004 году было зарегистрировано 42700 новых случаев заболеваемости, а показатель смертности составил 12 случаев на 100 тыс. женщин в год. Большая часть зарегистрированных летальных исходов от рака яичников характеризовалась наличием серозного гистологического типа опухоли, и у половины заболевших женщин рак яичников был диагностирован в возрасте 60 лет и старше. Таким образом, рак яичников — это социальная проблема, имеющая важное значение в западных странах, хотя ежегодно в развивающихся странах регистрируется более 50% новых случаев болезни.

Факторы риска

- Прослеживается связь рака яичников с несколькими факторами риска, такими как ожирение, использование пудры из талька и некоторыми препаратами для лечения бесплодия.
- Не выявлено явной корреляции между развитием рака яичников и бедным репродуктивным анамнезом, продолжительностью репродуктивного периода. Считается, что раннее наступление менархе и позднее наступление менопаузы увеличивает риск возникновения рака яичников.
- К другим факторам риска, имеющим важное значение для рака яичников, относят генетическую предрасположенность у женщин, носительниц мутаций генов BRCA1 или BRCA2. Риск развития у женщин за время жизни рака молочной железы при наличии мутации BRCA1 и BRCA2 составляет от 60% до 85%, для рака яичников от 26% до 54% при мутации BRCA1, и 10% — 23% — при мутации BRCA2.
- К факторам, связанным с низким риском развития рака яичников, относятся использование оральных контрацептивов, кормление грудью, двусторонняя перевязка труб или гистерэктомия, профилактическая овариоэктомия.

Морфологическая характеристика

- Исходя из современных представлений, под раком яичников подразумевают группу заболеваний различных по своему происхождению, биологическим и

клиническим свойствам, в связи с чем в настоящее время признано, что предложить универсальную, многофакторную систему стадирования для всех видов аденокарцином яичников является сложной задачей.

- В 90% случаев первичное озлокачествление опухолей яичников имеет эпителиальное происхождение (аденокарцинома). Полагают, что в большинстве случаев злокачественный рост возникает из поверхностного эпителия яичников или производных Мюллера протока, включая дистальные отделы фаллопиевых труб; перитонеальные опухоли овариального типа стадируются как первичный рак яичников.
- По классификации опухолей яичников Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) различают 6 главных гистологических типов: серозный, муцинозный, эндометриоидный, светлоклеточный, переходноклеточный и плоскоклеточный. Опухоли каждого типа в дальнейшем подразделяются на три соответствующие категории по прогностическому признаку: доброкачественные, злокачественные и промежуточные (позже были названы как пограничные опухоли или опухоли с низким злокачественным потенциалом) и атипичные пролиферативные опухоли. Исходя из архитектоники клеток, аденокарциномы подразделяют на 3 степени по процентному соотношению менее 5%, 5%-50% и более 50% солидного роста в железистом и сосочковом компоненте (классификация FIGO — Международная Организация Гинекологов и Акушеров).
- Муцинозные опухоли состоят из двух подгрупп, так называемого эндоцервикальноподобного муцинозного типа опухоли (серозно-муцинозные или Мюллеровы), обычно относящегося к пограничным видам опухоли и подобного пограничной серозной опухоли, и интестинального типа, встречающегося в последнее время все чаще. При проведении гистологического исследования этого подтипа опухоли важным является отличие ткани метастатической аденокарциномы от тканей верхних отделов желудочно-кишечного тракта (включая желчные пути), поджелудочной железы и шейки матки, а также от первичной муцинозной опухоли яичников. Считается, что пограничные опухоли являются предшественниками серозной карциномы с последующим переходом к низкодифференцированной аденокарциноме. С меньшей частотой пограничные опухоли могут перейти в муцинозную и реже в эндометриоидную карциному.
- Высокодифференцированные и низкодифференцированные серозные аденокарциномы считаются различными по своему происхождению видами опухоли. В западных странах приблизительно 80-85% аденокарцином яичников являются серозными. Более чем у 95% пациентов с III-IV стадиями по классификации FIGO выявляется серозная аденокарцинома, в то время как серозная аденокарцинома I стадии диагностируется редко. В основном при серозной аденокарциноме выявляется папиллярная, микропапиллярная архитектура и солидный рост опухоли с типичными щелевидными пространствами; однако железистый, решетчатовидный и трабекулярный типы опухоли, являющиеся более распространенными при других видах аденокарцином, также могут встречаться. При проведенных недавно патологоанатомических и молекулярных исследованиях выявлено, что секреторные эпителиальные клетки Фаллопиевых труб могут быть источником высокодифференцированной аденокарциномы при наследственной форме рака яичников. В редких случаях низкодифференцированная серозная карцинома яичников характеризуется низкой степенью клеточной атипии и низкой митотической активностью, которая характерна для пограничной опухоли.
- Эндометриоидная аденокарцинома считается вторым по распространенности субтипом карциномы яичников (около 10% от всех аденокарцином яичников).

Светлоклеточная аденокарцинома составляет 5% от всех типов аденокарцином и в основном распространена среди женщин Японии. Большинство эндометриоидных и светлоклеточных аденокарцином выявляются на I или II стадиях (FIGO), а эндометриоидная карцинома является самой распространенной опухолью, выявляемой на первой стадии.

- Характеристики переходноклеточного рака являются общераспространенными, однако, большинство опухолей этого типа относятся к серозным высококодифференцированным опухолям с гистологическими характеристиками и иммунофенотипом (экспрессия WT1 и p53), характерными для серозной аденокарциномы. Аденокарциномы с переходноклеточными свойствами встречаются достаточно часто, тем не менее, большинство из них можно отнести к высококодифференцированным серозным опухолям с соответствующими свойствами и иммунофенотипом (экспрессия WT1 и p53).
- Группа опухолей, называемая Мюллерова муцинозная или эндоцервикально-подобная муцинозная или смешанная эпителиальная опухоль с муцинозным компонентом, проявляет незначительные сходства с серозными пограничными опухолями. Опухоль состоит из нескольких видов клеток: эндоцервикальных клеток с апикальными муцинозными (не бокаловидными клетками), реснитчатыми клетками и, так называемыми, недифференцированными клетками. Для этого типа опухоли характерна связь с наличием эндометриоза. Большинство недифференцированных карцином, происходящих из поверхностного эпителия яичников, имеют характеристики высококодифференцированной аденокарциномы.

Молекулярно-генетическая характеристика

- Основанная на данных патологической анатомии и генетики, классификация, предложенная Курманом, разделяет опухолевые клетки на 2 группы: тип I и тип II.
- Субстрат для возникновения опухоли первого типа хорошо изучен, и чаще всего данный тип опухоли возникает из пограничной опухоли. Часть клеток первого типа имеют изменчивые свойства, характерные для муцинозной, эндометриоидной и светлоклеточной аденокарциномы, тогда как остальные являются медленно растущими новообразованиями (низкодифференцированные серозные аденокарциномы). Опухоли первого типа характеризуются различными видами мутаций (включая KRAS, BRAF, PTEN и β -катенин) и являются сравнительно генетически стабильными. Низкодифференцированные серозные аденокарциномы и ранее им предшествующие изменения (серозные пограничные опухоли) характеризуются взаимно исключающей последовательностью мутаций в KRAS, BRAF и ERBB2 онкогенах. Считается, что мутации в KRAS и BRAF онкогенах встречаются на ранних этапах развития низкодифференцированной серозной пограничной опухоли, и при дальнейшем изучении эти же мутации онкогенов KRAS и BRAF, определяемые в серозной пограничной опухоли, были выявлены в эпителиальной цистаденоме, прилегающей к серозному пограничному компоненту. Мутации KRAS и BRAF выявляются приблизительно в 10% эндометриоидных аденокарцином, мутация PTEN встречается в 20%. Схожие молекулярно генетические изменения при исследовании одного образца, включая утрату гетерозиготности в 10q23 хромосоме и PTEN мутации, наблюдались при эндометриозе, атипичном эндометриозе и эндометриоидной аденокарциноме яичников.
- Опухоли второго типа являются высококодифференцированными биологически агрессивными опухолями, и ткани послужившие субстратом для возникновения данного типа опухоли не определены. Полагают, что эти опухоли возникают de novo из целомического эпителия, прототипом является серозная адено-

карцинома. Данная группа опухолей включает: высокодифференцированную переходноклеточную аденокарциному, злокачественные смешанные мезодермальные опухоли (МММТ) и недифференцированные аденокарциномы. Опухоли второго типа демонстрируют выраженную генетическую нестабильность и мутацию в гене TP53, при этом мутации, характерные для первого типа опухолей не были выявлены.

- Наследственные опухоли, связанные с мутациями BRCA1 и BRCA2 относятся ко второму типу опухолей.

Диагноз

- Наиболее часто встречаемыми симптомами рака яичников являются: дискомфорт в брюшной полости, невыраженные боли в животе, чувство переполнения, изменения в работе кишечника, ранняя насыщаемость, диспепсия и вздутие.
- Заподозрить рак яичников возможно при обнаружении пальпируемого образования в малом тазу. Иногда рак яичников может манифестировать клиникой кишечной непроходимости вследствие наличия опухолевых масс интрабрюшинно или дыхательной недостаточностью вследствие накопления плеврального выпота.
- На ранних стадиях болезни, пациентки, находящиеся в пременопаузальном периоде, отмечают нерегулярные менструации. При сдавлении опухолевыми массами мочевого пузыря или прямой кишки, могут появиться жалобы на частое мочеиспускание и/или запоры. В редких случаях, пациентки могут ощущать вздутие в нижних отделах живота, давление или боли во время полового акта. Вторичные боли, связанные с перфорацией или перекрутом опухоли, являются нехарактерными.
- На поздних стадиях болезни, чаще всего появляются симптомы, связанные с накоплением асцита и увеличением живота в объеме вследствие наличия объемного образования в брюшной полости. Эти симптомы проявляются увеличением размеров живота, вздутием, запорами, тошнотой, анорексией или ранней насыщаемостью. При IV стадии болезни часто встречается дыхательная недостаточность вследствие наличия плеврального выпота. При метастазировании в лимфатические узлы, могут пальпироваться увеличенные паховые, надключичные и подмышечные лимфатические узлы.
- Определение СА125 в сыворотке крови широко используется в качестве маркера при подозрении на эпителиальный рак яичников и для первичной прогностической оценки степени распространения опухоли. Не стоит забывать, что ложноположительные результаты могут быть получены при нескольких состояниях, в частности при возникновении воспалительных изменений в брюшной полости, таких как эндометриоз, аденомиоз, воспалительные заболевания в малом тазу, менструация, фиброма матки или доброкачественные кисты. При проведении ретроспективного анализа образцов сыворотки 5500 женщин, которые были внесены в регистр Швеции, выявлено повышение уровня СА125 у 175 женщин. В конечном счете, рак яичников был диагностирован у 6 из этих женщин, а также у 3 женщин был выявлен рак яичников с нормальным уровнем СА125. Специфичность данного теста составляет 98,5% для женщин старше 50 лет, но снижается до 94,5% для женщин моложе 50 лет (таким образом, имеет низкое прогностическое значение). При сравнении значений маркера СА125 у двух групп: женщин, с повышенным уровнем маркера СА125 и невыявленным раком яичников, и женщин, у которых данное заболевание было диагностировано, в последней группе существовала большая вероятность роста значения СА125 с течением времени.
- Трансвагинальная ультразвуковая сонография часто включается в список исследований для оценки опухолевых масс в малом тазу. Явными признаками

распространенного рака яичников является наличие опухолевых образований в области яичников, с солидным и кистозным компонентами, иногда встречаются внутренние перегородки и/или септы, асцит или признаки метастазирования по брюшине.

- Скрининг, включающий определение СА125 и ультразвуковую сонографию является эффективным методом для выявления рака яичников на ранних стадиях. Было проведено крупное рандомизированное исследование, в котором 202638 женщин в постменопаузе (в возрасте 50 — 74 лет) были распределены в 2 скрининговые группы, проходящие ежегодные обследования: в первой группе определялся уровень СА125 и выполнялась трансвагинальная УЗ-сонография, во второй группе — только трансвагинальная УЗ-сонография. В исследовании было показано, что скрининговое обследование, включающее определение СА125 и трансвагинальную УЗ-сонографию является более специфичным методом, чем проведение только УЗИ, для выявления первичного рака яичников. Несмотря на многообещающие результаты, мультимодальный скрининг все еще не может называться золотым стандартом для раннего выявления рака яичников. Необходимы дальнейшие рандомизированные клинические исследования, доказывающие влияние мультимодального скрининга на продолжительность жизни пациентов больных раком яичников.
- Дополнительные методы визуализации, такие как магнитно-резонансная томография (МРТ) или позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), могут дать дополнительную информацию, но не являются необходимыми исследованиями при проведении предоперационной оценки в рутинной практике. Целью визуализации при подозрении на рак яичников является отличие доброкачественного поражения придатков от тех изменений, которые в дальнейшем потребуют патологоанатомического исследования для выявления злокачественного роста. При сомнительных результатах по данным УЗИ, использование МРТ усиливает специфичность метода визуализации, тем самым снижая частоту вмешательств на доброкачественных новообразованиях. КТ используется для диагностики и планирования лечения при распространенном раке яичников. Использование ПЭТ/КТ не рекомендуется для диагностики первичного рака яичников у женщин в постменопаузе в связи с большим числом ложноположительных результатов

Стадирование и факторы риска

- Хирургическое стадирование требует выполнения срединной лапаротомии с тщательным осмотром брюшной полости в соответствии с рекомендациями FIGO (Табл.1). При подозрении на рак яичников необходимо выполнить биопсию брюшины диафрагмальной поверхности, латеральных каналов, малого таза, полную или избирательную лимфаденэктомию тазовых и парааортальных лимфатических узлов, удаление большого сальника. Должны быть произведены смывы с 4-х областей брюшной полости (диафрагмы, правого и левого латеральных каналов и малого таза), а также выполнены тотальная гистерэктомия и двустороннее удаление придатков. При муцинозном типе опухоли должна быть выполнена аппендэктомия.
- У 22% больных ранним раком яичников проведение хирургического стадирования приводит к выявлению распространенных форм заболевания. Young с соавторами представил систематическое последовательное повторное стадирование 100 пациенток оперированных в разных клиниках с изначально установленной I или II стадией болезни. У 31 (31%) из 100 больных стадия болезни оказалась выше раннее установленной — III стадия болезни была выявлена у 23 (77%) из 31 пациенток. Ранее невыявленные очаги чаще всего определялись по брюшине малого таза, в асцитической жидкости, в других тканях малого таза, парааортальных лимфатических узлах и диафрагме.

- Необходимость выполнения тазовой и парааортальной лимфодиссекции связана с высокой частотой вовлечения данных зон в патологический процесс у пациенток с предполагаемыми I и II стадиями болезни. Cass с соавторами показали, что у 96 пациенток с объемным образованием, ограниченным одним яичником, при микроскопическом исследовании в 15% случаев выявляется поражение лимфатических узлов. Среди этих пациенток, в 50% случаев отмечалось поражение тазовых лимфатических узлов, 36% — парааортальных, и 14% — поражение лимфоузлов в обеих зонах. У всех этих пациенток была верифицирована III стадия болезни. При распространенном раке яичников преимущество выполнения забрюшинной лимфаденэктомии остается спорным. Benedetti с соавторами показал влияние системной аортальной и тазовой лимфаденэктомии на безрецидивную и общую выживаемость по сравнению с резекцией пораженных лимфатических узлов у пациентов с IIIB-C и IV стадиями эпителиального рака яичников. Авторы продемонстрировали, что системная лимфаденэктомия увеличивает безрецидивную выживаемость, не влияя при этом на общую выживаемость [1].
- Хирургическое вмешательство, по возможности, должно производиться онкогинекологом, который имеет достаточный опыт лечения рака яичников. Большинство общих хирургов мало знакомы с анатомией забрюшинного пространства, в частности с расположением кровеносных сосудов. Факты показывают, что вероятнее всего хирургическое стадирование будет выполнено общим хирургом неадекватно в 65% случаев по сравнению со стадированием, проведенным общим гинекологом (48%).
- Первичная циторедуктивная операция является стандартным методом на первом этапе лечения больных распространенным раком яичников. Считается, что удаление максимально возможного объема опухоли влияет на увеличение продолжительности жизни. В действительности, уменьшение объема опухоли до проведения химиотерапии может синхронизировать клеточное деление, усилить эффект лекарственного лечения метастазов, уменьшить необходимое число курсов химиотерапии для уменьшения остаточной опухоли и снизить частоту развития лекарственной резистентности. Bristow с коллегами проанализировали 81 исследование, включающие 6885 пациенток, и показали, что увеличение числа пациенток, которым была выполнена максимальная циторедукция, на каждые 10% коррелировало с увеличением медианы продолжительности жизни на 5,5%.
- Прогноз пациенток с субоптимальной циторедуктивной операцией остается неблагоприятным. В случаях, когда невозможно выполнить оптимальную циторедуктивную операцию, может быть выполнено промежуточное хирургическое вмешательство; факт уменьшения распространенности заболевания и удовлетворительные показатели общей выживаемости были продемонстрированы в некоторых ретроспективных исследованиях. В 1995 году, в проспективном рандомизированном исследовании, проведенном Гинекологической Онкологической Кооперированной группой (GCG) Европейской Организации по Исследованиям и Лечению Рака (EORTC), было показано, что промежуточное хирургическое лечение значительно увеличивает показатели безрецидивной и общей выживаемости.
- Приблизительно в 15% случаев эпителиальный рак яичников диагностируется на IV стадии болезни. В целом, медиана продолжительности жизни пациентов с IV стадией болезни составляет 15-23 месяца, а предполагаемая 5-летняя выживаемость — 20%. В ретроспективном анализе 360 больных с IV стадией болезни, получивших хирургическое лечение с последующей химиотерапией (6 курсов внутривенного введения паклитаксела и препаратов платины) было показано, что пациенты с микроскопическими признаками резидуальной опу-

холи после оперативного лечения имели наилучшие результаты лечения, тогда как у пациентов с резидуальной опухолью 0,1 — 1,0 и 1,1 — 5,0 см наблюдались схожие показатели общей и безрецидивной выживаемости. Таким образом, радикальная циторедуктивная операция может быть обоснована в случае достижения микроскопической резидуальной опухоли.

Таблица №1. Стадирование рака яичников

I	Опухоль ограничена яичниками
IA	Опухоль ограничена одним яичником, асцита нет. Нет опухолевых проявлений на внешней поверхности яичника, капсула интактна
IB	Опухоль ограничена двумя яичниками, нет асцита. Нет опухоли на внешней поверхности, капсулы интактны
IC	Опухоль, такая же, как при стадиях IA и IB, но с наличием опухоли на поверхности одного или обоих яичников, или нарушением капсулы, или имеется асцит, и/или обнаруживаются опухолевые клетки в перитонеальном смыве
II	Опухоль вовлекает один или оба яичника и распространяется в полость малого таза
IIA	Опухоль характеризуется распространением и/или метастазами в матку и/или маточные трубы
IIB	Распространение на другие ткани малого таза
IIC	Опухоль такая же, как в стадиях IIA и IIB, но имеется опухоль на поверхности одного или обоих яичников, или отмечается разрыв капсулы, или асцит, и/или обнаруживаются опухолевые клетки в перитонеальном смыве
III	Опухоль вовлекает один или оба яичника с перитонеальными имплантами и/или метастазами в забрюшинные и паховые лимфатические узлы. Метастазы по поверхности печени. Распространение ограничено областью малого таза, но с верифицированными метастазами в большой сальник
IIIA	Опухоль ограничена областью малого таза, нет метастазов в лимфатические узлы, но имеются гистологически доказанные микроскопические метастазы по брюшине и брюшной полости
IIIB	Опухоль одного или обоих яичников с гистологически доказанными метастазами по брюшине, диаметр которых не превышает 2 см; в лимфатических узлах метастазов нет
IIIC	Метастазы в брюшную полость диаметром более 2 см и/или метастазы в забрюшинные либо паховые лимфатические узлы
IV	Опухоль одного или обоих яичников с отдаленными метастазами. Плеврит с цитологически обнаруживаемыми опухолевыми клетками, паренхиматозные метастазы в печени.

Лечение

- Объем хирургического вмешательства и послеоперационной химиотерапии определяется стадией заболевания и другими клинико-морфологическими прогностическими факторами.

Ранние стадии (I и IIa стадии по FIGO)

- Если опухолевый процесс у пациентов ограничен только малым тазом и нет дополнительных проявлений метастатического процесса в брюшной полости хирургическое стадирование становится важным этапом для прогнози-

рования результатов лечения и является независимым прогностическим фактором, оказывающим влияние на продолжительность жизни.

- Оперативное вмешательство должно включать тотальную абдоминальную гистерэктомию и двустороннюю сальпингоофорэктомию с удалением большого сальника, выполнение смывов с брюшной полости, биопсию брюшины, ревизию брюшной полости и забрюшинного пространства для оценки состояния тазовых и парааортальных лимфатических узлов. Пациентам, желающим сохранить детородную функцию, возможно выполнение односторонней сальпингоофорэктомии с адекватным стадированием на основании консилиума.
- С появлением минимально инвазивной хирургической техники, стало возможным выполнять лапароскопически или с помощью роботизированной техники адекватный объем хирургических вмешательств для комплексного стадирования, включая лапароскопическую забрюшинную лимфаденэктомию и оменэктомию. В дальнейшем необходимо проведение крупных исследований с оценкой безрецидивного интервала и продолжительности жизни для сравнения лапароскопического и лапаротомического методов хирургического стадирования.
- Типичные клинические и патологоанатомические прогностические факторы, такие как степень дифференцировки опухоли, стадия FIGO, гистологический тип, асцит, разрыв опухоли до проведения хирургического лечения, экстракапсулярный рост и возраст пациентки, были определены с помощью многофакторного анализа как независимые прогностические факторы при эпителиальном раке яичников. Verote с соавторами показали на большом количестве пациенток с ранней стадией болезни, что степень дифференцировки опухоли является наиболее важным фактором, оказывающим влияние на безрецидивную выживаемость. Затем следуют разрыв опухоли до хирургического лечения, разрыв опухоли во время проведения операции и возраст пациентки. На основании этих прогностических факторов и после проведения оптимального хирургического стадирования, пациентка может быть отнесена к низкому, среднему или высокому риску развития рецидива заболевания. К опухолям с низким риском относятся IA-IB стадия с низкой степенью дифференцировки (G1); промежуточному риску — IA-IB и G2; к высокому риску — IC с любой степенью дифференцировки, IB или IC и G2-G3, светлоклеточный рак.

Химиотерапия

- Адювантная химиотерапия при ранних стадиях рака яичников остается спорным вопросом. В последнем мета-анализе 5 крупных проспективных клинических исследований (в 4 из 10 исследований пациенты получали химиотерапию на основе производных платины) было показано, что проведение химиотерапии считается более эффективным методом, чем наблюдение за больными ранними стадиями рака яичников. У пациентов, получавших адъювантную химиотерапию на основе препаратов платины, была больше продолжительность жизни (HR 0,71; 95% CI 0,53-0,93) и время до прогрессирования (HR 0,67; 95% CI 0,53-0,84), чем у пациентов, не получавших адъювантное лечение. Даже если предположить, что у 2/3 пациентов, включенных в два крупных исследования, было проведено неадекватное стадирование болезни, нельзя исключить некоторое преимущество от назначения химиотерапии у пациентов с адекватным стадированием. Таким образом, разумно заключить, что адъювантная химиотерапия рекомендована не только пациентам с неадекватно проведенным стадированием болезни, но и при адекватном стадировании у пациентов с умеренным и высоким риском.
- До сих пор остается спорным вопрос о продолжительности лечения. Только в одном рандомизированном исследовании (GOG 157) было показано, что назна-

чение 6 курсов химиотерапии карбоплатином и паклитакселом не улучшает показатели общей и безрецидивной выживаемости при значительно большей токсичности по сравнению с 3 курсами терапии. Таким образом, основываясь на данных мета-анализа, рекомендовано проведение 6 курсов монохимиотерапии карбоплатином в качестве адъювантного лечения ранних стадий рака яичников у пациентов с промежуточным и высоким риском.

Распространенная болезнь (IIb — IIIc стадии по FIGO)

- В группу распространенного рака яичников была включена IIb стадия, поскольку по данным классификации FIGO на этой стадии болезни в процесс вовлекаются другие ткани малого таза, вследствие чего ухудшается прогноз, показатели 5-летней выживаемости снижаются с 71%-90% при ранних стадиях до 65% при IIb стадии.
- Стандартным лечением распространенного рака яичников является проведение циторедуктивной операции и последующее назначение химиотерапии с использованием препаратов платины.
- С 1986 года оптимальной считается циторедуктивная операция с резидуальными очагами ≤ 1 см в наибольшем измерении, также показано, что выполнение операции без видимых проявлений резидуальной болезни увеличивает продолжительность жизни. По данным литературы, у пациентов, которым была выполнена оптимальная циторедуктивная операция, медиана продолжительности жизни составляет 39 мес., по сравнению с 17 мес. у пациентов с субоптимальными остаточными образованиями. В нескольких последовательных исследованиях продемонстрировано, что оптимальное хирургическое вмешательство чаще всего может быть выполнено квалифицированными хирургами, онкогинекологами, нежели общими хирургами.
- Больным, у которых по каким-либо причинам максимальная циторедукция на первом этапе не была произведена, показано выполнение промежуточной циторедуктивной операции при наличии положительной динамики или стабилизации болезни на фоне химиотерапии [IIb]. Оптимальным является выполнение промежуточной циторедуктивной операции после 3 курсов химиотерапии и назначение еще 3 курсов терапии после оперативного вмешательства.

Химиотерапия

- После проведения циторедуктивной операции, дальнейшее лечение больных распространенным раком яичников включает химиотерапию с использованием препаратов платины.
- С 1996 года стандартом лечения является комбинация препаратов платины и паклитаксела. В исследовании GOG 111 было продемонстрировано статистически достоверное преимущество комбинации препаратов платины и паклитаксела по сравнению со стандартным режимом с использованием производных платины и циклофосфида у первично нелеченных больных распространенным раком яичников III и IV стадии. По данным GOG 114, замена цисплатина на карбоплатин не влияет на отдаленные результаты лечения, однако стоит отметить меньшую частоту токсических эффектов и более простой режим введения карбоплатина [I]. Длительное наблюдение за больными в исследованиях GOG 111 и OV.10 показало, что 6-летняя безрецидивная выживаемость составила только 18%. Попытки улучшить столь низкие отдаленные результаты стали причиной разработок экспериментальных стратегий с добавлением третьего препарата к различным комбинациям, который не должен обладать перекрестной резистентностью к препаратам платины и таксанам.
- В крупнейшее исследование III фазы, инициированное Гинекологической онкологической Интергруппой (GCIg), было включено 4312 больных и иссле-

довано 5 различных режимов лечения. Каждый режим включал 8 курсов химиотерапии: две группы получали лечение с использованием трех препаратов (карбоплатин, паклитаксел, гемцитабин и карбоплатин, паклитаксел, липосомальный доксорубицин), другие две группы получали последовательно 4 курса химиотерапии с использованием двух препаратов (карбоплатин-топотекан и карбоплатин-гемцитабин) и 4 поддерживающих курса с включением карбоплатина и паклитаксела; контрольная группа получила 8 курсов стандартного лечения карбоплатином и паклитакселом. Не было отмечено никакого статистически достоверного преимущества или клинического улучшения от использования комбинации трех химиопрепаратов по сравнению с контрольной группой [1].

- В настоящее время нет данных, рекомендующих 2-х и 3-х компонентные схемы лечения, поэтому паклитаксел и карбоплатин все еще остаются препаратами выбора.
- В трех рандомизированных исследованиях было проанализировано влияние длительности химиотерапии (количество курсов) на общую выживаемость. Ни в одном из исследований не было различий по медиане продолжительности жизни, тогда как длительность химиотерапии оказывала влияние на развитие токсичности (особенно на течение полинейропатии). По результатам данного исследования стандартом лечения было определено проведение 6 курсов химиотерапии.
- Характерной особенностью эпителиального рака яичников является распространение роста опухоли по поверхности брюшины в пределах брюшной полости. Проведение внутрибрюшинной химиотерапии считается локально направленным лечением на зону распространения болезни, при этом уменьшаются проявления системной токсичности. Результаты, доложенные Национальным институтом рака (NCI) в январе 2006 года, показали, что проведение внутрибрюшинной химиотерапии совместно с системным лечением увеличивает продолжительность жизни больных после оптимальной циторедуктивной операции по сравнению только с системной химиотерапией (общая выживаемость составила 65,6 мес. и 49,7 мес. соответственно, при этом относительный риск смерти снизился на 21,6%). Однако внутрибрюшинная химиотерапия, как лечебный метод, требует дальнейшего исследования и обсуждения, поскольку остаются нерешенными вопросы токсичности и переносимости (менее половины пациентов смогли получить запланированное лечение — 42% из 205 больных).
- В недавно проведенном мета-анализе было показано, что при использовании внутрибрюшинной химиотерапии относительный риск прогрессирования (HR 0,792; 95% CI 0,688-0,912; P = 0,001) и относительный риск смерти (HR 0,799; 95% CI 0,702 — 0,910; P = 0,0007) снижаются на 21%. Эти данные стали основанием для внедрения внутрибрюшинной химиотерапии с использованием препаратов платины в качестве первой линии лечения больных III стадией рака яичников после проведения оптимальной циторедуктивной операции. Достижение компромисса между выживаемостью и переносимостью является поводом для проведения дальнейших больших межгрупповых исследований III фазы по оценке внутрибрюшинной химиотерапии в первой линии лекарственной терапии больных распространенным раком яичников [1].

Рецидивная болезнь

- Выбор адекватной тактики лечения при рецидивах заболевания зависит от сроков возникновения и распространенности патологического процесса, а также длительности промежутка от окончания предыдущей линии химиотерапии.
- Пациентам с платиночувствительной болезнью и длительным интервалом без лечения (например, >24 мес.), особенно при наличии единичного рецидивного

очага и хорошем общем статусе может быть предложена хирургическая операция. В последнем мета-анализе было показано, что наиболее важным прогностическим фактором, оказывающим влияние на продолжительность жизни больных после проведения повторной циторедуктивной операции, является оптимальная циторедукция. Как оказалось, что пропорциональное увеличение на 10% числа больных, которым была выполнена повторная оптимальная циторедуктивная операция, приводит к удлинению на 3,0 мес. медианы продолжительности жизни. Стоит отметить, что роль повторных циторедуктивных операций была изучена только в ретроспективных и проспективных нерандомизированных исследованиях, поэтому очевидна необходимость проведения рандомизированных исследований для определения преимущества повторных циторедукций.

- Если прогрессирование заболевания выявлено во время проведения химиотерапии с использованием препаратов платины, то такое течение болезни считается платинорефрактерным, при развитии рецидива в течение 6 месяцев от окончания химиотерапии — платинорезистентным, а при развитии рецидива через 6 месяцев и более — платиночувствительным течением болезни.
- При развитии стойкого длительного эффекта после проведения платиносодержащей химиотерапии, высока вероятность повторного ответа на режимы лечения с платиновыми производными. Выбор между цисплатином и карбоплатином зависит от ранее использованного цитостатика, переносимости препарата и остаточной токсичности. Эффективность комбинации паклитаксела и карбоплатина у больных с платиночувствительным рецидивом была изучена в двух крупных исследованиях ICON4 и OVAR 2.2. В этих параллельных исследованиях сравнивались 6 курсов химиотерапии препаратами платины и комбинация паклитаксела с платиновыми производными у 802 больных с платиночувствительными рецидивами (почти 50% пациенток получали ранее паклитаксел и платиновые производные), промежуток без лечения составлял >6 мес. (OVAR2.2) и >12 мес. (ICON4). Относительный риск прогрессирования и риск смерти снижались на 23% при использовании комбинации паклитаксела и производных платины ($p=0.006$). Выраженность эффекта не зависела от таких показателей, как рандомизация в группы, время до возникновения рецидива, схемы первой линии химиотерапии, количества линий химиотерапии, возраста и общего состояния пациентов. Таким образом, у больных с платиночувствительными рецидивами данный режим химиотерапии улучшает продолжительность жизни и безрецидивную выживаемость по сравнению с использованием только платиновых производных [1].
- Учитывая влияние на кумулятивную нейротоксичность как паклитаксела, так и карбоплатина, риск возникновения выраженной токсичности у больных с рецидивами рака яичников после первой линии химиотерапии с использованием этих препаратов резко возрастает, если повторное лечение начинается в течение 12 мес. от окончания первой линии химиотерапии. Частота клинически значимой остаточной нейротоксичности стала основной причиной для поиска платиносодержащих комбинаций, не вызывающих токсичность данного вида. В исследовании AGO-OVAR продемонстрировано значительное увеличение времени до прогрессирования и объективного противоопухолевого эффекта без ухудшения качества жизни у 356 больных с платиночувствительными рецидивами после 6 курсов химиотерапии гемцитабином и карбоплатином в сравнении с применением одного карбоплатина. Безрецидивная выживаемость в исследуемой группе оставила 8,6 мес. (95% CI 7,9-9,7) и в контрольной группе — 5,8 мес. (95% CI 5,2-7,1), ($p=0,0031$). Частота ответов на лечение составила 47,2% и 30,9% соответственно. При оценке общей выживаемости не было получено статистически значимых различий.

- На последнем ежегодном конгрессе ASCO было представлено многоцентровое исследование III фазы по изучению эффективности и безопасности комбинации карбоплатина и пегилированного липосомального доксорубина в сравнении с карбоплатином и паклитакселом у 976 больных с платиночувствительными рецидивами эпителиального рака яичников. Исследование показало, что в экспериментальной группе показатель безрецидивной выживаемости оказался не хуже, чем в группе контроля (11,3 мес. и 9,4 мес. соответственно; HR=0,821, 95% CI 0,72-0,94; P=0,005), и отмечалась низкая частота тяжелой и отсроченной токсичности. Этот режим может быть предложен в качестве стандартного для лечения больных с подобными характеристиками болезни.
- Химиотерапия пациентов с платинорефрактерной болезнью обычно характеризуется низким противоопухолевым эффектом и короткой продолжительностью жизни [С]. При повторном введении платиносодержащих схем лечения противоопухолевый эффект наблюдается в ~10% случаев. Аналогичная эффективность выявляется при использовании других противоопухолевых препаратов при развитии рефрактерной болезни на паклитаксел и платиновые производные (топотекан, доцетаксел, пероральный этопозид, липосомальный доксорубин, гемцитабин, ифосфамид и гексаметилмеламин). Стойкий ответ на лечение может быть достигнут в редких случаях или почти невозможен, поэтому главной целью терапии этой группы больных является паллиативное лечение. Особое внимание должно быть уделено побочным эффектам используемых препаратов. Пациентов с хорошим общим статусом и мотивацией на дальнейшее лечение следует рассматривать как потенциальных кандидатов на участие в экспериментальных исследованиях с новыми препаратами.
- Повторные операции с паллиативной целью могут рассматриваться у больных с признаками кишечной непроходимости, получавших две и более линии химиотерапии без особого эффекта. Критериями отбора пациентов для проведения паллиативного хирургического вмешательства (резекция опухоли, наложение обходного анастомоза) являются предполагаемая продолжительность жизни, общий объективный статус пациента, наличие асцита, желание жить, местные проявления болезни и подозрение на кишечную непроходимость.

Наблюдение

- Динамическое наблюдение после первичного лечения до конца не определено и должно включать тщательный сбор анамнеза, общий осмотр и обследование малого таза с периодичностью 1 раз в 3 мес. на протяжении первых двух лет, 1 раз в 4 мес. в течение третьего года, 1 раз в 6 мес. в течение 4 и 5 года или до прогрессирования заболевания.
- Исследование значений онкомаркера СА125 во время химиотерапии используется для оценки эффективности проводимого лечения. Согласно критериям GCIG, прогрессирование или рецидив болезни устанавливается при выявлении последовательного роста значений маркера СА125 в сыворотке крови. Прогрессирование болезни должно быть подтверждено двумя повышенными значениями маркера СА125, измеренными с интервалом в одну неделю. Датой маркерного прогрессирования считается дата впервые зарегистрированного повышения СА125. Оценка болезни по изменениям маркера СА125 не может быть произведена у пациенток, получающих мышинные антитела и при выполнении хирургических и медицинских вмешательств, затрагивающих брюшину и плевру в течение 28 дней до даты анализа. После того, как было доказано прогностическое значение маркера СА125 для выявления рецидива, определение его в сыворотке крови стало активно использоваться в период динамического наблюдения после завершения химиотерапии.

- В случае раннего выявления рецидива болезни по показателю онкомаркера, пациентам часто начинают лечение при отсутствии клинических признаков болезни, однако вопрос об эффективности такой терапии остается открытым. На ASCO 2009 были представлены результаты крупного исследования III фазы по оценке клинического преимущества раннего начала химиотерапии, основанного только на повышении маркера СА125, и дальнейшего наблюдения за больными, и началом лечения после появления клинических признаков болезни. В исследование было включено 527 больных с полной ремиссией и нормальными значениями маркера СА125 после первой линии химиотерапии, содержащей препараты платины. Пациентам, попавшим в группу незамедлительного лечения, химиотерапия второй линии была проведена на 4,8 мес. раньше и третья линия на 4,6 мес., по сравнению с группой, оставленной под наблюдение до появления клинических признаков рецидива. При медиане наблюдения 49 мес. и 351 зарегистрированном летальном исходе, в обеих исследуемых группах не отмечена разница в значениях продолжительности жизни (HR = 1,01; 95% CI 0,82-1,25; P = 0,91). Качество жизни было ниже в группе больных, начавших лечение до появления клинических признаков болезни, по-видимому, это связано с использованием более интенсивных режимов лечения и длительностью периода лечения.
- В заключение следует отметить, что нет преимущества в раннем определении значений маркера СА125 для выявления рецидива. Даже при выявленном росте маркера, химиотерапию следует начинать только при появлении клинических симптомов рецидива болезни [1]. Однако важно информировать женщин о выборе тактики динамического наблюдения и иметь в виду тот факт, что рост маркера СА125 может отражать наличие потенциально резектабельных макроскопических рецидивов.
- КТ следует выполнять при наличии клинических и лабораторных (повышение СА125) признаков прогрессирования болезни. ПЭТ-КТ может быть более информативным методом по сравнению с КТ для выявления очагов болезни, особенно поражения лимфатических узлов, метастазов по брюшине и очагов по капсуле печени. При планировании хирургического лечения, ПЭТ позволяет более точно выявить потенциальных кандидатов для проведения вторичного хирургического вмешательства.

ЛИТЕРАТУРА

1. American Cancer Society. *Cancer Facts and Figures 2008*. Atlanta, GA: American Cancer Society 2009.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E et al. *Cancer statistics 2009*. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 225–249.
3. Boyle P, Ferlay J. *Cancer incidence and mortality in Europe 2004*. *Ann Oncol* 2005; 16: 481–488.
4. Easton DF, Ford D, Bishop DT. Breast Cancer Linkage Consortium: breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 265–271.
5. Brose MS, Rebbeck TR, Calzone KA et al. Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1365–1372.
6. Whittemore AS, Gong G, Itnyre J. Prevalence and contribution of BRCA1 mutations in breast cancer and ovarian cancer: results from three U.S. population-based case-control studies of ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 496–504.
7. Frank TS, Manley SA, Olopade OI et al. Sequence analysis of BRCA1 and BRCA2: correlation of mutations with family history and ovarian cancer risk. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2417–2425.
8. The reduction in risk of ovarian cancer associated with oral-contraceptive use. The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development. *N Engl J Med* 1987; 316: 650–655.
9. Modan B, Hartge P, Hirsh-Yechezkel G et al. Parity, oral contraceptives, and the risk of ovarian cancer among carriers and noncarriers of a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2001; 345: 235–240.
10. Hankinson SE, Hunter DJ, Colditz GA et al. Tubal ligation, hysterectomy, and risk of ovarian cancer. A prospective study. *JAMA* 1993; 270: 2813–2818.
11. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 2002; 346: 1616–1622.

12. Silverberg SG. Histopathologic grading of ovarian carcinoma: a review and a proposal. *Int J Gynecol Pathol* 1999; 18: 29–41.
13. Hart WR. Mucinous tumors of the ovary: a review. *Int J Gynecol Pathol* 2005; 24: 4–25.
14. Vang R, Shih IeM, Kurman RJ. Ovarian low-grade and high-grade serous carcinoma: pathogenesis, clinicopathologic and molecular biologic features, and diagnostic problems. *Adv Anat Pathol* 2009; 16: 267–282.
15. Soslow RA. Histologic subtypes of ovarian carcinoma: an overview. *Int J Gynecol Pathol* 2008; 27: 161–174.
16. Kurman RJ, Shih I. Pathogenesis of ovarian cancer: lesson from morphology and molecular biology and clinical implications. *Int J Gynecol Pathol* 2008; 27: 151–160.
17. Einhorn N, Sjövall K, Knapp RC et al. Prospective evaluation of serum CA 125 levels for early detection of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 14–18.
18. Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R et al. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Lancet Oncol* 2009; 10: 327–340.
19. Iyer VR, Lee SI. MRI, CT, and PET/CT for ovarian cancer detection and adnexal lesion characterization. *Am J Roentgenol* 2010; 194: 311–321.
20. Young RC, Decker DG, Wharton JT, Piver MS et al. Staging laparotomy in early ovarian cancer. *JAMA* 1983; 250: 3072–3076.
21. Cass I, Li AJ, Runowicz CD, Fields AL et al. Pattern of lymph node metastases in clinically unilateral stage I invasive epithelial ovarian carcinomas. *Gynecol Oncol* 2001 Jan; 80: 56–61.
22. Benedetti Panici PL, Maggioni A, Hacker N et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 560–566.
23. McGowan L, Leshner LP, Norris HJ, Barnett M. Misstaging of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 568–572.
24. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1248–1259.
25. Wils J, Blijham A, Naus A et al. Primary or delayed debulking surgery and chemotherapy consisting of cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide in stage III-IV epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1068–1073.
26. Jacob JH, Gershenson DM, Morris M et al. Neoadjuvant chemotherapy and interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1991; 42: 146–150.
27. Neijt JP, Ten Bokkel Huinink WW, Van der Burg MEL et al. Randomized trial comparing two combination chemotherapy regimens (CHAP5 vs. CP) in advanced ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1157–1168.
28. Lawton FG, Redman CWE, Luesley DM et al. Neoadjuvant (cytoreductive) chemotherapy combined with intervention debulking surgery in advanced unresected epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 61–65.
29. Van der Burg MEL, Van Lent M, Buyse M et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1995; 332: 629–634.
30. Winter WE 3rd, Maxwell GL, Tian C et al. Tumor residual after surgical cytoreduction in prediction of clinical outcome in stage IV epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 83–89.
31. Zanetta G, Rota S, Chiari S, Bonazzi C, Bratina G, Torri V. The accuracy of staging: an important prognostic determinant in stage I ovarian carcinoma. A multivariate analysis. *Ann Oncol* 1998; 9: 1097–1101.
32. Zanetta G, Chiari S, Rota S et al. Conservative surgery for stage I ovarian carcinoma in women of child-bearing age. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 1030–1035.
33. Childers JM, Lang J, Surwit E, Hatch KD. Laparoscopic surgical staging of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1995; 59: 25.
34. Dembo AJ, Davy M, Stenwig AE et al. Prognostic factors in patients with stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 263–273.
35. Sevela P, Vavra N, Schemper M, Salzer H. Prognostic factors for survival in stage I epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 1990; 65: 2349–2352.
36. Sjoval K, Nilsson B, Einhorn N. Different types of rupture of the tumor capsule and the impact on survival in early ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 1994; 4: 333–336.
37. Vergote J, De Brabanter, Fyles A et al. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet* 2001; 357: 176–182.
38. Colombo N, Guthrie D, Chiari S et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1: a randomized trial of adjuvant chemotherapy in women with earlystage ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 125–132.

39. Trope C, Kaern J, Hogberg T et al. Randomized study on adjuvant chemotherapy in stage I high-risk ovarian cancer with evaluation of DNA-ploidy as prognostic instrument. *Ann Oncol* 2000; 11: 281–288.
40. Bolis G, Colombo N, Pecorelli S et al. Adjuvant treatment for early epithelial ovarian cancer: results of two randomised clinical trials comparing cisplatin to no further treatment or chromic phosphate (32P). G.I.C.O.G.: Gruppo Interregionale Collaborativo in Ginecologia Oncologica. *Ann Oncol* 1995; 6: 887–893.
41. Winter-Roach BA, Kitchener HC, Dickinson HO. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; issue 3: CD004706.
42. Bell J, Brady MF, Young RC et al. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006; 102: 432–439.
43. Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P et al. Carcinoma of the ovary. FIGO 6th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 95 (Suppl 1): S161–S192.
44. Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF et al. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 974–979.
45. Hoskins WJ, Bundy BN, Thigpen JT et al. The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 1992; 47: 159–166.
46. Vernooij F, Heintz P, Witteveen E, van der Graaf Y. The outcomes of ovarian cancer treatment are better when provided by gynecologic oncologists and in specialized hospitals: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2007; 105: 801–812.
47. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996; 334: 1–6.
48. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3194–3200.
49. Piccart M, Bertelsen K, Stuart G et al. Long-term follow-up confirms a survival advantage of the paclitaxel-cisplatin regimen over the cyclophosphamidedcisplatin combination in advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Oncol* 2003; 13: 144–148.
50. Bookman MA, Brady MF, McGuire WP et al. Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: a phase III trial of the Gynecologic Cancer InterGroup. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1419–1425.
51. Bertelsen K, Jakobsen A, Strøyer J et al. A prospective randomized comparison of 6 and 12 cycles of cyclophosphamide, adriamycin, and cisplatin in advanced epithelial ovarian cancer: a Danish Ovarian Study Group trial (DACOVA). *Gynecol Oncol* 1993; 49: 30–36.
52. Hakes TB, Chalas E, Hoskins WJ et al. Randomized prospective trial of 5 versus 10 cycles of cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in advanced ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1992; 45: 284–289.
53. Lambert HE, Rustin GJ, Gregory WM, Nelstrop AE. A randomized trial of five versus eight courses of cisplatin or carboplatin in advanced epithelial ovarian carcinoma. A North Thames Ovary Group Study. *Ann Oncol* 1997; 8: 327–333.
54. Armstrong D, Bundy B, Wenzel L et al. Phase III randomized trial of intravenous cisplatin and paclitaxel versus an intensive regimen of intravenous paclitaxel, intraperitoneal cisplatin and intraperitoneal paclitaxel in stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *N Engl J Med* 2006; 354: 34–43.
55. Hess LM, Benham-Hutchins M et al. A meta-analysis of the efficacy of intraperitoneal cisplatin for the front-line treatment of ovarian cancer. *Int J Gyn Cancer* 2007; 17: 561–570.
56. Bristow RE, Puri I, Chi DS. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2009; 112: 265–274.
57. Markman M, Reichman B, Hakes T et al. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol* 1991; 9: 389–393.
58. Cantu MG, Buda A, Parma G et al. Randomized controlled trial of single-agent paclitaxel versus cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in patients with recurrent ovarian cancer who responded to first-line platinum-based regimens. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1232–1237.
59. The ICON and AGO Collaborators. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/OVAR2.2 trial. *Lancet* 2003; 361: 2099–2106.
60. Pfisterer J, Plante M, Vergote I et al. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an Intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and EORTC GCG. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4699–4707.
61. Pujade-Lauraine E, Mahner S, Kaern J et al. A randomized, phase III study of carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin versus carboplatin and paclitaxel in relapsed platinum-sensitive ovarian

- cancer (OC): CALYPSO study of the Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG). *J Clin Oncol* 2009; 27: 185.
62. Bais JJ, Ansink AC, Schilthuis MS. Intestinal obstruction in advanced ovarian cancer. In Ledermann JA, Hoskins WJ, Kaye SB, Vergote I (eds): *Clinical Management of Ovarian Cancer*. London: Martin Dunitz Ltd 2001; 165–178.
63. Rustin GJ, van der Burg ME, on behalf of MRC and EORTC collaborators. A randomized trial in ovarian cancer of early treatment of relapse based on CA125 level alone versus delayed treatment based on conventional clinical indicators (MRC OV05/EORTC 55955 trials). *J Clin Oncol* 2009; 27: 18s.
64. Fulham MJ, Carter J, Baldey A et al. The impact of PET-CT in suspected recurrent ovarian cancer: a prospective multi-centre study as part of the Australian PET Data Collection Project. *Gynecol Oncol* 2009; 112: 462–468.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: апрель 2002 г.

Обновленная версия: март 2010 г.

Перевод с английского: А.С. Тюляндина

Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при неэпителиальных опухолях яичников

N. Reed¹, D. Millan², R. Verheijen³ & M. Castiglione⁴

¹Beatson Oncology Centre, Glasgow;

²Department of Pathology, Glasgow Royal Infirmary, UK;

³Department of Gynecological Oncology, University Medical Center, Utrecht, The Netherlands;

⁴RGT, University of Geneva, Geneva, Switzerland

Саркомы (карциносаркомы) яичника

Заболеваемость

- Это редкий вариант злокачественных новообразований яичников, составляющий менее 2-4%. Известно, что за последние годы возрос уровень заболеваемости карциносаркомой яичников и матки.

Диагностика

- До оперативного вмешательства большинство опухолей этой группы рассматривают как рак яичников, лечить который на первом этапе необходимо хирургически.
- Возможна оценка уровня опухолевых маркеров, например, СА 125, но при данной патологии этот показатель не является специфичным и диагностически значимым.
- Выполнение КТ или МРТ — исследований необходимо для определения стадии заболевания и объема хирургического вмешательства.
- В связи с тем, что у подавляющего большинства пациентов диагноз на дооперационном этапе не ставится, их ведут как больных раком яичников. Определенную помощь может оказать определение индекса риска малигнизации опухоли (RMI). Часто бывает так, что при цитологическом исследовании асцитической жидкости основными выявляемыми клетками являются злокачественные эпителиальные клетки. В связи с этим, сложно поставить диагноз карциносаркомы, исходя только из дооперационных цитологических находок.

Оперативное лечение

- Объем хирургического вмешательства должен быть аналогичным таковому, что и при раке яичников. Стандартным является выполнение абдоминальной гистерэктомии, билатеральной сальпингооварэктомии, оментэктомии, смывов с брюшины. Выполнение лимфаденэктомии и смывов с брюшины диафрагмальной поверхности остаются на усмотрение хирурга. Основной целью является радикальность вмешательства.

Морфология

- Карциносаркома — наиболее часто используемый термин, заменивший собой ранее употребляемый — малигнизированная смешанная опухоль Мюллера. Исторически сложилось так, что хирурги и клинические онкологи называют карциносаркомы “саркомаи”. Общеизвестно, что как карциносаркома матки, так и яичников должны рассматриваться как отдельная подгруппа злокачественных эпителиальных опухолей. В подтверждении этого некоторыми учеными стал использоваться термин “метапластическая карцинома”. Гистологически при обоих вариантах присутствуют как злокачественные

эпителиальные, так и злокачественные саркоматозные компоненты. Диагноз очевиден, когда имеются явный злокачественный эпителиальный элемент и специфические злокачественные стромальные компоненты, такие как хрящ или кость. Тем не менее, при отсутствии специфических отличий диагностика карциносаркомы может вызвать сложности. Трудность заключается не в выявлении злокачественного эпителиального компонента, а в выявлении злокачественного стромального компонента.

- Диагностика метастатической карциносаркомы яичников также может быть проблематичной, так как карциносаркома наиболее часто метастазирует за счет злокачественного эпителиального компонента, в то время как злокачественный саркоматозный компонент или вовсе отсутствует, или составляет небольшую часть.
- Метастатические очаги, появившиеся вследствие трансперитонеальной диссеминации из первично пораженного яичника, представлены преимущественно злокачественными эпителиальными тканями с небольшой долей часто трудно выявляемого злокачественного компонента. Это является еще одним аргументом к тому, что карциносаркомы яичников являются эпителиальными по своей природе с содержанием разнообразного количества саркоматозных тканей.
- Злокачественный антипод фибромы — фибросаркома, гистологически не выделяемая в отдельную группу вследствие своей редкости, сейчас получила более веский критерий для выделения.

Адьювантная терапия

- Карциносаркомы являются высоко злокачественными опухолями, исключение не составляет и I стадия заболевания. Проблема заключается в том, чтобы лечить их либо как рак яичников с введением карбоплатина и паклитаксела, или же применять режимы на основе антрациклинов и ифосфамида.
- Опубликованы несколько статей, показывающих практически одинаковый уровень ответа и выживаемость при использовании карбоплатина и паклитаксела у оптимально оперированных пациентов.
- При общем плохом самочувствии пожилым пациентам может быть предложена химиотерапия карбоплатином в монорежиме.
- Не было проведено ни одного международного исследования, доказывающего преимущество использования антрациклинов, но на небольшой выборке больных была продемонстрирована эффективность режима ТЕС (паклитаксел, эпирубин и карбоплатин).
- Ифосфамид продемонстрировал свою активность при рецидивах заболевания; ранее он использовался в качестве препарата первой линии химиотерапии.
- Нет сведений о проведении исследований I или II фазы с использованием таргетных препаратов, но ясно, что они потенциально могут быть использованы как в монотерапии, так и в сочетании с другими агентами.

Наблюдение и прогноз

- Исторически пациенты с данной патологией имели низкий уровень выживаемости, превышающий у некоторых чуть более 1-2 года, но использование более агрессивных подходов хирургического вмешательства и режимов химиотерапии на основе платины, позволило его поднять до уровня выживаемости, соответствующего тому, который был у больных раком яичников 10 лет назад.
- Тактика наблюдения будет аналогична используемой при раке яичников.

Опухоли стромы полового тяжа и стромальные опухоли яичников

Заболеваемость

- Это редко встречающиеся опухоли, составляющие 5% всех новообразований яичников и 7% злокачественных новообразований яичников. Клинически их манифестация не имеет отличительных черт, но некоторые из них являются функциональными и могут вызвать вирилизацию или симптомы избыточной продукции эстрогенов, проявляющиеся гиперплазией эндометрия или постменопаузальным кровотечением.
- Классификация наиболее часто встречающихся опухолей данной группы:
 - *Гранулезоклеточные опухоли:*
 - Взрослый тип
 - Ювенильный тип
 - *Опухоли из группы теком-фибром:*
 - Текома
 - Фиброма
 - Фибротекома
 - *Опухоли из клеток Сертоли-Лейдига:*
 - Опухоли из клеток Сертоли
 - Опухоли из клеток Лейдига
 - Опухоли из клеток Сертоли-Лейдига
 - *Гонадобластома*
 - *Стероидноклеточные опухоли*
 - *Опухоль стромы полового тяжа с кольцевидными трубочками*
 - *Неклассифицируемые опухоли*

Диагноз

- Если данные опухоли не являются функционально активными, часто на дооперационном этапе их невозможно диагностировать. Гранулезоклеточные опухоли могут кровоточить и вызывать боль. У женщин старшего возраста они могут стать причиной постменопаузальных кровотечений, что связано с гиперплазией эндометрия; в этом случае помочь в постановке диагноза сможет диагностическая гистероскопия.
- Редкие опухоли, секретирующие андрогены или даже кортизол, могут способствовать появлению признаков вирилизации или развитию синдрома Кушинга.
- СА 125 не является диагностическим маркером; другие же опухолевые маркеры, такие как эстрадиол и ингибины (гранулезоклеточные опухоли), тестостерон (опухоли из клеток Сертоли-Лейдига) могут быть определены и в последующем использованы для динамического наблюдения.
- КТ или МРТ исследования позволяют провести более тщательное стадирование заболевания.
- Выявление кровотечения в кисте яичника позволяет предположить гранулезоклеточную опухоль, а обнаружение гиперплазии эндометрия усиливает подозрения в отношении данной опухоли.

Морфология

- Эта группа опухолей происходит из стромальных структур яичников и из половых тяжей эмбриональных гонад, которые дают рост более специализированным клеткам, таким как клетки Сертоли, Лейдига, гранулезоклеточным и текальным клеткам.
- Среди доброкачественных опухолей в этой группе наиболее часто встречается фиброма; среди злокачественных — гранулезоклеточная опухоль.

- Гранулезоклеточная опухоль может быть в 2-х основных формах — взрослой и ювенильной. Взрослая форма представляет собой ограниченную тестоватую ярко желтую массу с очагами кровоизлияния. Гистологически она представлена большим числом однотипных клеток с маленьким ободком цитоплазмы, желобовидными ядрами и маленькими эксцентрично расположенными ядрышками. Макрофолликулярные, микрофолликулярные, солидные, ограниченные или трабекулярные микроструктуры этих клеток хорошо распознаются и все вместе формируют специфические тельца Коля-Экснера. Это приводит к тому, что исходя только из гистологического заключения, сложно предугадать злокачественность опухоли; в результате самым важным прогностическим фактором для данного вида опухолей остается стадия опухолевого процесса. В сложных диагностических ситуациях может быть информативным ИГХ-исследование с окраской Д-ингибином, калретенином, CD99 и меланином А. Большинство опухолей являются односторонними и ограничиваются поражением яичника.
- Как можно предположить из названия большинство ювенильных гранулезоклеточных опухолей (80%) развиваются у девочек младше 20 лет, часто в препубертантном периоде, манифестируя ранним сексуальным развитием, связанным с секрецией эстрогенов и, изредка, андрогенов. Обычно эти опухоли односторонние, и большинство типичных макрофолликулярных форм имеют солидный, а чаще преимущественно кистозный, компонент. Так же как гранулезоклеточные опухоли у взрослых, ювенильные гранулезоклеточные опухоли типично окрашиваются ингибином и калретенином.
- К другим редким опухолям в пределах этой подгруппы относятся опухоли, часто секретирующие андрогены, такие как опухоль из клеток Лейдига (опухоль из хилусных клеток) или менее специфичная для диагностики группа стероидных или липидоклеточных опухолей. Эти опухоли вместе со смешанной опухолью из клеток Сертоли-Лейдига составляют основную массу оставшихся новообразований яичников, за исключением группы опухолей стромы полового тяжа. Опухоль из хилусных клеток имеет доброкачественный характер и обычно легко диагностируется благодаря типичным признакам вирилизации и определенному биохимическому профилю, которые позволяют выявить гонадную, а не надпочечниковую природу андрогенного гормона. Опухоли из клеток Сертоли-Лейдига также обычно развиваются у молодых пациентов и могут быть гормонпродуцирующими. ИГХ-анализ может выявить положительное окрашивание на альфа-ингибин и низко молекулярный цитокератин. Исследования на ЕМА, PLA, Р/СЕА, СА 125 обычно являются отрицательными, но они часто нужны для проведения дифференциальной диагностики с эндометриоидной карциномой или карциноидной опухолью; хотя это достаточно редкие диагнозы для пациентов молодого возраста.
- К другим видам опухолей в этой группе относятся менее специфичные для диагностики стероидноклеточные опухоли и опухоли стромы полового тяжа с кольцевидными трубочками. Последняя группа встречается особенно редко, но достопримечательна тем, что может входить в состав синдрома Пейтца-Джигерса и различных других гастроинтестинальных патологий. Диагноз стероидноклеточной опухоли ставят чаще всего пациентам младше 40 лет; тогда, когда имеются явные признаки гормональной, обычно андрогенной, секреции. Эти опухоли часто относят к злокачественным с частотой малигнизации от 25 до 43%, - характеристике, позволяющей говорить о них, как об агрессивных низкодифференцированных опухолях. Из этого следует, что опухоли стромы полового тяжа могут быть гормонально неактивными. Добавив к выше изложенному отсутствие специфических черт, делает постановку окончательного диагноза опухоли стромы полового тяжа весьма сложной.

Хирургическое лечение

- У молодых пациентов с местно-распространенным процессом необходимо ставить вопрос о выполнении оперативного вмешательства с сохранением фертильности, хотя нет данных за то, что лечение или прогноз заболевания зависят от адекватного хирургического стадирования.
- Опухоли из клеток Сертоли-Лейдига иногда бывают такими маленькими, что сложно бывает определить, какой яичник поражен. В этих ситуациях прицельная биопсия правой и левой вен яичника, выполненная лапароскопически или по методике Сельдингера, позволяют определить локализацию опухоли.
- В редких случаях при распространенном процессе рекомендуется использовать подходы, аналогичные таковым при эпителиальных опухолях яичников, описанным выше. В некоторых случаях может быть рекомендовано выполнение повторного или последующих оперативных вмешательств с целью удаления рецидивной опухоли.

Адьювантная терапия

- В подавляющем большинстве случаев заболевание выявляют на I стадии, поэтому оно ограничено только яичником. Нет убедительных данных, свидетельствующих о целесообразности проведения адьювантной химиотерапии. Тем не менее, необходимо тщательное динамическое наблюдение на протяжении длительного времени, так как вероятность рецидива сохраняется на протяжении 20 лет.
- При более высоком риске рецидива гранулезоклеточных опухолей, например при разрыве капсулы яичника или на поздних стадиях заболевания, стандартом I линии химиотерапии обычно является адьювантная химиотерапия с включением этопозида и цисплатина (EP) или блеоцина, этопозида и цисплатина (BEP). В качестве II линии химиотерапии необходимо использовать такие активные препараты как карбоплатин и паклитаксел.
- Применение гормональных препаратов (тамоксифен, прогестагены, в том числе и комбинированные; аналоги лютеинизирующего гормона и ингибиторы ароматазы) имело переменный успех. Есть данные о том, что для реализации эффекта этих препаратов, требуется длительный период лечения — более 1 года. Известен случай, когда терапия ингибиторами гистондиэтилацилазы (HDAC) позволила достигнуть полного ответа.

Наблюдение и прогноз

- Многие гранулезоклеточные опухоли являются относительно индолентными, медленно растущими опухолями, но они могут давать рецидив спустя много лет, вплоть до 20 лет после постановки первичного диагноза. В связи с этим рекомендуется длительное динамическое наблюдение пациенток, перенесших данное заболевание.
- Опухолевые маркеры сыворотки крови многопрофильны, чтобы использовать их при динамическом наблюдении, но такие маркеры как эстрадиол, лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон, ингибины (А, В и АС) можно использовать для динамического наблюдения женщин в постменопаузе или перенесших овариэктомию. Потенциально новым маркером, который может заменить ингибин, является антимюллеровский гормон (АМН).

Мелкоклеточный и нейроэндокринный рак

Заболеваемость

- Данные опухоли встречаются редко и составляют примерно 1% всех злокачественных опухолей яичников. Мелкоклеточный рак яичников был выделен в отдельную группу лишь в 1979 году.

- К опухолям этой группы относятся:
 - Мелкоклеточный рак яичников легочного типа;
 - Мелкоклеточный рак яичников гиперкальциемического типа;
 - Немелкоклеточный рак яичников (крупноклеточный вариант);
 - Классический первичный карциноид (высоко дифференцированный нейроэндокринный рак);
 - Классический карциноид, развившийся при метастазировании из первичной гастроинтестинальной опухоли.

Диагностика

- Являясь редким гистологическим вариантом, мелкоклеточный рак яичников часто характеризуется очень агрессивным течением с высоким уровнем смертности, особенно если он был диагностирован на поздних стадиях.
- В 70% случаях при мелкоклеточном раке яичников гиперкальциемического типа встречается гиперкальциемия; также может быть гипонатриемия и задержка жидкости.
- Мелкоклеточный рак яичников легочного типа часто протекает как классический мелкоклеточный рак легких, поэтому важно исключить первичное поражение легких.
- На первом этапе необходимо выполнить КТ или МРТ исследования, но на основании только этих данных нельзя будет отличить данную патологию от любого другого варианта поражения яичников. Определенную роль в постановке стадии заболевания может сыграть ПЭТ, позволяющая обнаружить очаги наибольшей метаболической активности.
- Карциноиды или высоко дифференцированные нейроэндокринные опухоли являются менее агрессивными опухолями, обычно метастазирующими в яичник при первичном поражении гастроинтестинального тракта и редко встречающимися при первичном поражении яичников.
- Неспецифическим маркером, который можно использовать при наблюдении, является СА 125. Также при данной патологии может быть повышен уровень нейрон-специфической энзимазы.
- Для диагностики нейроэндокринных опухолей используются специальные методы визуализации и определяются специфические маркеры.

Хирургическое лечение

- Стандартным хирургическим подходом является выполнение оптимального хирургического вмешательства без остаточных проявлений заболевания. Молодым женщинам при одностороннем поражении яичников может быть предложена органосохраняющая операция с последующим проведением адъювантной химиотерапии. В любом случае важным является получение результатов гистологии.

Адъювантная терапия

- На сегодняшний день не было проведено ни одного рандомизированного клинического исследования, касающегося данной проблемы. В рамках Международного общества онкогинекологов Harrison доложил результаты ряда небольших клинических исследований и 17 клинических случаев, а Crowder представил обзор по всему мелкоклеточному раку яичников.
- Режимы химиотерапии обычно аналогичны тем, что используются при мелкоклеточном раке легких, со стандартным включением препаратов платины и этопозида I линии.
- При рецидивах заболевания, а также у пациентов с плохим прогнозом могут быть использованы режимы на основе ифосфамида, такие как VICE или CAVE. Весьма многообещающими при этом высоко агрессивном раке выгля-

дят статьи об использовании карбоплатина и паклитаксела в еженедельном режиме.

- Клинические случаи, доложенные Harrison, показали, что облучение таза улучшает выживаемость, и может быть использовано в дальнейшем.

Наблюдение и прогноз

- Известно лишь несколько случаев длительной безрецидивной выживаемости больных мелкоклеточным раком яичников, и все они касаются только пациенток с I стадией заболевания. Часто рано развивается рецидив, ухудшающий прогноз, но так как среди пациенток преобладают женщины молодого возраста, им может быть рассмотрено проведение II или III линий химиотерапии. Наблюдение пациенток с данной патологией не имеет особенностей и заключается в проведении стандартных клинических и лучевых исследований.
- Описаны случаи первичного карциноида яичников или нейроэндокринной опухоли яичников, хотя наиболее часто встречается их вторичное поражение. Первичные карциноиды яичников могут иметь вид островков или трубочек. Они также интересны тем, что могут стать причиной развития карциноидного синдрома, без вовлечения печени. Яичниковая вена впадает непосредственно в полую вену, тромбоз которой может привести к фибрированию клапанов правого желудочка, а впоследствии — к правожелудочковой недостаточности и гепатомегалии. Обычно это является неожиданным при выполнении хирургического вмешательства, принципом которого является применение агрессивной тактики, несмотря на маленький размер опухолей и ограничение одним яичником.
- В случае выявления нейроэндокринной опухоли, дополнительными методами исследования в послеоперационном периоде будут анализ крови на гормоны и остеосцинтиграфия.

Герминогенные опухоли

Заболееаемость

- Герминогенные опухоли составляют 5% всех опухолей яичников, но у лиц молодого возраста составляют > 75% опухолей. Наиболее часто встречаются дермоидные кисты (зрелые тератомы), обычно являющиеся доброкачественными опухолями, составляющими около 20% всех опухолей яичников. При радиологическом исследовании дермоид имеет характерный вид с наличием в ткани опухоли волос, зубов и хрящевых образований.
- Тактика действия при выявлении данных опухолей заключается в выполнении органосохраняющего хирургического вмешательства с последующим проведением адъювантной химиотерапии.
- Классификация герминогенных опухолей яичников:
 - Дисгерминома;
 - Опухоль желточного мешка (эндодермального синуса);
 - Эмбриональный рак;
 - Полиэмбриома;
 - Хорионкарцинома;
 - Тератома:
 - Зрелая;
 - Незрелая;
 - Дермоидная киста (зрелая кистозная тератома) или дермоидная киста с малигнизацией;
 - Монодермальная или высокоспециализированная тератома: яичниковый зуб, злокачественный яичниковый зуб и карциноид;
 - Смешанные формы.

Диагноз

- Обычно герминогенные опухоли развиваются у женщин молодого возраста, и часто первыми симптомами является обнаружение опухолевой массы в малом тазу, выявление которой с учетом молодого возраста, должно наводить на мысль о возможной герминогенной опухоли яичников.
- Опухолевые маркеры не всегда помогут поставить диагноз, но в обязательном порядке должны быть определены уровни АФП, ХГЧ и ЛДГ.
- Необходимо проведение визуальных методов исследования, в частности МРТ, которая позволит обнаружить патогномичные для дермоидных кист признаки (такие как содержание жира и кальция). Заподозрить дисгерминому можно при выявлении у молодых пациентов по данным КТ, МРТ или УЗИ солидной массы. Визуальные методы исследования не являются специфичными, но позволяют определить стадию заболевания.
- Молодым пациенткам с дисгенезией гонад необходимо провести генетическое исследование с целью исключения синдрома Swire.

Хирургическое лечение

- У большинства пациенток заболевание диагностируют на I стадии, что позволяет выполнить органосохраняющее оперативное вмешательство. Нет необходимости выполнять радикальную операцию с целью адекватного хирургического стадирования, т.к. последующая терапия является весьма эффективной.
- К женщинам в глубокой постменопаузе требуется стандартный подход.
- При распространенном процессе необходимо выполнять хирургические вмешательства с максимальным удалением опухолевых масс с последующей химиотерапией, позволяющей эффективно справиться с остаточными проявлениями заболевания.

Адъювантная терапия

- В связи с тем, что в 2/3 случаях заболевание выявляют на I стадии, проведение адъювантной химиотерапии не требуется; в послеоперационном периоде необходимо лишь тщательное динамическое наблюдение согласно существующим протоколам.
- При распространенном процессе необходимо проведение химиотерапии по схеме ВЕР. В большинстве исследований говорится о проведении 4-х курсов химиотерапии по этой схеме, хотя по последним данным можно обойтись и более консервативным подходом.
- Опухоли желточного мешка имеют более агрессивную природу, и во всех случаях в послеоперационном периоде требуют проведения адъювантной химиотерапии. Исключение составляет IA стадия заболевания, при которой ее можно избежать и ограничиться тщательным динамическим наблюдением с определением уровня АФП.

Наблюдение и прогноз

- Большинство рецидивов возникает в течение первых 12-18 месяцев преимущественно в полости таза и забрюшинных л/узлах. Первым сигналом рецидива заболевания является рост уровня опухолевых маркеров. Проведение визуальных методов исследования также важно при мониторинговании этих пациентов. Поэтому даже при низкой вероятности рецидива заболевания, подобный подход позволяет выявить большинство рецидивов, которые потребуют в дальнейшем проведение специфической терапии.
- Традиционно стандартным методом динамического наблюдения являлась КТ, но в настоящее время все чаще используется МРТ исследование, позволяющее избежать чрезмерной лучевой нагрузки на обычно молодую группу пациенток, страдающих данным заболеванием.

- Индукционная химиотерапия обычно высоко эффективна у ранее нелеченных пациенток; и, в отличие от герминогенных опухолей у мужчин, рецидивы герминогенных опухолей у женщин, ранее получавших химиотерапию, трудно поддаются лечению и обычно являются инкурабельными.

Злокачественный яичниковый зоб

Заболеваемость

- Злокачественный яичниковый зоб — это опухоль эндодермального происхождения с признаками дифференцировки из клеток щитовидной железы или С-клеток. Она развивается внутри тератом и встречается крайне редко.
- Типичными являются зрелые кистозные тератомы, составляющие до 20% всех опухолей яичников и в 15% случаях содержащие ткань щитовидной железы. Вариантом этой группы опухолей является яичниковый зоб, содержащий более 50% ткани щитовидной железы. Он составляет 3% всех тератом яичников. Малигнизация встречается редко, и определить ее бывает сложно. Есть данные о том, что вероятность малигнизации колеблется между 0,1% и 0,3%.
- Метастазирование возникает редко, меньше чем в 5% случаев. Описаны случаи редкого метастазирования щитовидной железы в яичники, которые также требуют проведения дифференциальной диагностики. Logan опубликовал ряд клинических случаев, где первичная карцинома щитовидной железы метастазировала в яичники, и несмотря на то, что данные случаи являются казуистическими, их также необходимо исключать.
- Последняя статья, представленная Roth и Talerman, демонстрирует иной взгляд на течение этих опухолей. Известно, что пик заболеваемости приходится на женщин в постменопаузе, находящихся на 5-м и 6-м десятилетиях жизни. На дооперационном этапе эти опухоли диагностируются редко и обычно являются случайными находками. Обычно они поражают один, чаще левый яичник.

Хирургическое лечение

- До сих пор в литературе нет четких данных не только об объеме хирургического вмешательства при данной патологии, но также и о необходимости проведения адъювантной химиотерапии. В большинстве статей говорится о том, что если яичниковый зоб был выявлен случайно у женщины в постменопаузе или у женщины, имеющей семью, ей необходимо выполнить гистерэктомию или билатеральную сальпингооварэктомию.
- Молодым женщинам при локализации опухоли в пределах яичника и отсутствии компонента зрелой кистозной тератомы, может быть предложено органосохраняющее лечение. Тем не менее, ряд ученых считают, что хирургическое вмешательство необходимо выполнять только в тех случаях, когда семья уже спланирована. При распространенном процессе необходимо придерживаться агрессивной хирургической тактики.

Послеоперационное лечение

- При злокачественном яичниковом зобе в послеоперационном периоде необходимо ставить вопрос о выполнении тиреоидэктомии, и само ведение больных должно быть таким, как при раке щитовидной железы. Тиреоидэктомию необходимо выполнить до радиойодтерапии и абляции, в противном случае йод будет избирательно накапливаться в ткани щитовидной железы, а не в ткани яичника.
- Применение радиойодабляции позволит выявить другие функционально активные ткани и уничтожить остатки ткани щитовидной железы, что в итоге позволит использовать тиреоглобулин в качестве опухолевого маркера.

Дискутабельным остается вопрос о том, что данный подход может быть чрезмерным, но в тех клиниках, где он был применен в качестве стандарта, выживаемость была самой высокой.

Наблюдение и прогноз

- Обычно, если лечение было проведено в оптимальном объеме, — прогноз хороший.
- Необходимо тщательное клиническое наблюдение и заместительная гормонотерапия йодсодержащими препаратами в дозах, полностью подавляющих действие тиреостимулирующего гормона.
- Динамическое определение уровня тиреоглобулина заменило необходимость регулярного выполнения радиоiodсцинтиграфии. Уровень тиреоглобулина является маркером при данном заболевании, и любое изменение его значения или появление антител к тиреоглобулину является поводом для обследования в связи с возможностью возникновения рецидива.
- Нет данных об информативности ПЭТ или КТ исследований при данной патологии.
- Наблюдение необходимо проводить в течение всей жизни, мониторируя функцию щитовидной железы и определяя уровень тиреоглобулина.

Плоскоклеточный рак яичников, развивающийся из дермоидной кисты/тератомы

Заболеваемость

- Среди всех опухолей яичников чаще всего встречаются дермоидные кисты, которые практически всегда носят доброкачественный характер. Тем не менее, в 1-2% случаев у женщин в постменопаузе они могут малигнизировать. Самым частым вариантом малигнизации, составляющим более 80%, является плоскоклеточный рак. Обычно он развивается у женщин старших возрастных групп и диагностируется поздно только благодаря появлению симптомов сдавления.

Хирургическое лечение

- При удалении данных опухолей используется радикальный хирургический подход. Эти опухоли обычно выявляют на 20 лет позже, чем простые дермоидные кисты. Обычно диагноз ставят после выполнения аднексэктомии или цистэктомии обычной дермоидной кисты.
- Если плоскоклеточный рак ограничен только яичником, прогноз хороший и нет необходимости расширять объем хирургического вмешательства. Напротив, если опухоль выходит за пределы яичника и операция была нерадикальной, даже краткосрочный прогноз будет плохим, и повторное хирургическое вмешательство выполнять не рекомендуется. В отдельных клинических случаях можно обсуждать вопрос о выполнении повторной операции.

Адювантная терапия

- В связи с тем, что эти опухоли встречаются редко, нет четких данных об их ведении. Рекомендуется проведение химиотерапии и/или облучения. При I стадии заболевания, при отсутствии разрыва капсулы яичника, прогноз в отношении заболевания хороший, и нет необходимости проведения адъювантной химиотерапии. При распространенном процессе рекомендуется провести химиотерапию на основе препаратов платины, хотя воздействуем ли мы при этом на плоскоклеточный компонент или лечим тератому остается неясным.
- Для лечения тератомы рекомендуют режимы на основе платины и 5ФУ. В качестве альтернативы могут быть предложены режим ВЕР или режимы с включе-

нием карбоплатина и паклитаксела. Редкость этих опухолей не позволяет проводить клинические исследования, но выработка стандартов подхода в каждой клинике позволит накопить знания и опыт по лечению данной патологии.

- Через такие организации как ESMO, ESGO и GCIG может быть выработан международный подход, позволяющий лучше понять данную патологию и обмениваться опытом. В некоторых руководствах рекомендуется проводить облучение малого таза, но опять же, нет доказательств того, что это позволит улучшить выживаемость. Лучевую терапию лучше проводить при возникновении изолированного рецидива в полости малого таза.

Наблюдение

- Наблюдение, главным образом, заключается в проведении клинических и визуальных обследований. Опухолевые маркеры практически не играют никакой роли. Рекомендуемый период наблюдения — 5 лет.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Colombo N, Peiretti M, Castiglione M. Non-epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20 (Suppl 4): iv24–iv26.
2. Plaxe SC. Chasing zebras: the study and treatment of rare diseases. *Gynecol Oncol* 2006; 100: 227–228.
3. van de Vijver MJ. Pathology of uncommon ovarian cancers. *ECCO 14 Educational Book. Eur J Cancer Suppl* 2007; 5: 239–242.
4. Tavassoli FA, Devilee P (eds): World health organization classification of tumors: Tumours of the breast and female genital organs. Lyon: IARC Press 2003.
5. Wheeler JE. Pathology of malignant ovarian epithelial tumors and miscellaneous and rare ovarian and para-ovarian neoplasms. In Rubin SC, Sutton GP (eds): *Ovarian Cancer*, 2nd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001; 99–134.
6. Sood AK, Sorosky JI, Gelder MS et al. Primary ovarian sarcoma: analysis of prognostic variables and the role of surgical cytoreduction. *Cancer* 1998; 82: 1731–1737.
7. Duska LR, Garrett A, Eltabbakh GH et al. Paclitaxel and platinum chemotherapy for malignant mixed Mullerian tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 2002; 85: 459–463.
8. Mano MS, Rosa DD, Azambuja E et al. Current management of ovarian carcinosarcoma. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 316–324.
9. Colombo N, Parma G, Zanagnolo V, Insinga A. Management of ovarian stromal cell tumours. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2944–2951.
10. Gershenson DM. Management of early ovarian cancer: germ cell and sex cord stromal tumors. *Gynecol Oncol* 1994; 55 (Suppl): S62–S72.
11. Gershenson DM. Fertility-sparing surgery for malignancies in women. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005; 34: 43–47.
12. Homesley HD, Bundy BN, Hurteau JA et al. Bleomycin, etoposide, and cisplatin combination chemotherapy of ovarian granulosa cell tumors and other stromal malignancies: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1999; 72: 131–137.
13. Visser JA, de Jong FH, Laven JS, Themmen AP. Anti-Müllerian hormone: a new marker for ovarian function. *Reproduction* 2006; 131: 1–9.
14. Scully RE. Tumors of the Ovary and Maldeveloped Gonads. *Atlas of Tumor Pathology*, second series, fascicle 16. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology 1979.
15. Crowder S, Tuller E. Small cell carcinoma of the female genital tract. *Semin Oncol* 2007; 34: 57–63.
16. Strosberg J, Nasir A, Cragun J et al. Metastatic carcinoid tumor to the ovary. A clinicopathologic analysis of seventeen cases. *Gynecol Oncol* 2007; 106: 65–68.
17. Ramage JK, Davies AH, Ardill J et al. UKNETwork for Neuroendocrine Tumours. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut* 2005; 54 (Suppl 4): iv1–16.
18. Harrison ML, Hoskins P, du Bois A et al. Small cell of the ovary, hypercalcemic type—Analysis of combined experience and recommendation for management. A GCIG study. *Gynecol Oncol* 2006; 100: 233–238.
19. Murugaesu N, Schmid P, Dancey G et al. Malignant ovarian germ cell tumors: identification of novel prognostic markers and long-term outcome after multimodality treatment. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4862–4866.
20. Williams S, Blessing JA, Liao SY et al. Adjuvant therapy of ovarian germ cell tumors with cisplatin, etoposide, and bleomycin: a trial of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1994; 12: 701–706.
21. Horwich A, Sleijfer DT, Fossa SD et al. Randomized trial of bleomycin, etoposide, and cisplatin com-

- pared with bleomycin, etoposide, and carboplatin in good prognosis metastatic nonseminomatous germ cell cancer: a Multi-institutional Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1844–1852.
22. Williams SD, Blessing JA, Hatch K, Homesley HD. Chemotherapy of advanced ovarian dysgerminoma: trials of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1950–1955.
 23. Hackethal A, Brueggmann D, Bohlmann M et al. Squamous cell carcinoma in mature cystic teratoma of the ovary: systematic review and analysis of published data. *Lancet Oncol* 2008; 9: 1173–1180.
 24. Logani S, Baloch ZW, Snyder PJ et al. Cystic ovarian metastasis from papillary thyroid carcinoma: a case report. *Thyroid* 2001; 11: 1073–1075.
 25. Timmins PF, Kuo DY, Anderson PS et al. Ovarian carcinoid: management of primary and recurrent tumours. *Gynecol Oncol* 2000; 76: 112–114.
 26. Roth LM, Miller AW, Talerman A. Typical thyroid carcinoma arising in struma ovarii: a report of 4 cases and review of literature. *Int J Gynecol Pathol* 2008; 27: 496–506.
 27. Roth LM, Talerman A. The enigma of struma ovarii. *Pathology* 2007; 39: 139–146.
 28. Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Sheanakul C et al. Squamous cell carcinoma arising from dermoid cyst: case reports and review of literature. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13: 558–563.
 29. Hackethal A, Brueggmann D, Bohlmann M et al. Squamous cell carcinoma in mature cystic teratoma of the ovary: systematic review and analysis of published data. *Lancet Oncol* 2008; 9: 1173–1180.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: октябрь 2008 г.

Обновленная версия: март 2010 г

Перевод с английского: А. Д. Петрова.

Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при раке шейки матки

C. Haie-Meder¹, P. Morice² & M. Castiglione³

¹Department of Radiation Oncology;

²Department of Gynecologic Surgery Institute Gustave Roussy, Villejuif, France;

³RGT, University of Geneva, Geneva, Switzerland

Заболеваемость

- В странах Европейского союза средний показатель ежегодной заболеваемости раком шейки матки составляет 13,2 случаев на 100 тыс. женщин, а смертности — 5,9 случаев на 100 тыс. женщин в год. Ежегодно в мире выявляется около 500 тыс. новых случаев рака шейки матки, приводящих к 274000 смертей. В структуре смертности от всех опухолей среди женщин рак шейки матки занимает третье место. В связи с недоступностью скрининга и лечебных программ смертность в развивающихся странах в 10 раз выше (80% всех новых случаев) по сравнению с развитыми странами. В странах европейского союза отмечается достаточный объем скрининговых программ. Для развивающихся стран недавно выявленными факторами риска развития рака шейки матки явились раннее начало половой жизни и ранние беременности.
- Вирус папилломы человека (HPV) с высоким уровнем передачи половым путем ответственен практически за все случаи развития рака шейки матки. HPV-16 и HPV-18 типы вирусов имеют наивысший онкогенный потенциал. В дополнение к стандартным методам скрининга, включающим тест Папаниколау и выявление ДНК HPV, в настоящее время доступной первичной профилактикой рака шейки матки является вакцинация от HPV. Высокая эффективность вакцин может существенно снизить частоту развития рака шейки матки, предотвратив до 70% новых случаев. Однако стоимость вакцины препятствует широкому ее применению.

Диагноз

- Морфологический диагноз рака шейки матки должен быть верифицирован в соответствии с классификацией ВОЗ, основанной на данных биопсии опухоли.

Стадирование и оценка риска

- Наиболее широко используемой классификацией является классификация FIGO. Эта классификация основывается на определении распространенности опухолевого процесса, выявляемого в ходе клинического обследования, учитывающая размеры опухоли, вовлечение в патологический процесс влагалища и/или параметрия, мочевого пузыря и прямой кишки (таблица №1). После недавнего пересмотра классификации FIGO в нее была добавлена подгруппа IIA, основанная на клинической оценке размеров опухоли. К дополнительным методам обследования относятся рентгенография легких и внутривенная рентгенопельнограмма, показатели которых также учитываются в данной классификации.
- В настоящее время магнитно-резонансная томография (МРТ) рассматривается как дополнительный метод обследования, превосходящий КТ-исследование в оценке распространенности опухоли, но в оценке поражения лимфатических узлов оба метода равнозначны. Магнитно-резонансная томография должна быть предпочтительнее в сравнении с компьютерной томографией, и должна включать исследование таза и брюшной полости. Чувствительность МРТ

значительно улучшается при использовании в качестве контрастного препарата ультра маленьких частиц оксида железа (USPIO). В настоящее время Гинекологическая Онкологическая Группа проводит исследования по использованию USPIO. Сообщается о 100% чувствительности и 9% специфичности позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). В настоящее время продолжается изучение значимости ПЭТ, ее сравнивают с хирургическим стадированием тазовых и парааортальных лимфоузлов. Компьютерная томография может быть использована для выявления метастатического поражения органов грудной клетки.

- Хирургическое стадирование тазовых и парааортальных лимфоузлов является обязательным. Необходимость определения сторожевого лимфатического узла при ранних стадиях рака шейки матки находится на этапе изучения. Данная техника представляется выполнимой для оценки сторожевого лимфатического узла с высокой частотой выявления и низким уровнем ложноотрицательных результатов. Кроме того определение сторожевого лимфатического узла представляет собой более чувствительный метод, чем тазовая лимфаденэктомия.
- Оценка факторов риска включает размеры опухоли, стадию заболевания, вовлечение лимфатических узлов, сосудистую инвазию и гистологический подтип.
- Самым частым гистологическим типом является плоскоклеточный рак, который встречается в 80-90% случаев. Аденокарцинома наблюдается в 10-20% случаев рака шейки матки, с ростом встречаемости среди близких родственников в развитых странах по сравнению с плоскоклеточным раком. Аденокарцинома сопровождается значительно более низким уровнем выживаемости в сравнении с плоскоклеточным раком.

Таблица №1. Стадирование рака шейки матки (FIGO)

0	Рак <i>in situ</i> (преинвазивная карцинома)
I IA IA1 IA2 IB IB1 IB2	Инвазивный рак, поражающий только шейку матки, диагностируется микроскопически Все макроскопически видимые поражения относятся к стадии IB Инвазия ≤ 3 мм в глубину и ≤ 7 мм в ширину Инвазия в глубину от 3 до 5 мм и ≥ 7 мм в ширину Клинически проявляемый рак шейки матки Опухоль ≤ 4 см в диаметре Опухоль ≥ 4 см в диаметре
II IIA IIA1 IIA2 IIB	Опухоль распространяется на матку, но не на стенки таза и не на нижнюю треть влагалища Параметрий не вовлечен Опухоль ≤ 4 см в диаметре Опухоль ≥ 4 см в диаметре Опухолевое поражение параметрия
III IIIA IIIB	Опухоль распространяется на стенки таза и/или нижнюю треть влагалища и/или гидронефроз или нефункционирующая почка Вовлечение нижней трети влагалища, нет распространения на стенки таза Распространение на стенки таза и/или гидронефроз или нефункционирующая почка
IVA IVB	Распространение на прямую кишку и/или мочевого пузыря Отдаленные метастазы

Лечение

- Необходимо проведение комплексного лечения, основанного на размере опухоли и распространенности опухолевого процесса.

Стадия IA1 по FIGO

- Стандартом лечения является конизация шейки матки в пределах интактных краев или обычная гистерэктомия (в зависимости от возраста пациентки). В случае вовлечения в патологический процесс кровеносных и лимфатических сосудов рекомендуется выполнять тазовую лимфаденэктомию. Для пациенток с наличием, по крайней мере, двух факторов риска (глубокая стромальная инвазия, сосудистая инвазия, большой размер опухоли) необходимо обсуждать вопрос о возможной послеоперационной лучевой терапии области таза с/без сопутствующей химиотерапией. Пациентам с вовлеченными краями резекции, вовлечением параметрия или тазовых лимфатических узлов стандартом лечения является дополнительная химиолучевая терапия.

Стадия IA2 по FIGO

- Хирургический метод лечения является стандартом. Вариантами выбора являются конизация или ампутация шейки матки у молодых пациентов и простая или расширенная гистерэктомия у пациенток старшего возраста. Обязательным этапом является тазовая лимфаденэктомию. Пациентам с вовлеченными краями резекции, вовлечением параметрия или тазовых лимфатических узлов стандартом лечения является дополнительная химиолучевая терапия.

Стадия IB1 по FIGO

- Для этой стадии заболевания стандарта лечения не существует. Вариантами выбора являются хирургический метод лечения, наружное облучение в сочетании с брахитерапией или комбинированный радиохирургический метод. Стандарт хирургического лечения представлен радикальной гистерэктомией, двусторонней овариэктомией и тазовой лимфаденэктомией. Органосохраняющая хирургия (радикальная ампутация шейки матки) может применяться при опухолях с благоприятными прогностическими факторами. Потенциальными кандидатами для органосохраняющих операций являются пациенты с опухолями, имеющими наибольший диаметр <20 мм, без сосудистой инвазии и без поражения лимфатических узлов. В литературном обзоре, включавшем 548 пациентов, подвергшихся радикальной ампутации шейки матки и лимфаденэктомии, сообщалось о частоте рецидивов равной ~5%, после выполнения стандартной кольпогистерэктомии. Беременность у этих женщин развивалась в 41-78% случаев. Тем не менее, эти данные не представлены на I уровень доказательной медицины.
- Комбинированная радиохирургия обычно состоит из предоперационной брахитерапии и последующего оперативного лечения через 6-8 недель. Для пациентов, которым проводилось хирургическое лечение или предоперационная брахитерапия по поводу пораженных тазовых лимфоузлов, стандарт лечения состоит из дополнительной одновременной химиолучевой терапии.

Стадия IB2–IVA по FIGO

- Стандартом лечения является одновременная химиолучевая терапия. Этот метод превосходит лучевую терапию в отношении локального контроля, частоты метастазирования, безрецидивной и общей выживаемости. Недавно был проведен мета-анализ, основанный на 18 исследованиях с включением 3452 пациенток. У 85% пациенток применялись цисплатинсодержащие режимы хи-

миотерапии. Результаты показали, что применение химиолучевого лечения улучшает 5-летнюю выживаемость на 6% (с 60 до 66%), а 5-летнюю безрецидивную выживаемость на 8%. Значительное преимущество было продемонстрировано в двух исследованиях, в которых химиотерапия применялась после химиолучевого лечения, улучшив 5-летнюю выживаемость на 19%. Пациенты с установленными IB2-IIA/В стадиями могут получить больший эффект от химиолучевой терапии, чем пациенты с III или IVA стадиями, 5-летняя выживаемость при этом улучшается на 10% при IB-IIA стадиях заболевания, на 7% — при IIB и на 3% — при IIIB-IVA стадиях.

- Для проведения химиолучевой терапии используются режимы, как платиносодержащие, так и безплатиновые, показывающие схожую эффективность. Тем не менее наиболее распространенным режимом является еженедельное введение цисплатина в дозе 40 мг/м² в монотерапии. Совместная химиолучевая терапия увеличивает риск развития острой токсичности, особенно гастроинтестинальной и гематологической. Отсроченная токсичность, вызываемая применением данного комбинированного подхода, активно не изучалась.
- Наружное облучение комбинируется с брахитерапией, при этом общая продолжительность лечения не должна превышать 55 дней. Брахитерапия, основанная на 3-D MPT, улучшает местный контроль болезни. Роль дополнительной экстрафасциальной гистерэктомии после лучевой терапии оценивалась в ходе рандомизированного исследования. Не было получено различий в выживаемости в обеих исследуемых группах. Для пациентов с персистирующим течением болезни может быть рассмотрено дополнительное хирургическое лечение.
- Роль адъювантной химиотерапии после химиолучевой терапии остается неясной, что требует ее изучения в последующих исследованиях. В недавно проведенном рандомизированном исследовании была показана эффективность адъювантной химиотерапии режимом цисплатин — гемцитабин после химиолучевой терапии.
- Вопрос о назначении неоадъювантной химиотерапии остается спорным, в настоящее время роль ее изучается в исследовании EORTC (55994). Данные мета-анализа демонстрируют преимущество неоадъювантной химиотерапии с последующей операцией над лучевой терапией в отношении показателя общей выживаемости. Несмотря на эти результаты неоадъювантная терапия не является стандартом лечения по двум причинам: первая — несовершенная контрольная группа (только лучевая терапия) сравнивалась с существующим стандартом химиолучевой терапии, и вторая — результаты исследования GOG 141, не показавшие преимущества неоадъювантной химиотерапии винкристином и цисплатином с последующей радикальной гистерэктомией и тазовой и парааортальной лимфаденэктомией при распространенной IB стадии.
- Использование рекомбинантного человеческого эритропоэтина для увеличения уровня гемоглобина в качестве сопутствующей терапии при химиолучевом лечении в одном из рандомизированных исследований потерпело неудачу в связи с высокой частотой развития тромбоэмболических осложнений. В исследование было включено менее 25% от запланированного количества участников, при этом статистически значимых различий в частоте развития тромбоэмболий получено не было.

Стадия IVB по FIGO

- Выбор режима химиотерапии должен основываться на существующих сопутствующих заболеваниях у каждого конкретного пациента и потенциальной токсичности от проводимого лечения.
- Платиносодержащие комбинации химиотерапии потенциально более эффективны. В рандомизированном исследовании, проведенном GOG, сравниваю-

щем эффективность комбинации цисплатина с топотеканом и монотерапию цисплатином, было показано статистически значимое увеличение медианы общей выживаемости, медианы безрецидивной выживаемости и общего ответа на лечение в группе комбинированной химиотерапии. В другом рандомизированном исследовании, организованном GOG, сравнивались четыре цисплатин содержащих дуплета. Наибольшую эффективность показала комбинация цисплатина с паклитакселом, однако, без статистически значимых различий.

Местные и отдаленные рецидивы

- Стандартным методом лечения для большинства пациентов является паллиативная химиотерапия. В случаях развития рецидива в полости таза вариантом лечения может быть хирургия на органах таза (экзентерация таза в большинстве случаев). Лучевая терапия может назначаться тем пациентам с рецидивом в полости таза, которые прежде ее не получали.

Наблюдение

- В настоящее время не существует стандартного алгоритма оптимального наблюдения. Клиническое и гинекологическое обследование, включая исследование мазка по Папаниколау, выполняются каждые 3 месяца в течение первых 2-х лет, каждые 6 месяцев в течение следующих 3 лет, и ежегодно в дальнейшем.
- Исследование уровня маркера SCC при плоскоклеточном раке может быть применимо для наблюдения пациентов с изначально повышенным его уровнем. ПЭТ/КТ могут сыграть роль в выявлении локального рецидива и метастатической болезни на начальных этапах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics. 2002; *CA Cancer J Clin* 2005(55): 74–108.
2. Anttila A, von Karsa L, Aasmaa A et al. Cervical cancer screening policies and coverage in Europe. *Eur J Cancer* 2009; 15: 2649–2658.
3. Louie KS, de Sanjose S, Diaz M et al. Early age at first sexual intercourse and early pregnancy are risk factors for cervical cancer in developing countries. *Br J Cancer* 2009; 100: 1191–1197.
4. Hakim AA, Dinh TA. Worldwide impact of the human papillomavirus vaccine. *Curr Treat Opt Oncol* 2009; 10: 44–53.
5. FIGO committee on Gynecologic Oncology. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix and endometrium. *Int J Gynecol Obstet* 2009; 105: 103–104.
6. Trimble EL. Cervical cancer state-of-the-clinical-science meeting on pretreatment evaluation and prognostic factors, September 27–28, 2007: proceedings and recommendations. *Gynecol Oncol* 2009; (114): 145–150.
7. Rockall AG, Sohaib SA, Harisinghani MG et al. Diagnostic performance of nanoparticle-enhanced magnetic resonance imaging in the diagnosis of lymph node metastases in patients with endometrial and cervical cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2813–2821.
8. Magné N, Chargari C, Vicenzi L et al. New trends in the evaluation and treatment of cervix cancer: the role of FDG-PET. *Cancer Treat Rev* 2008; 34: 671–681.
9. Gortzak-Uzan L, Jimenez W, Nofech-Mozes S et al. Sentinel lymph node biopsy vs. pelvic lymphadenectomy in early stage cervical cancer: is it time to change the gold standard? *Gynecol Oncol* 2010; 116: 28–32.
10. Barbera L, Thomas G. Management of early and locally advanced cervical cancer. *Semin Oncol* 2009; 36: 155–169.
11. Gien LT, Beauchemin MC, Thomas G. Adenocarcinoma: a unique cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2010; 116: 140–146.
12. Gaducci A, Sartori E, Maggino T et al. The clinical outcome of patients with stage Ia1 and Ia2 squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a Cooperation Task Force (CTF) study. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003; 24: 513–516.
13. Gray HJ. Primary management of early stage cervical cancer (IA1-IB) and appropriate selection of adjuvant therapy. *J Natl Compr Canc Netw* 2008; 6: 47–52.
14. Landoni F, Maneo A, Colombo A et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet* 1997; 350: 535–540.

15. Beiner ME, Covens A. Surgery insight: radical vaginal trachelectomy as a method of fertility reservation for cervical cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2007; 4: 353–361.
16. Keys HM, Bundy TM, Stehman FB et al. Radiation therapy with and without extrafascial hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma: a randomized trial of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2003; 89: 343–353.
17. Green JA, Kirwan JM, Tierney JF et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2001; 358: 781–786.
18. Lukka H, Hirte H, Fyles A et al. Concurrent cisplatin-based chemotherapy plus radiotherapy for cervical cancer—a meta-analysis. *Clin Oncol* 2002; 14: 203–212.
19. Vale C, Tierney JF, Stewart LA et al. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5802–5812.
20. Gonzales Duenas A, Zarba JJ, Alcedo JC et al. A phase III study comparing concurrent gemcitabine (Gem) plus cisplatin (Cis) and radiation followed by adjuvant Gem plus Cis versus concurrent Cis and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 2009; 27 (18 Suppl): Abstr CRA5507.
21. Thomas G, Shamshad A, Hoebbers F et al. Phase III trial to evaluate the efficacy of maintaining haemoglobin levels above 12.0 g/dL with erythropoietin vs above 10.0 without erythropoietin in anemic patients receiving concurrent radiation and cisplatin for cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 108: 317–325.
22. Girinsky T, Rey A, Roche B et al. Overall treatment time in advanced cervical carcinomas: a critical parameter in treatment outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 1051–1056.
23. Pötter R, Dimopoulos J, Georg P et al. Clinical impact of MRI assisted dose volume adaptation and dose escalation in brachytherapy of locally advanced cervix cancer. *Radiother Oncol* 2007; 83: 148–155.
24. Chargari C, Magné N, Dumas I et al. Physics contribution and clinical outcome with 3D MRI-based pulsed dose-rate intracavitary brachytherapy in cervical cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74: 133–139.
25. Neoadjuvant chemotherapy for cervical cancer meta-analysis collaboration. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomised trials. *Eur J Cancer* 2003; 39: 2470–2486.
26. Eddy GL, Bundy BN, Creasman WT et al. Treatment of (bulky) stage IB cervical cancer with or without neoadjuvant vincristine and cisplatin prior to radical hysterectomy and pelvic/para-aortic lymphadenectomy: a phase III trial of the gynecologic oncology group. *Gynecol Oncol* 2007; 106: 362–369.
27. Tzioras S, Pavlidis N, Paraskevaidis E et al. Effects of different chemotherapy regimens on survival for advanced cervical cancer: systematic review and metaanalysis. *Cancer Treat Rev* 2007; 33: 24–38.
28. Long HJ 3rd, Bundy BN, Grendys EC et al. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4617–4625.
29. Monk BJ, Sill MW, Mc Meekin DS et al. Phase III trial of four cisplatincontaining doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecological Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4649–4655.
30. Kew FM, Cruickshank DJ. Routine follow-up after treatment for a gynaecological cancer: a survey practice. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 380–384.
31. Gadducci A, Tana R, Cosio S, Genazzani AR. The serum assay of tumour markers in the prognostic evaluation, treatment monitoring and follow-up of patients with cervical cancer: a review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 66: 10–20.
32. Elit L, Fyles AW, Devries MC et al. Follow-up for women after treatment for cervical cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2009; 114: 528–535.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: январь 2008 г.

Обновленная версия: февраль 2010 г.

Перевод с английского: Е. А. Бурова

Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при раке эндометрия

G. Plataniotis¹ & M. Castiglione²

¹Aberdeen Royal Infirmary, Aberdeen, UK;

²RGT, University of Geneva, Geneva, Switzerland

Заболеваемость

- Рак эндометрия (РЭ) является самой распространенной онкогинекологической патологией в Европе и Северной Америке. РЭ занимает 7-е место среди причин смертности от злокачественных новообразований в Западной Европе и составляет 1-2% от всех смертей вследствие раковых заболеваний. Около 81500 женщин в Европейском Союзе заболевают РЭ каждый год, и тенденция к росту заболеваемости продолжает увеличиваться. Средний возраст заболевшей женщины равен 60 годам, при этом 90% женщин заболевает в возрасте старше 50 лет.
- Стоит отметить, что 5-летняя выживаемость составляет примерно 75%, поскольку у большинства женщин РЭ диагностируется на ранних стадиях болезни вследствие раннего появления нерегулярных маточных кровотечений. Таким образом, у 75% женщин болезнь диагностируется при вовлечении в патологический процесс только матки (I стадия). 5-летняя выживаемость при первой стадии болезни составляет 90%. В некоторых случаях в анамнезе выявляются комплексы гиперплазии/атипии. Большинство случаев рака эндометрия диагностируется в менопаузальном периоде, однако в 25% случаев встречается и в пременопаузе.

Стадирование и факторы риска

- К факторам риска развития РЭ относятся: ожирение, бесплодие, позднее наступление менопаузы, сахарный диабет, длительное бесконтрольное воздействие эстрогенов, прием тамоксифена и оральных контрацептивов.
- Наиболее часто встречаемым типом является эндометриоидная аденокарцинома, в состав которой входит злокачественный железистый компонент. Светлоклеточная и папиллярная серозная карциномы эндометрия по гистологическому строению схожи с аналогичными опухолями яичников и фаллопиевых труб, и относятся к опухолям с неблагоприятным прогнозом.
- Морфологическая классификация рака эндометрия:
 - Эндометриоидная аденокарцинома (75%) (секреторная, реснитчатая, папиллярная или железисто-ворсинчатая)
 - Аденокарцинома с плоскоклеточной метаплазией
 - Аденокарцинома (с доброкачественным плоскоклеточным компонентом)
 - Аденокарцинома (со злокачественным плоскоклеточным компонентом)
 - Папиллярный серозный рак матки (5%-10%)
 - Светлоклеточный рак (1%-5%)
 - Злокачественные смешанные опухоли Мюллера протока или карциносаркомы (1%-2%)
 - Саркомы матки (лейомиосаркома, эндометриальная стромальная саркома, недифференцированная саркома) (3%)
 - Муцинозный рак (1%)
 - Недифференцированные опухоли.

- На основании гистопатологического, молекулярного профиля и клинического течения болезни рак эндометрия подразделяют на два типа. К первому типу относится низкодифференцированная (I-II) аденокарцинома, как правило, эстроген зависимая, диагностируемая на ранних стадиях и характеризующаяся благоприятным течением.
- Ко второму типу рака эндометрия относятся гормонально независимая и высокодифференцированная (III) аденокарцинома, папиллярная и светлоклеточная аденокарцинома и карциносаркомы (злокачественные смешанные опухоли Мюллера протока). Данный тип опухоли характеризуется мутациями в гене p53 и потерей гетерозиготности в нескольких хромосомных локусах и отличается быстрым распространением и плохим прогнозом. Любопытно отметить, что при втором типе опухоли иногда отмечаются молекулярные перестройки, характерные для первого типа, в генах K-ras, PTEN, β -катенин и микросателлитная нестабильность. Эти данные указывают на тот факт, что второй тип опухоли может появляться вследствие утраты способности к дифференцировке уже существующего первого типа.
- Классификация FIGO (Международная федерация гинекологов и акушеров) для рака эндометрия была недавно пересмотрена. Прошлая классификация продемонстрирована в таблице №1, и мы включили ее в это руководство, поскольку уже существующая литература опирается на этот вариант. Новая классификация показана в таблице 2, и мы надеемся, что она будет использована в следующих руководствах.

Таблица №1 Предыдущая классификация FIGO для рака эндометрия

IA	Опухоль в пределах эндометрия
IB	Инвазия в миометрий менее чем на 1/2 его толщины
IC	Инвазия в миометрия более чем на 1/2 его толщины
IIA	Опухоль распространяется на цервикальный канал в пределах эндоцервикальных желез
IIB	Опухоль распространяется на строму шейки матки
IIIA	Прорастание серозной оболочки матки, метастазы в маточные трубы или яичники или наличие опухолевых клеток в асците или смывах с брюшной полости
IIIB	Опухоль распространяется на влагалище
IIIC	Метастазы в тазовые и/или парааортальные лимфатические узлы
IVA	Прорастание слизистой оболочки мочевого пузыря или прямой кишки
IVB	Отдаленные метастазы, в том числе в пределах брюшной полости и метастазы в паховые лимфатические узлы

Таблица №2 Новая классификация FIGO 2009 года для рака эндометрия

I	Опухоль ограничена телом матки
IA	Отсутствие инвазии в миометрий или инвазия менее чем на 1/2 его толщины
IB	Инвазия в миометрий более чем на 1/2 его толщины
II	Опухоль распространяется на строму шейки матки, и ограничена маткой
III	Локальное и/или региональное распространение опухоли
IIIA	Прорастание серозной оболочки матки, метастазы в маточные трубы или яичники
IIIB	Опухоль распространяется на влагалище и/или параметрий
IIIC1	Поражение тазовых лимфатических узлов
IIIC2	Поражение парааортальных лимфатических узлов с или без вовлечения тазовых лимфатических узлов
IV	Прорастание слизистой оболочки мочевого пузыря/прямой кишки, и/или наличие отдаленного метастазирования
IVA	Прорастание слизистой оболочки мочевого пузыря или прямой кишки
IVB	Отдаленные метастазы, в том числе в пределах брюшной полости и метастазы в паховые лимфатические узлы

- В первичную предоперационную диагностику, помимо сбора анамнестических данных, клинического обследования больной и биопсии эндометрия, включается клинический анализ крови, биохимические анализы для определения почечной и печеночной функций и рентгенография органов грудной клетки. При вовлечении в процесс шейки матки, рекомендовано выполнение магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастным усилением.
- Классификация FIGO основывается на хирургическом и патологоанатомическом стадировании карциномы матки (таблицы №1 и 2). В патологоанатомическую оценку входят:
 - Глубина инвазии в миометрий (соотношение инвазии к толщине миометрия);
 - Распространение на строму шейки матки (железистая/стромальная инвазия);
 - Размер и распространение опухоли (тело, нижний маточный сегмент/шейка матки);
 - Распространение опухоли на Фаллопиевы трубы и яичники;
 - Степень дифференцировки опухоли и гистологический вариант (аденокарцинома или светлоклеточный или папиллярный секреторный вариант)
 - Инвазия в лимфатические и сосудистые пространства;
 - Метастазы в лимфатические узлы. Поражение тазовых лимфатических узлов при различных стадиях FIGO составляет: IA-5%, IB — 10%, IC — 15%, II — 20%, III — 55%.

Лечение

Хирургическое лечение

- У большинства больных (75%) рак эндометрия выявляется на I стадии болезни, в связи с появлением ранних клинических признаков патологического маточного кровотечения в постменопаузальном периоде.
- Первоначально проводится хирургическое лечение в объеме тотальной гистерэктомии и двусторонней сальпингоовариэктомии [IA]. Оперативное вмешательство может быть выполнено как при лапаротомии, так и лапароскопиче-

ским способом. Лимфаденэктомия тазовых и парааортальных лимфатических узлов выполняется в некоторых клинических центрах. Споры вокруг необходимости проведения лимфаденэктомии продолжаются, поскольку данная операции может увеличивать риск развития лимфостаза, и не приносит существенного преимущества.

- В Великобритании проводилось рандомизированное исследование по сравнению лимфаденэктомии и адъювантной дистанционной лучевой терапии при раке эндометрия, инициированном Медицинским Исследовательским Советом (MRC) и Национальным Раковым Исследовательским Институтом (NCRI). Проведение тазовой лимфаденэктомии при ранних стадиях рака эндометрия не оказывало влияние на продолжительность жизни и безрецидивную выживаемость, и не может быть рекомендовано в качестве рутинной процедуры с терапевтической целью. Однако считается, что полноценное хирургическое стадирование может оказывать влияние на продолжительность жизни больных.
- Во время хирургической операции органы брюшной полости: печень, диафрагма, сальник, поверхность брюшины подвергаются тщательной ревизии и пальпации. Берутся перитонеальные смывы. При распространении опухоли на шейку матки по данным МРТ и биопсии стромы шейки матки, желательное выполнение радикальной тотальной гистерэктомии и двусторонней сальпингоофорэктомии, выполнение забрюшинной лимфаденэктомии обсуждается.
- С медицинской точки зрения неоперабельным больным с I/II стадиями рака эндометрия (пациенты с сопутствующей патологией, такой как ожирение, сердечнососудистая патология, диабет) может быть предложена дистанционная лучевая терапия и/или брахитерапия (БТ) [I,A].
- Пациенткам с поражением сальника, лимфатических узлов, яичников, метастазами по брюшине, асцитом рекомендовано проведение тотальной гистерэктомии и двусторонней овариоэктомии, и по возможности максимальная циторедуктивная операция. У пациенток с отдаленными метастазами (в легкие, печень) рассматривается проведение паллиативной гистерэктомии в зависимости от общего статуса больной, ожидаемой эффективности лечения и решения консилиума. После хирургического лечения возможно проведение лучевой терапии и/или химиотерапии (см. ниже).

Адъювантная химиотерапия

- При опухоли, с изолированным поражением матки, не было получено окончательных данных, свидетельствующих о пользе адъювантного лечения. Влияние лучевой терапии на увеличение продолжительности жизни тоже не было выявлено. Вопрос о проведении адъювантного лечения решается индивидуально, учитывая факторы, указанные в главе, посвященной стадированию болезни.
- В рандомизированных исследованиях PORTEC-1 (Послеоперационная лучевая терапия при раке эндометрия), GOG 99 (Гинекологическая Онкологическая группа) и ASTEC/EN.5, при проведении адъювантного лечения отмечалось снижение числа местнораспространенных рецидивов болезни, однако влияние на значения продолжительности жизни не было отмечено. В других исследованиях были доложены аналогичные результаты. Было показано, что при первичном распространении болезни в пределах матки, большинство рецидивов распространялись на влагалище, поэтому предположили, что проведение брахитерапии на свод влагалища может использоваться в качестве адъювантного лечения. В исследование PORTEC-2 пациентки с изолированным поражением матки разделялись на две группы: одни получали адъювантную лучевую терапию на малый таз, другие — внутривагинальную брахитерапию. В обеих группах отмечались отсутствие прогрессирования в зоне таза и одинаковая продолжительность жизни.

- Больные с I/II стадиями болезни, относящиеся к группе высокого риска, характеризуются высокой частотой отдаленного метастазирования, поэтому помимо традиционно используемой адъювантной лучевой терапии необходимо рассмотреть вопрос о проведении эффективного системного адъювантного лечения.
- В исследование EORTC 55991 больные I/II стадиями с глубокой инвазией в миометрий, находящиеся в группе высокого риска, и степенью дифференцировки G3, светлоклеточными, серозными папиллярными и недифференцированным опухолями получали либо адъювантную лучевую терапию (ЛТ) с химиотерапией, либо ЛТ без нее. Исходно больные получали 4 курса химиотерапии цисплатином 50 мг/м² + доксорубицином 50 мг/м² или эпирубицином 60 мг/м² (AP). Впоследствии было разрешено использование других режимов химиотерапии: паклитаксел 175 мг/м² + эпирубицин 60 мг/м² + карбоплатин AUC5, и паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин AUC5-6. Данное исследование показало, что проведение адъювантной химиотерапии до или после лучевой терапии приводит к снижению относительного риска на 42% при проведении химиолучевого лечения [HR- 0,56; 95%CI 0,34-0,99; P=0,046]. Это приводит к увеличению 5-летней безрецидивной выживаемости с 75 % (95%CI 67%-82%) до 82% (95% CI 73%-88%).
- Два крупных исследования, проведенных в Италии и Японии, не показали каких-либо различий в значениях продолжительности жизни или безрецидивной выживаемости между ХТ и ЛТ. Методология и полученные результаты в этих исследованиях обсуждаются.
- Для изучения данного вопроса Голландская совместная онкологическая группа и Национальная Онкологическая Исследовательская сеть Великобритании (NCRI UK) организовали проведение рандомизированного исследования PORTEC3, в котором сравниваются одномоментное химиолучевое лечение и адъювантная химиотерапия с лучевой терапией на малый таз у больных находящихся в группе высокого риска и распространенным раком эндометрия (стадиями IB G3 с инвазией в лимфатические и сосудистые пространства; IC или IIA G3; IIB; III; Ib, серозные или светлоклеточные опухоли Ic, II или III стадии).

Химиотерапия при распространенном раке эндометрия или рецидивах болезни

- В двух крупных исследованиях (EORTC 55872 и GOG-107) при сравнении химиотерапии с использованием доксорубицина и цисплатина (AP) с доксорубицином было показано, что при применении комбинации этих препаратов отмечено большее число объективных эффектов, однако значительных различий в продолжительности жизни не выявлялось. Таким образом, использование доксорубицина и цисплатина является стандартным режимом при раке эндометрия. Другие схемы с включением таксанов находятся на стадии изучения.
- В последний обзор Cochrane рассмотрены исследования, в которых женщины с распространенной метастатической эндометриоидной аденокарциномой или рецидивами болезни получали химиотерапевтическое лечение в связи с невозможностью выполнения радикальной операции или облучения. В мета-анализе показано значительное увеличение выживаемости без прогрессирования (HR = 0,80; CI 0,71-0,90; P=0,004), в то время как значение продолжительности жизни имело тенденцию к увеличению (HR = 0,90; 95% CI 0,80-1,03). Добавление паклитаксела к двухкомпонентным схемам химиотерапии приводит к появлению крайне высокой токсичности [I,A]. Другие рандомизированные исследования (например, GOG 209) по изучению данного вопроса еще проводятся.
- Влияние химиотерапии на рак эндометрия также изучалось в исследовании GOG -122. В анализ включено 400 больных раком эндометрия III и IV стадий

и любым гистологическим вариантом (включая серозную и светлоклеточную аденокарциному). В исследовании сравнивалась химиотерапия с лучевой терапией на всю брюшную полость (СОД 30 Гр и 20 фракций) и дополнительно 15 Гр на область малого таза. Больным перед началом лечения требовалось выполнение оперативного вмешательства в объеме тотальной гистерэктомии и двусторонней сальпингоофорэктомии, хирургическое стадирование, резекция опухоли и отсутствие остаточных очагов больше, чем 2 см в диаметре. Биопсия лимфатических узлов не была обязательной. В системное лечение входила химиотерапия, содержащая доксорубин (60 мг/м²) и цисплатин (50 мг/м²) и 1 курс химиотерапии цисплатином. Как показатель продолжительности жизни, так и выживаемость без прогрессирования были выше в группе пациентов получавших химиотерапию.

Гормонотерапия

- Использование гормонотерапии в качестве адъювантного лечения не рекомендуется. При распространенном раке эндометрия и рецидиве болезни возможно использование медроксипрогестерона ацетата, частота развития общего ответа составляет 25%, прием 200 мг в сутки равнозначен приему 1000 мг в сутки. Частота объективного ответа отмечалась выше у пациенток с высокодифференцированными опухолями и положительным рецепторным статусом (рецепторы прогестерона) при приеме тамоксифена (40 мг /сутки) в комбинации с медроксипрогестероном (200 мг/сутки).

Папиллярная серозная и светлоклеточная аденокарцинома

- Особенности папиллярной серозной и светлоклеточной аденокарциномы являются агрессивное течение (II тип эндометриоидных опухолей) и высокая частота метастазирования (обладает схожими чертами с эпителиальным раком яичников). Данный тип опухоли характеризуется низкими показателями 5-летней выживаемости по сравнению с эндометриоидной аденокарциномой. Поскольку в исследованиях EORTC 55991 и PORTEC 3 включались больные с этим гистологическим вариантом, ожидается, что роль адъювантной химиотерапии и лучевой терапии у этой группы больных будет определена.

Рецидивная болезнь

- Рецидивы болезни возникают в течение первых трех лет после проведения первичного лечения. Для обсуждения вопроса о возможностях лечения после выявления рецидива требуется оценить распространенность болезни и выполнить необходимые лабораторные анализы. Хирургическое лечение показано только при солитарных и изолированных рецидивах болезни (например, единственный метастаз в легком), для уменьшения выраженности клинических проявлений болезни и для улучшения качества жизни. Экзентерация малого таза может быть выполнена сохранным больным с отдельным центрально-расположенным рецидивом.
- Однако наиболее часто при развитии рецидива в малом тазу эндометриоидной аденокарциномы проводится лучевая терапия на эту зону. У сохраненных больных с отсутствием отдаленных метастазов при проведении внутривагинальной брахитерапии после лучевой терапии 5-летняя выживаемость составляет 30-80%. Чаще всего рецидивы в малом тазу выявляются в области свода влагалища. Если после проведения лучевой терапии на малый таз сохраняется остаточная опухоль менее 3-5 мм, возможно выполнение внутриполостной брахитерапии. С другой стороны, по возможности может быть проведена интритканевая брахитерапия. Химиотерапия проводится в случае выявления диссеминации болезни.

- Все возможные варианты лечения должны быть рассмотрены на консилиуме и обсуждены с пациенткой. Решение должно быть принято после сопоставления ожидаемой пользы и побочных эффектов проводимой химиотерапии. Наиболее эффективными цитостатическими агентами при развитии рецидива болезни являются доксорубин и цисплатин.
- Частота объективного противоопухолевого эффекта при использовании гормонотерапии составляет 20-30%. (смотри ниже).

Адьювантное лечения рака эндометрия: руководство

- Руководство по лечению рака эндометрия не может объединять все возможные опции и индивидуальные клинические случаи. Очевидным доказательством противоречий и неудач в лечении является гетерогенность злокачественной болезни. Следовательно, для выбора тактики лечения рака эндометрия следует основываться на решении консилиума при участии разных специалистов.
- Стадия IA G1-2, IB G1-2: наблюдение.
- Стадия IA G3, IB G3: Пациентам со стадией IA G3 и IB G3 может быть предложена внутривагинальная брахитерапия, в зависимости от сопутствующих факторов риска (смотри ниже). В случае инвазии в сосудистые и лимфатические пространства, поражении лимфатических узлов или при невыполненной лимфодиссекции у пациентов с IB G3 стадией рекомендовано проведение лучевой терапии на область малого таза.
- Стадия IC, G1-2. Наблюдение или внутривагинальная брахитерапия. Лучевая терапия на область малого таза рекомендована начиная с IB G3 стадии.
- Стадия IC, G3. Внутривагинальная брахитерапия или лучевая терапия на область малого таза проводится в случае инвазии в лимфатические и сосудистые пространства, поражения лимфатических узлов, невыполненной лимфодиссекции. Системная химиотерапия обсуждается у пациентов, находящихся в группе высокого риска.
- Стадия II. Пациентки со IIА стадией (вовлечение только эндоцервикальных желез) без выявления других факторов риска рассматриваются как пациентки с I стадией. Стоит отметить, что в новой классификации FIGO поражение эндоцервикальных желез не относится ко второй стадии болезни. При поражении стромы шейки (IIВ стадии болезни) и высоком риске рекомендовано проведение и лучевой терапии на область малого таза, и вагинальной брахитерапии. При G1 степени дифференцировки без инвазии в лимфатические и сосудистые пространства и/или отсутствии пораженных лимфатических узлов при выполнении тазовой лимфодиссекции возможно применение одной вагинальной брахитерапии.
- Стоит отметить, что проведение адьювантной химиотерапии у этой группы больных не снижает риск появления отдаленных метастазов. Следовательно, рационально проводить адьювантную химиотерапию при высоко дифференцированных (G3) опухолях с инвазией в строму шейки матки.
- Стадия III и IV. Лечение пациентов с III и IV стадиями болезни следует индивидуализировать в зависимости от прогноза и общего состояния больной. Комбинированное лечение зависит также от степени болезни и гистологического типа опухоли. У пациентов в хорошем общем состоянии рассматривается возможность выполнения циторедуктивной операции в максимальном объеме [III, В]. У больных с опухолью, выходящей за пределы матки, но ограниченной малым тазом (III стадия) выполнение оперативного лечения может приводить к излечению.
- При наличии опухоли G1-2 степени дифференцировки без признаков инвазии, находящуюся в дне матки, имеющую только положительные результаты перитонеального цитологического исследования (IIIA стадия по старой классифи-

кации), может быть рекомендовано наблюдение. Для всех остальных градаций III стадии показано проведение лучевой терапии с внутривагинальной брахитерапией (особенно при инвазии в строуму шейки).

- Проведение адъювантной химиотерапии может снизить риск развития отдаленных метастазов у этой группы больных. Рационально применять адъювантную химиотерапию у больных III стадией, находящихся в группе высокого риска, а при поражении тазовых лимфатических узлов рекомендовано дополнительное использование лучевой терапии.
- При распространенном раке эндометрия можно начинать лечение с неоадъювантной химиотерапии. Лучевая терапия на область таза может быть использована как паллиативная либо как высокодозная паллиативная лучевая терапия для продления бессимптомного периода.
- Для папиллярной и серозной аденокарциномы не разработано конкретных рекомендаций. Однако проведение адъювантного лечения можно рекомендовать в нескольких случаях [ШВ]:
 - Стадия IA. Наблюдение или химиотерапии или лучевая терапия на область малого таза
 - Стадия IB-II. Химиотерапия с или без лучевой терапии на область малого таза, с или без внутривагинальной брахитерапии (особенно при инвазии в строуму шейки матки).
 - Стадия III-IV. Лечение направлено на уменьшение размеров образования: химиотерапия и лучевая терапия на область малого таза с или без внутривагинальной брахитерапией (особенно при инвазии в строуму шейки матки). Химиотерапия у больных III и IV стадиями показана при неоптимальной циторедуктивной операции у больных с III или IV стадиями болезни.

Наблюдение

- Пациенткам после лечения рака эндометрия следует находиться под наблюдением для выявления рецидива и оценки поздно развившейся токсичности. В течении первых 3-х лет рекомендовано наблюдение каждые 3-4 месяца в большинстве центров.
- Динамическое наблюдение включает сбор анамнеза, общий и гинекологический осмотр, а также инструментальные методы обследования (КТ, МРТ, лабораторные анализы, осмотры под наркозом) при необходимости. На четвертом и пятом годах наблюдения рекомендуемый интервал между обследованиями составляет 6 месяцев. Следует учитывать, что в течение этого периода отмечается повышение риска развития рака молочной железы, яичников и кишки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cancer Research UK. CancerStats: corpus uteri cancer [http:// info.cancerresearchuk.org/cancerstats/](http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/) (accessed 5 Sept 2009).
2. Rose PG. Endometrial carcinoma. *N Engl J Med* 1996; 335: 640–649.
3. FIGO committee on Gynaecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105: 103–104.
4. The writing committee on behalf of the ASTEC study group. *Lancet* 2009; 373: 125–136.
5. Kilgore LC, Partridge EE, Alvarez RD et al. Adenocarcinoma of the endometrium: Survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. *Gynecol Oncol* 1995; 56: 29–33.
6. Kong A, Powelly M, Blake P. The role of postoperative radiotherapy in carcinoma of the endometrium. *Clin Oncol* 2008; 20: 457–462.
7. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage I endometrial carcinoma: multi centre trial. PORTEC study group. *Lancet* 2000; 355: 1404–1411.
8. Creutzberg CL, van Putten WL, Wárlá m-Rodenhuis CC et al. Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma Trial. Outcome of high-risk stage IC, grade 3, compared with stage I endometrial carcinoma patients: the Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma Trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1234–1241.
9. Scholten AN, van Putten WL, Beerman H et al. PORTEC Study Group. Postoperative radiotherapy for

- Stage 1 endometrial carcinoma: long-term outcome of the randomized PORTEC trial with central pathology review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 834–838.
10. Creutzberg CL. GOG-99: ending the controversy regarding pelvic radiotherapy for endometrial carcinoma? *Gynecol Oncol* 2004; 92: 740–743.
 11. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004; 92: 744–751.
 12. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis The ASTEC/EN.5 writing committee on behalf of the ASTEC/EN.5 Study Group. *Lancet* 2009; 373: 137–146.
 13. Kong A, Simera I, Collingwood M, Williams C, Kitchener H. on behalf of Cochrane Gynaecological Cancer Group. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer: systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2007; 18: 1595–1604.
 14. Aalders J, Abeler V, Kolstad P et al. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients. *Obstet Gynecol* 1980; 56: 419–427.
 15. Nout RA, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM et al. Quality of life after pelvic radiotherapy or vaginal brachytherapy for endometrial cancer: first results of the randomized PORTEC-2 trial. *J Clin Oncol* 2009; 21: 3547–3556.
 16. Nout RA, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM et al. Vaginal brachytherapy versus external beam pelvic radiotherapy for high-intermediate risk endometrial cancer: results of a randomized PORTEC-2 trial [abstract]. *J Clin Oncol* 2008; 26: LBA5503.
 17. Hogberg T. Adjuvant chemotherapy in endometrial carcinoma: Overview of randomized trials. *Clin Oncol* 2008; 20: 463–469.
 18. Hogberg T, Rosenberg P, Kristensen G et al. A randomized phase-III study on adjuvant treatment with radiation (RT)6chemotherapy (CT) in early-stage highrisk endometrial cancer (NSGO-EC-9501/EORTC 55991). *Jour Clin Oncol*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I 2007; Vol. 25(No. 18S (June 20 Supplement)): 5503.
 19. Maggi R, Lissoni A, Spina F et al. Adjuvant chemotherapy vs. radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomised trial. *Br J Cancer* 2006; 95: 266–271.
 20. Susumu N, Sagae S, Udagawa Y et al. Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate- and high-risk endometrial cancer: a Japanese Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2008; 108: 226–233.
 21. National Cancer Institute. PORTEC 3 Available from: <http://www.cancer.gov/search/ViewClinicalTrials.aspx?cdrid=521447&protocolsearchid=4206096&versionhealthprofessional;2006>.
 22. Aapro MS, van Wijk FH, Bolis G et al. Doxorubicin versus doxorubicin and cisplatin in endometrial carcinoma: definitive results of a randomised study (55872) by the EORTC Gynaecological Cancer Group. *Ann Oncol* 2003; 14: 441–448.
 23. Thigpen JT, Brady MF, Homesley HD et al. Phase III trial of doxorubicin with or without cisplatin in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3902–3908.
 24. Humber CE, Tierney J, Symonds PR, Collingwood M, Kirwan JJ, Williams C, Green JA. Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic. Endometrial carcinoma (Review) The Cochrane Collaboration and published in The Cochrane Library 2009, Issue 1 by John Wiley & Sons, Ltd. <http://www.thecochranelibrary.com>.
 25. Randall ME, Filiaci VL, Muss H et al. Randomized phase III trial of whole abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 36–44.
 26. De Palo G, Mangioni C, Periti P, Del Vecchio M, Marubini E. Treatment of FIGO (1971) stage I endometrial carcinoma with intensive surgery, radiotherapy and hormonotherapy according to pathological prognostic groups. Longterm results of a randomised multicentre study. *Eur J Cancer* 1993; 29: 1133–1140.
 27. Thigpen JT, Brady MF, Alvarez RD et al. Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1736–1744.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: октябрь 2007 г.

Обновленная версия: март 2010 г.

Перевод с английского: А. С. Тюляндина

Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при раке пищевода

M. Stahl¹, W. Budach², H.-J. Meyer³ u A. Cervantes⁴

¹Department of Medical Oncology and Centre of Palliative Care, Kliniken Essen-Mitte, Essen;

²Department of Radiation Oncology, University of Dusseldorf, Dusseldorf;

³Department of Surgery, Stadt Klinikum Solingen, Germany;

⁴Department of Hematology and Medical Oncology, INCLIVA, University of Valencia, Valencia, Spain

Заболееаемость

- В среднем заболеваемость раком пищевода в странах Евросоюза составляет 4,5/100 тыс. населения в год (43700 случаев), с диапазоном 3/100 тыс. в Греции до 10/100 тыс. во Франции. Смертность у мужчин составляет 5,4/100 тыс. (20750 смертей в год) и 1,1/100 тыс. среди женщин (6950 смертей в год).
- Главными факторами риска для плоскоклеточного рака в западных странах являются курение и злоупотребление алкоголем, тогда как для аденокарцином это гастроэзофагеальный рефлюкс и ожирение. За последние годы доля аденокарцином пищевода быстро возрастает в западных странах, составляя в настоящее время около половины всех раков пищевода.

Диагноз

- Диагноз устанавливается на основании данных эндоскопической биопсии и результатов гистологического заключения в соответствии с критериями ВОЗ. Необходимо отдельно выделять мелкоклеточный рак от плоскоклеточного рака и аденокарциномы для проведения соответствующей терапии.

Стадирование

- План обследования включает в себя клинический осмотр, общий и биохимический анализы крови, эндоскопическое исследование (включая эндоскопию верхних дыхательных и пищеварительных путей при плоскоклеточном раке), рентгенографию пищевода с контрастом, компьютерную томографию шеи, органов грудной клетки и брюшной полости.
- У больных, кандидатов для оперативного лечения, выполняется эндоскопическая ультрасонография для оценки распространенности процесса по критериям T и N [II, B].
- Выполнение бронхоскопии рекомендуется пациентам с опухолью грудного отдела пищевода для исключения прорастания трахеи.
- Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) может быть полезна в выявлении отдаленных метастазов или в диагностике прогрессирования заболевания [II, B]. ПЭТ/КТ предпочтительнее простой ПЭТ.
- При местно-распространенных (T3/T4) аденокарциномах пищевода-желудочного перехода для исключения метастазирования по брюшине возможно выполнение лапароскопии [II, A].
- В выборе локального метода лечения первостепенное значение имеет локализация опухоли: шейный, внутригрудной отделы или пищевода-желудочный переход [IV, C].
- Стадирование процесса осуществляется в соответствии с системой TNM 2009 года и последующим определением стадии по AJCC (таблица №1).

Лечение

- Планирование лечения должно обязательно осуществляться мультидисциплинарной группой.
- Операция остается стандартным лечением для операбельных пациентов с локализованными опухолями (Tis-T3 N0-1 M0). Трансторакальная эзофагэктомия с двухзональной лимфодиссекцией рекомендована при плоскоклеточном раке внутригрудной локализации [III,С]. Для опухолей шейного отдела пищевода стандартного лечения не существует. Оптимальный объем хирургического лечения при аденокарциномах также все еще не определен.
- Пред- или послеоперационная лучевая терапия не улучшает выживаемости больных в сравнении с одной операцией [I,А]. Такое лечение не может быть рекомендовано в качестве стандартного подхода.
- Как было показано в мета-анализах и одном недавнем рандомизированном исследовании, предоперационная химиолучевая терапия улучшает общую выживаемость [I,В]. Тем не менее, учитывая высокую летальность данного подхода, до конца не ясно, какие пациенты (стадия, локализация опухоли, гистология) имеют наибольший выигрыш от ее проведения.
- Существующие данные свидетельствуют о пользе предоперационной химиотерапии при всех вариантах рака пищевода, хотя эффект наиболее выражен при аденокарциномах. Больным аденокарциномой нижней трети пищевода или пищеводно-желудочного соустья возможно назначение пред- и послеоперационной химиотерапии [I, В].
- Адьювантная химио- (химиолучевая-) терапия не рекомендуется по причине отсутствия определенных данных. Исключением могут служить аденокарциномы нижней трети пищевода или пищеводно-желудочного соустья, которые были прооперированы не в оптимальном объеме (лимфодиссекция \leq D1).

Таблица №1. Классификация TNM 2009 г. и стадирование по AJCC при раке пищевода.

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия 1	T1	N0	M0
Стадия II A	T2, T3	N0	M0
Стадия II B	T1, T2	N1	M0
Стадия III A	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T1-2	N2	M0
			M0
Стадия III B	T3	N2	M0
Стадия III C	T4a	N1-2	M0
	T4b	Любое N	M0
	Любое T	N3	M0
			M0
Стадия IV	Любое T	Любое N	M1

N1 — метастазы в 1-2 лимфоузла; N2 — метастазы в 3-6 лимфоузлов; N3 — метастазы в ≥ 7 лимфоузлов.

Лечение локализованных стадий (Tis-T2 N0-1)

- Оперативное лечение является стандартным при ранних стадиях заболевания, несмотря на то, что при поражении регионарных лимфоузлов длительная выживаемость не превышает 25%. Эндоскопическая резекция слизистой может выполняться в опытных центрах [II, В].

- При противопоказаниях к операции или отказе пациента от нее показано проведение химиолучевой терапии, эффективность которой превосходит одну лучевую [I,A]. Четыре курса цисплатина с инфузиями 5-фторурацила с одновременной лучевой терапией 50,4Гр является стандартными в США. Увеличение СОД до 60Гр и выше часто используется в Европе и Японии при облучении по радикальной программе совместно с химиотерапией.
- При аденокарциномах пищевода периоперационная химиотерапия является стандартным подходом.

Лечение распространенного процесса (T3-T4 N0-1 или T0-4 T0-1 M1)

- Хирургическое лечение в качестве самостоятельного метода не является стандартным подходом при данной распространенности, поскольку радикальная резекция возможна лишь в 70% случаев при pT3 и 50% при pT4. Более того, длительная выживаемость после радикального хирургического лечения не превышает 20%.

Плоскоклеточный рак:

- Как показано в исследованиях III фаз, проведение предоперационной химиотерапии или предоперационной химиолучевой терапии повышает частоту радикальных вмешательств, уменьшает частоту местных рецидивов и, как следствие, улучшает выживаемость [Ia,A]. Однако существует мнение, что предоперационная химиолучевая терапия может повышать послеоперационную летальность.
- В случае объективного ответа опухоли на химиолучевую терапию при СОД 45-50Гр дальнейшее продолжение химиолучевого лечения приводит к тем же отдаленным результатам, что и при хирургическом лечении, хотя и частота местных рецидивов при консервативном подходе выше. Это подтверждается результатами французского (FFCD 9102) и немецкого исследований [I,B]. Поэтому химиолучевая терапия с последующим тщательным наблюдением и возможным выполнением операции в случае местного рецидива может рассматриваться как радикальное лечение.

Аденокарцинома:

- Периоперационная химиотерапия на основе цисплатина и 5-фторурацила должна рассматриваться как стандарт лечения местнораспространенных аденокарцином. Совместное использование комбинации цисплатин/5-фторурацил с лучевой терапией (СОД 40Гр) и последующим хирургическим лечением может рассматриваться как один из вариантов для отдельных больных. Последний подход поддерживают результаты недавнего мета-анализа. А в недавнем рандомизированном исследовании III фазы было показано преимущество предоперационной химиолучевой над одной химиотерапией при аденокарциномах пищевода.

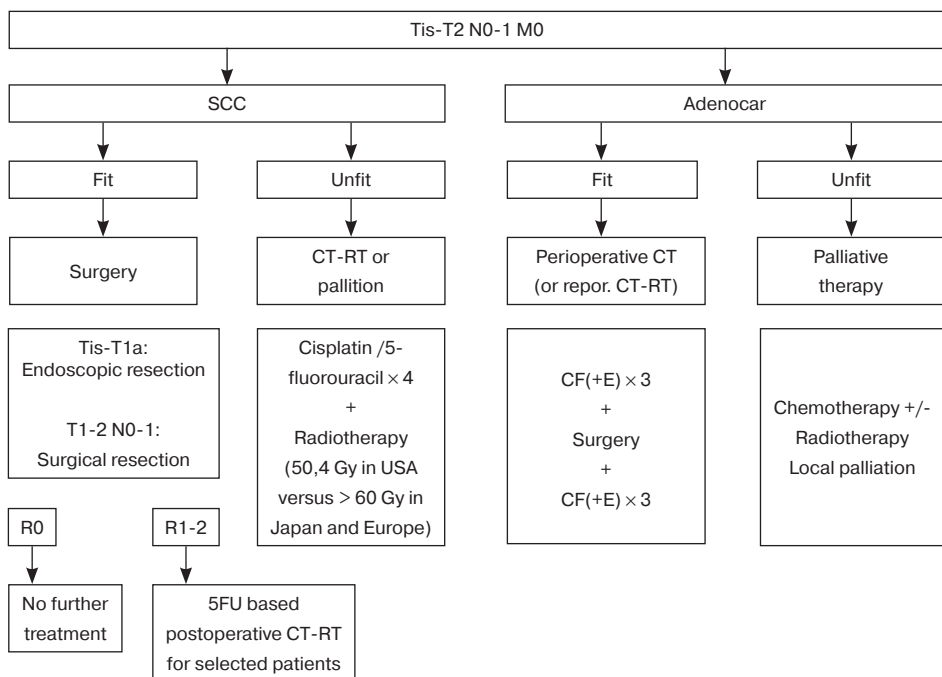


Рис. 1а

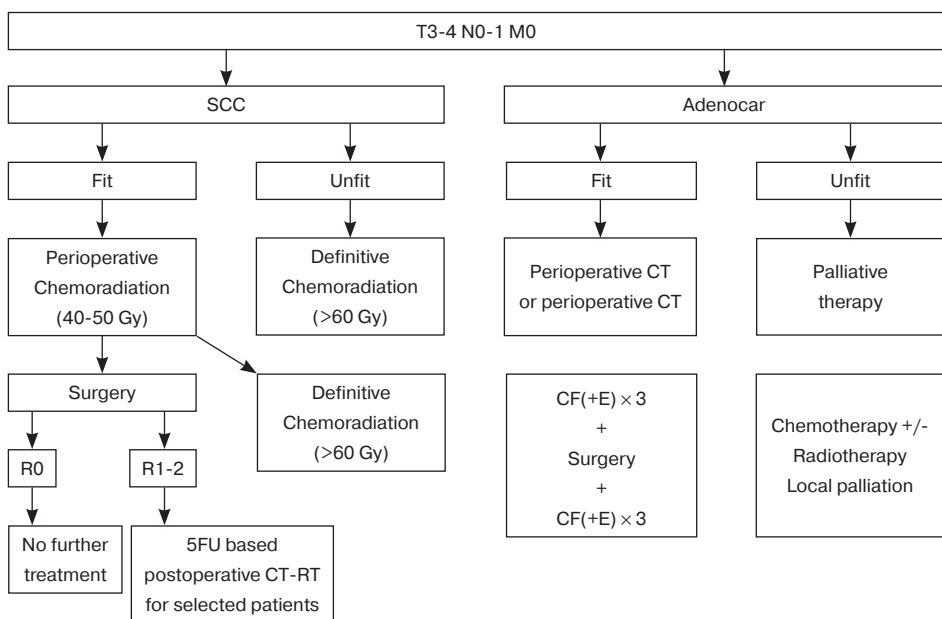


Рис. 1б

Рисунок №1а и 1б. Алгоритм лечения рака пищевода.

SCC — плоскоклеточный рак, AC — аденокарцинома, R0 — радикальная резекция, R1-2 — нерадикальная резекция, С — цисплатин, F — фторурацил, Е — эпирубицин.

Лечение метастатической болезни (IV стадия)

- Пациентам с метастатическим раком пищевода возможно проведение различных вариантов симптоматического лечения в зависимости от клинической ситуации. Брахитерапия (1 фракция 12 Гр) представляется наиболее оптимальным вариантом коррекции дисфагии, обеспечивая лучший контроль при меньшей частоте осложнений по сравнению со стентированием [I,B].
- Проведение химиотерапии возможно у отдельных пациентов [III, B]. В частности, она может быть показана для больных аденокарциномой в хорошем общем самочувствии. Новые химиотерапевтические режимы обладают большей эффективностью и улучшают качество жизни по сравнению с «классическим» 5-фторурацилом/цисплатином. Аденокарциномы пищевода-желудочного перехода должны быть исследованы на гиперэкспрессию/амплификацию HER-2 пец, так как при ее наличии добавление трастузумаба к химиотерапии улучшает отдаленные результаты.

Оценка эффекта

- Эффект терапии оценивается по общепринятой методике, включающей сбор жалоб, рентгенографию пищевода, эндоскопическое исследование с биопсией, КТ.

Наблюдение

- За исключением больных, являющихся кандидатами для хирургического лечения в случае рецидива, нет данных, что регулярные наблюдения за больными после завершения начальной терапии влияют на выживаемость. Показаниям к визитам должны быть симптомы, вопросы по питанию и психосоциальные проблемы [IV,D].

ЛИТЕРАТУРА

1. Bosetti C, Bertuccio P, Levi F et al. Cancer mortality in the European Union, 1970–2003, with a joint analysis. *Ann Oncol* 2008; 19: 631–640.
2. Juweid ME, Cheson BD. Positron-emission tomography and assessment of cancer therapy. *N Engl J Med* 2006; 354: 496–507.
3. Arnott SJ, Duncan W, Gignoux M et al. Preoperative radiotherapy for esophageal carcinoma. *The Cochrane Library* 2003, Issue 1.
4. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11–20.
5. Boige V, Pignon J, Rougier B et al. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil/cisplatin to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus: FNLCC AC-CORD 07 — FFCO 9703 trial. *J Clin Oncol* 2007; 25 (Suppl): (Abstr 4510).
6. Ell C, May A, Pech O et al. Curative endoscopic resection of early esophageal adenocarcinomas (Barrett's cancer). *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 3–10.
7. Boone J, Livestro DP, Elias SG et al. International survey on esophageal cancer: part I surgical techniques. *Diseases Esophagus* 2009; 22: 195–202.
8. Omlou JM, Lagarde SM, Hulscher JBF et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the mid/distal esophagus. Five-year results of a randomized clinical trial. *Ann Surg* 2007; 246: 992–1001.
9. Fiorca F, Di Bona D, Schepis F et al. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2004; 53: 925–930.
10. GebSKI V, Burmeister B, Smithers BM et al. Survival benefit from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in esophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007; 8: 226–234.
11. Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1086–1092.
12. Stahl M, Walz MK, Stuschke M et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009; 27: 851–856.
13. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94–05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1167–1174.

14. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2310–2317.
15. Bedenne L, Michel P, Bouche O et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1160–1168.
16. Crehange G, Maingon P, Peignaux K et al. Phase III trial of protracted compared with split-course chemoradiation for esophageal carcinoma: FFCD 9102. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4895–4901.
17. Cunningham D, Starling N, Rao S et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 358: 36–46.
18. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V-325 study group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4991–4997.
19. Lordick F, Ott K, Krause B.-J. et al. PET to assess early metabolic response and to guide treatment of adenocarcinoma of the oesophago-gastric junction: the MUNICON phase II trial. *Lancet Oncol* 2007; 8: 797–805.
20. Van Cutsem E, Kang Y, Chung H et al. Efficacy results from the ToGA trial: a phase III study of trastuzumab added to standard chemotherapy (CT) in firstline human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced gastric cancer (GC). *J Clin Oncol* 2009; 27:18s (suppl.): (Abstr LBA 4509).

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: август 2003 г.

Обновленная версия: октябрь 2009 г.

Перевод с английского: к.м.н. А. А. Трякин

Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при раке желудка

A. Okines¹, M. Verheij², W. Allum³, D. Cunningham⁴ & A. Cervantes⁵

¹GI Clinical Trials Unit, Royal Marsden Hospital, Sutton, UK;

²Department of Radiation Oncology and Division of Cellular Biochemistry, The Netherlands Cancer Institute—Antoni van Leeuwenhoek Hospital, Amsterdam, The Netherlands;

³Department of Surgery, Royal Marsden Hospital, London;

⁴Department of Medicine, Royal Marsden Hospital, Sutton, UK;

⁵Department of Hematology and Medical Oncology, INCLIVA, University of Valencia, Valencia, Spain

Заболеваемость

- Несмотря на снижение заболеваемости, в Европе в 2006 году было зарегистрировано 159900 новых случаев и 118200 смертей, обусловленных раком желудка, что занимает четвертое и пятое места в структуре заболеваемости и смертности соответственно. Мужчины болеют в 1,5 раза чаще женщин, пик заболеваемости приходится на возраст 60-70 лет.
- Инфицирование *Helicobacter pylori* увеличивает риск развития рака желудка. Другими факторами риска являются мужской пол, пернициозная анемия, курение, болезнь Менетрие и генетические факторы, такие как наследственный неполипозный рак толстой кишки и синдром Peutz Jeghers.

Диагноз

- Диагноз устанавливается на основании данных гастроскопической или хирургической биопсии и результатов гистологического заключения, соответствующего критериям ВОЗ [IV,C].

Стадирование

- План обследования включает в себя клинический осмотр, общий и биохимический анализы крови, фиброэзофагогастроскопию, рентгенографию или КТ органов грудной клетки, КТ органов брюшной полости и малого таза.
- Эндоскопическое ультразвуковое исследование может помочь в определении проксимальной и дистальной границ опухоли, хотя ее информативность снижается при опухолях антрального отдела [III, B].
- Выполнение лапароскопии для исключения диссеминации по брюшине показано всем больным — кандидатам для оперативного лечения.
- ПЭТ может помочь в выявлении отдаленных метастазов, хотя его информативность может быть низкой при опухолях со слизеобразованием [III, B].
- Стадирование процесса осуществляется в соответствии с системой TNM 2002 года и последующим определением стадии по AJCC (таблица №1).

Таблица №1. Классификация TNM 2002 г. и стадирование по AJCC при раке желудка.

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия IA	T1 T1	N0 N1	M0 M0
Стадия IB	T2A/B T1	N0 N2	M0 M0
Стадия II	T2 A/B T3	N1-N2 N0	M0 M0
Стадия III A	T3 T4	N1 N0	M0 M0
Стадия III B	T3 T4	N2 N1-3	M0 M0
Стадия IV	T1-3 Любое T	N3 Любое N	M0 M1

- В альтернативной японской хирургической системе стадирования вместо критерия T рассматривается инвазия в серозу, применяются другие критерии для стадии N и оценивается распространенность процесса по брюшине и в печени.

Лечение

- Планирование лечения должно обязательно осуществляться мультидисциплинарной группой, включающей хирурга, химиотерапевта, лучевого терапевта, гастроэнтеролога, патоморфолога и рентгенолога [IV,C].
- Оперативное лечение является единственным потенциально курабельным методом лечения для стадий I-IV M0. Оптимальный объем регионарной лимфаденэктомии до сих пор не установлен. В известных на сегодняшний день рандомизированных исследованиях не было показано преимущества D2 над D1 резекцией, что, по-видимому, обусловлено большей частотой осложнений после выполнения спленэктомии и резекции хвоста поджелудочной железы. В настоящее время рекомендуется выполнение D2 резекции без удаления селезенки и резекции поджелудочной железы [II, B]. Не менее 14 (оптимально — 25) лимфоузлов должно быть удалено [III, B].

Лечение локализованных стадий

- В исследовании MAGIC пациенты с аденокарциномой желудка или гастроэзофагеального перехода II стадии и выше рандомизировались на оперативное лечение, либо на три курса предоперационной химиотерапии ECF (эпирубицин 50 мг/м², цисплатин 60 мг/м², непрерывная инфузия 5-фторурацила 200 мг/м² в день) с последующей операцией и тремя аналогичными курсами химиотерапии после операции. Проведение химиотерапии позволило достоверно улучшить 5-летнюю выживаемость по сравнению с одной операцией с 23% до 36%. Основной токсичностью была алоpecia, тошнота и рвота. Эти результаты были подтверждены другим исследованием FFCD, опубликованным пока лишь в форме тезиса [Ib,A]. Данный подход в настоящее время является стандартом лечения в Великобритании и некоторых странах Европы. Капецитабин, являясь равноэффективной и более удобной альтернативой инфузиям 5-фторурацила, часто входит в программы предоперационной химиотерапии (режим ECX — эпирубицин, цисплатин, капецитабин) [IV,C].

- В межгрупповом северо-американском рандомизированном исследовании было показано, что проведение 5 циклов послеоперационной адъювантной химиотерапии комбинацией фторурацил/лейковорин до, в процессе и после лучевой терапии (РОД 1,8 Гр 5 фракций в неделю в течение 5 недель до СОД 45Гр) приводит к улучшению 5-летней выживаемости на 15% [I,C]. В настоящее время данный подход является стандартным в США и Канаде. В Европе, в целом, это не вошло в рутинную практику по причине гастроинтестинальной токсичности химиолучевой терапии и отсутствия оптимального объема выполненного оперативного вмешательства. Так, в исследовании 54% больных была выполнена лимфодиссекция менее уровня D1, хотя исследователи и не нашли зависимости между выживаемостью и объемом лимфодиссекции [Ib,A].
- Совместные анализы различных исследований показали, что проведение адъювантной химиотерапии сопровождается незначительным улучшением продолжительности жизни [Ia,A]. В исследовании из Японии, включавшем 1059 больных раком желудка со II/III стадией после D2 или D3 диссекции, пациенты рандомизировались в группу адъювантной химиотерапии (пероральный фторпиримидин S1 на протяжении 12 месяцев) или наблюдения. 27% больных не смогли завершить всю запланированную химиотерапию по причине токсичности. Комбинированный подход улучшил 3-летнюю общую выживаемость с 70,1% до 81,1%. Лекарственная терапия позволяла предотвращать, главным образом, прогрессирование в регионарных лимфоузлах и по брюшине [Ib,A]. Тем не менее, эти результаты необходимо подтвердить на «европейской» популяции больных, прежде чем рекомендовать адъювантную химиотерапию в рутинную практику.
- Лечение нерадикально оперированных больных остается паллиативным.

Лечение метастатической болезни

- Больные с IV стадией заболевания являются кандидатами для проведения паллиативной химиотерапии. Обычно используются режимы, включающие производные платины и фторпиримидины [Ia,A]. Роль комбинаций из трех препаратов остается неопределенной. Тем не менее, в одном мета-анализе было показано достоверное увеличение продолжительности жизни от добавления антрациклинов к цисплатину и фторпиримидинам [Ia,A].
- Режим ECF (эпирубицин 50 мг/м², цисплатин 60 мг/м² и непрерывная инфузия 5-фторурацила 200 мг/м²/день) на сегодняшний день является одной из наиболее активных и безопасных комбинаций. Доцетаксел повышает активность цисплатина/фторурацила, но ценой значительного роста токсичности. Иринотекан в комбинации с 5-фторурацилом/лейковорином обладает схожей активностью с 5-фторурацилом/цисплатином и может применяться у отдельных больных в качестве альтернативы [Ib,A].
- В рандомизированное исследование UK NCRI было включено 1002 пациента с распространенным раком пищевода и желудка. В классическом режиме ECF цисплатин (C) заменялся на оксалиплатин (O), а 5-фторурацил (F) — на капецитабин (X). Целью данного исследования была демонстрация равной эффективности (non-inferiority) ECF, ECX, EOF and EOX. По сравнению со стандартным ECF комбинация EOX позволила улучшить медиану продолжительности жизни (с 9,9 мес. до 11,2 мес., $p=0,02$). Кроме того, замена цисплатина на оксалиплатин привела к достоверному снижению частоты тромбозов с 15,1% до 7,6% ($p=0,0003$). Основываясь на этих данных, режим EOX во многих центрах стал стандартным. Альтернативой ему может служить режим ECX. В других исследованиях также было показано, что замена цисплатина на оксалиплатин [Ia] и капецитабина на 5-фторурацил [Ia] не ухудшает результатов лечения, обладая при этом несколько меньшей токсичностью. Недавний мета-анализ про-

демонстрировал, что режимы с капецитабином по сравнению с инфузионным 5-фторурацилом достоверно улучшают продолжительность жизни больных с распространенным раком желудка [Ia,A].

- Добавление бевацизумаба, цетуксимаба, панитумумаба и трастузумаба к режимам химиотерапии исследуется в настоящее время в клинических исследованиях и остается экспериментальным.
- Не существует стандартов второй линии химиотерапии. Необходимо включение пациентов в клинические исследования по данному вопросу. Известны эффекты от комбинаций с включением таксанов и иринотекана, однако эти результаты должны быть подтверждены в рандомизированных исследованиях.
- У больных с прогрессированием заболевания, развившемся свыше 3 месяцев после завершения первой линии химиотерапии, возможно повторное назначение того же режима [IV,C].

Наблюдение

- Нет данных, что регулярное наблюдение за больными по окончании терапии улучшает выживаемость. В большинстве случаев достаточно визитов по поводу возникновения симптомов [III, B].
- При возникновении симптомов заболевания производится физикальное обследование, анализы крови. Лучевые методы диагностики выполняются у пациентов — кандидатов для паллиативной химио- или лучевой терапии [IV,C].

ЛИТЕРАТУРА

1. Ferlay J, Autier P, Boniol M et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007; 18: 581–592.
2. Forman D, Burley VJ. Gastric cancer: global pattern of the disease and an overview of environmental risk factors. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20: 633–649.
3. Kubo A, Corley DA. Body mass index and adenocarcinomas of the esophagus or gastric cardia: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 872–878.
4. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 354–362.
5. Sobin LW. TNM Classification of Malignant Tumours, 6th Edition (UICC). 2002.
6. The American Joint Committee on Cancers Cancer Staging Handbook. Springer 2009.
7. Sano T, Kobori O, Muto T. Lymph node metastasis from early gastric cancer: endoscopic resection of tumour. *Br J Surg* 1992; 79: 241–244.
8. Wu CW, Hsiung CA, Lo SS et al. Nodal dissection for patients with gastric cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 309–315.
9. Sasako M, Sano T, Yamamoto S et al. D2 lymphadenectomy alone or with paraaortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 453–462.
10. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M et al. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 908–914.
11. Cuschieri A, Fayers P, Fielding J et al. Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomised controlled surgical trial. The Surgical Cooperative Group. *Lancet* 1996; 347: 995–999.
12. Songun IPH, Meershoek-Klein Kranenbarg E, van de Velde CJH, on behalf of the DGCG. 15-years follow-up results of the randomized Dutch D1D2 trial: lower cancer-related morbidity after D2. *ECCO 15-ESMO34*, Berlin. *Eur J Cancer* 2009; 20 (Suppl): 46LBA.
13. In International Gastric Cancer Association Consensus meeting 2009. Krakow: Poland 2009.
14. Memon MA, Khan S, Yunus RM et al. Meta-analysis of laparoscopic and open distal gastrectomy for gastric carcinoma. *Surg Endosc* 2008; 22: 1781–1789.
15. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11–20.
16. Boige V, Pignon J, Saint-Aubert B et al. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil (F)/cisplatin (P) to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNLCC ACCORD07-1.
17. FFCDD 9703 trial (Meeting Abstracts). *J Clin Oncol* 2007; 25: 4510.
18. MacDonald JS, Smalley SR, Benedetti J et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345: 725–730.
19. Kim S, Lim DH, Lee J et al. An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postopera-

- tive chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 1279–1285.
19. Jansen EP, Boot H, Verheij M, van de Velde CJ. Optimal locoregional treatment in gastric cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4509–4517.
 20. Liu TS, Wang Y, Chen SY, Sun YH. An updated meta-analysis of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 1208–1216.
 21. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007; 357: 1810–1820.
 22. Ajani JA, Winter K, Okawara GS et al. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3953–3958.
 23. Stahl M, Walz MK, Stuschke M et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009; 27: 851–856.
 24. Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, Kleber J, Grothey A, Haerting J et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 3: CD004064.
 25. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as firstline therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4991–4997.
 26. Tebbutt N, Strickland A, Van Hazel G et al. ATTAX: randomised phase II study evaluating weekly docetaxel-based chemotherapy combinations in advanced esophago-gastric cancer, final results of an AGITG trial In ASCO 2007. ASCO Annual Meeting Proceedings. *J Clin Oncol* 2007: 4528.
 27. Dank M, Zaluski J, Barone C et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol* 2008; 19: 1450–1457.
 28. Cunningham D, Starling N, Rao S et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 358: 36–46.
 29. Starling N, Rao S, Cunningham D et al. Thromboembolism in patients with advanced gastroesophageal cancer treated with anthracycline, platinum, and fluoropyrimidine combination chemotherapy: a report from the UK National Cancer Research Institute Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3786–3793.
 30. Kang YK, Kang WK, Shin DB et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/ cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol* 2009; 20: 666–673.
 31. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1435–1442.
 32. Okines AF, Norman AR, McCloud P et al. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. *Ann Oncol* 2009; 20: 1529–1534.
 33. Van Cutsem E, Chung H, Shen L. Efficacy results from the ToGA trial: A phase III study of trastuzumab added to standard chemotherapy (CT) in first-line human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced gastric cancer (GC) In ASCO Annual Meeting, Orlando, FL, USA. *J Clin Oncol* 2009; LBA4509.
 34. Thuss-Patience PC, Deist T, Hinke A. Irinotecan versus best supportive care (BSC) as second-line therapy in gastric cancer: a randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) In ASCO Annual Meeting, Orlando, FL, USA. *J Clin Oncol* 2009; Abstr 4540.
 35. Tey J, Back MF, Shakespeare TP et al. The role of palliative radiation therapy in symptomatic locally advanced gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 385–388.
 36. Trumper M, Ross PJ, Cunningham D et al. Efficacy and tolerability of chemotherapy in elderly patients with advanced oesophago-gastric cancer: A pooled analysis of three clinical trials. *Eur J Cancer* 2006; 42: 827–834.
 37. Lacueva FJ, Calpena R, Medrano J et al. Follow-up of patients resected for gastric cancer. *J Surg Oncol* 1995; 60: 174–179.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: август 2003 г.

Обновленная версия: декабрь 2009 г.

Перевод с английского: к.м.н. А. А. Трякин

Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при раке поджелудочной железы

S. Cascinu¹, M. Falconi², V. Valentini³ & S. Jelic⁴

¹Department of Medical Oncology, Università Politecnica delle Marche, Ancona;

²Department of Surgery and Gastroenterology, University of Verona, Verona;

³Department of Radiotherapy, Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome, Italy;

⁴Internal Medicine Service, Institute of Oncology and Radiology, Belgrade, Serbia

Заболеваемость

- В странах Европейского Союза рак поджелудочной железы (РПЖ) по заболеваемости занимает 10 место, а на его долю приходится приблизительно 2,6% от всех злокачественных новообразований. Средние показатели заболеваемости и смертности при раке поджелудочной железы среди мужчин и женщин составляют 7.3-8.7/100 тыс. и 4.5-5.7/100 тыс. населения в год соответственно. Заболеваемость прогрессивно увеличивается с возрастом до 55 случаев на 100 тыс. населения в год в возрастной группе старше 65 лет. Считается наиболее фатальным заболеванием, от которого погибают ~95% всех заболевших РПЖ.

Диагноз

- В 90% случаев диагностируется эпителиальная протоковая аденокарцинома. Оставшиеся 10% случаев представлены ацинарным раком (с гиперпродукцией липазы и некрозом жировой ткани) и панкреатобластомой (у детей). Более 90% всех случаев имеют мутацию онкогена K-ras, чем обусловлен отрицательный эффект на терапию ингибиторами рецепторов эндотелиального фактора роста (EGFR). Раннее диагностирование РПЖ случается крайне редко. Не существует скрининговых программ, которые в настоящее время могли бы быть рекомендованы.
- В 10% случаев появление диабета может быть ранним симптомом заболевания.
- Панкреатит также может являться первым симптомом неоплазии, особенно у пожилых людей, ранее не злоупотреблявших алкоголем. Другой важный симптом — это потеря веса.
- КТ исследование является наиболее предпочтительной диагностической процедурой, в отдельных случаях можно использовать МРТ, лапароскопическое исследование или эндоскопическую ретроградную панкреатохолангиографию (особенно в случае желтухи и отсутствия субстрата при КТ). Роль ПЭТ исследования уточняется.
- Опухолевый маркер СА19.9 не является специфичным и имеет ограниченную диагностическую ценность, хотя его исходное определение может быть полезным для оценки эффективности терапии и при наблюдении.
- У кандидатов для хирургического лечения биопсия опухоли не является обязательной процедурой. При метастатическом процессе морфологический диагноз определяется на основании данных открытой биопсии или пункционной биопсии.

Стадирование и факторы риска

- Риск развития РПЖ повышается в 18 раз, если в семье есть случаи заболевания РПЖ у родственников первой линии.
- РПЖ ассоциирован с несколькими генетическими синдромами, включающими синдром наследственного панкреатита, наследственный неполипозный рак

толстой кишки, наследственный BRCA2-зависимый рак молочной железы и яичников и синдром Peutz – Jeghers.

- Стадирование осуществляется в соответствии с классификацией TNM:

Стадия 0	Tis N0M0	Опухоль ограничена верхними слоями клеток панкреатического протока без признаков инвазии
Стадия IA	T1N0M0	Опухоль ограничена ПЖ и менее 2 см. Нет распространения на прилежащие ткани, л/у и отдаленных метастазов
Стадия IB	T2N0M0	Опухоль ограничена ПЖ и более 2 см. Нет распространения на прилежащие ткани, л/у и отдаленных метастазов
Стадия IIA	T3N0M0	Опухоль распространяется за пределы ПЖ, но не врастает в крупные сосуды, нет метастазов в л/у и отдаленных метастазов.
Стадия IIB	T1-3N1M0	Поражение регионарных л/у без распространения на сосуды и отдаленных метастазов
Стадия III	T4N0-1M0	Отмечается распространение/врастание опухоли в прилежащие крупные сосуды, нет отдаленных метастазов
Стадия IVB	Tany NanyM1	Наличие отдаленных метастазов

- При этом, классификация TNM недостаточно хорошо отражает резектабельность опухоли. Это подтверждается большими различиями в выживаемости внутри каждой стадии.
- Оценка резектабельности опухоли часто требует хирургического вмешательства с преимущественным использованием лапароскопии для исключения клинически неопределяемых внутрибрюшных метастазов, метастазов в лимфатические узлы, в печень.
- Опухоль считается резектабельной в случае отсутствия внепанкреатических проявлений заболевания и отсутствия вовлечения в процесс магистральных сосудов.
- Операбельные больные составляют менее 20% всех больных раком поджелудочной железы.

Стадия I

- Радикальная хирургическая резекция является единственным потенциальным методом излечения. Методом выбора может являться панкреатикодуоденэктомия при опухолях головки ПЖ. Общепринятым хирургическим подходом может также считаться дистальная панкреатэктомия с выполнением спленэктомии при опухолях тела и хвоста ПЖ. Послеоперационное проведение 6 курсов химиотерапии 5-ФУ или гемцитабином может быть предложено больным, опираясь на позитивные результаты 2 рандомизированных исследований. В индивидуальных случаях при R1 резекции возможно проведение химиолучевой терапии с включением 5-ФУ, опираясь на результаты недавнего мета-анализа рандомизированных исследований по изучению адьювантного подхода.

Стадия IIA

- В большинстве случаев при II стадии РПЖ опухоли являются технически нерезектабельными, хотя в отдельных случаях для этих больных может быть рассмотрена панкреатэктомия.

- При неоперабельных случаях с обструктивной желтухой целесообразно выполнение стентирования желчных протоков или наложение анастомозов.
- По-возможности, пациенты должны получать лечение в рамках клинических исследований по изучению адьювантной терапии при раке поджелудочной железы.
- Интраоперационная лучевая терапия, как было показано в объединенном анализе Европейских центров, обуславливает улучшение локального контроля заболевания и общей выживаемости, особенно у пациентов с низкой тенденцией к системному распространению болезни. Тем не менее, на сегодняшний день этот метод не может быть рекомендован для рутинного использования.
- Показания к проведению химиотерапии или химиолучевой терапией такие же, как и при I стадии [II, B].

Стадия IIВ/III

- В подавляющем большинстве случаев при данных стадиях РПЖ опухоли являются технически нерезектабельными в связи с локальной инвазией сосудов, хотя в отдельных случаях для этих больных может быть рассмотрена панкреатэктомия. У пациентов с потенциально резектабельными опухолями назначение предоперационной терапии (химио-лучевая терапия или индукционная химиотерапия с последующей лучевой терапией) повышает частоту R0 краев резекции.
- Химиолучевая терапия с включением 5-фторурацила может быть рекомендована пациентам с нерезектабельными опухолями. Хотя, последние два клинических исследования по сравнению химио-лучевой терапии и химиотерапии показали противоречивые результаты.
- Ретроспективный анализ пациентов, получивших лечение в рамках клинического исследования GERCOR, показал трехмесячную выживаемость без прогрессирования у пациентов на фоне терапии гемцитабином и улучшение выживаемости на фоне дополнительной лучевой терапии у пациентов с удовлетворительным общим статусом.

Стадия IV

- Терапия гемцитабином является обоснованным вариантом лечения. Использование комбинаций на основе гемцитабина с включением оксалиплатина, 5-ФУ, иринотекана, цисплатина в рандомизированных исследованиях не приводит к улучшению показателей выживаемости больных, за исключением комбинации гемцитабин + кселода. Хотя в другом рандомизированном исследовании преимущество данной комбинации в отношении выживаемости подтверждено не было. Использование комбинации гемцитабина и платиновых производных может рассматриваться только у молодых больных с хорошим соматическим статусом. Другой возможной комбинацией может являться комбинация гемцитабина и эрлотиниба, но преимущества от ее использования минимальные (медиана продолжительности жизни увеличивается лишь на 2 недели). Пока нет убедительных доказательств, поддерживающих использования бевацизумаба или цетуксимаба при лечении больных РПЖ.
- Нет стандартной терапии для пациентов с прогрессированием болезни после терапии первой линии. В случае прогрессирования заболевания пациенты должны получать лечение в рамках клинических исследований.

Паллиативная терапия

- Желтуха является наиболее частым (70-80%) осложнением при опухолях головки ПЖ. Эндоскопическая установка стента является более предпочтительной процедурой, поскольку ассоциируется с меньшей частотой осложнений, чем чрескожное дренирование.

- Роль профилактического выполнения гастроэнтеростомии при угрозе непроходимости остается неясной, поскольку в процессе течения заболевания данная процедура в итоге требуется лишь в 13-15% случаев.
- При болевом синдроме необходимо использовать опиоиды. Морфин является препаратом выбора. Чрескожная блокада чревного сплетения также может рассматриваться для пациентов с непереносимостью опиоидов. При этом анальгетический эффект может наблюдаться у 50-90% больных продолжительностью от 1 мес. до 1 года.

Оценка эффективности лечения и наблюдение

- Пациенты должны обследоваться после каждых 2-х курсов химиотерапии. Определение уровня СА19.9 может быть полезным для оценки динамики болезни.
- КТ исследование показано, главным образом, для оценки эффективности при локально распространенных стадиях заболевания, подтверждения отсутствия метастазов и назначения лучевой терапии.
- Вследствие низкой эффективности лечения и невозможности излечения даже при раннем выявлении рецидива наблюдение за больными после операции может быть ограничено сбором анамнеза и физикальным обследованием. Если послеоперационный уровень СА19.9 был повышен, то программа динамического наблюдения таких пациентов должна включать оценку уровня СА19.9 каждые 3 месяца в течение 2 лет и КТ органов брюшной полости каждые 6 месяцев.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ferlay J, Autier P, Boniol M et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007; 18: 581–592.
2. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000–2 period analysis. *Lancet Oncol* 2007; 8: 784–796.
3. Brand RE, Lerch MM, Rubinstein WS et al. Participants of the Fourth International Symposium of Inherited Diseases of the Pancreas. Advances in counselling and surveillance of patients at risk for pancreatic cancer. *Gut* 2007; 56: 1460–1469.
4. Rulyak SJ, Kimmey MB, Veenstra DL, Brentnall TA. Cost-effectiveness of pancreatic cancer screening in familial pancreatic cancer kindreds. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 23–29.
5. Canto MI. Screening and surveillance approaches in familial pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008; 18: 535–553.
6. Brune K, Abe T, Canto M et al. Multifocal neoplastic precursor lesions associated with lobular atrophy of the pancreas in patients having a strong family history of pancreatic cancer. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 1067–1076.
7. Tamm EP, Balachandran A, Bhosale P et al. Update on 3D and multiplanar MDCT in the assessment of biliary and pancreatic pathology. *Abdom Imaging* 2009; 34: 64–74.
8. Chang L, Stefanidis D, Richardson WS et al. The role of staging laparoscopy for intraabdominal cancers: an evidence-based review. *Surg Endosc* 2009; 23: 231–241.
9. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1200–1210.
10. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 297: 267–277.
11. Neoptolemos JP, Buchler M, Stocken DD. ESPAC-3(v2): a multicenter, international, openlabel, randomised controlled phase III trial of adjuvant 5-fluorouracil/folinic acid (5FU/FA) versus gemcitabine in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27 (Suppl): 203.
12. Khanna A, Walker GR, Livingstone AS et al. Is adjuvant 5-FU based chemoradiotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma beneficial? A meta-analysis of an unanswered question. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 689–697.
13. Regine W, Winter KA, Abrams R et al. Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299: 1019–1026.
14. Stocken DD, Buchler MW, Dervenis C et al. Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2005; 92: 1372–1381.

15. Evans DB, Varadhachary GR, Crane CH et al. Preoperative gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3496–3502.
16. Varadhachary GR, Wolff RA, Crane CH et al. Preoperative gemcitabine and cisplatin followed by gemcitabine-based chemoradiation for resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3487–3495.
17. Valentini V, Calvo F, Reni M et al. Intra-operative radiotherapy (IORT) in pancreatic cancer: joint analysis of the ISORT-Europe experience. *Radiother Oncol* 2009; 91: 54–59.
18. Katz MH, Pisters PW, Evans DB et al. Borderline resectable pancreatic cancer: the importance of this emerging stage of disease. *J Am Coll Surg* 2008; 206: 833–846.
19. Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F et al. Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000–01 FFCD/SFRO study. *Ann Oncol* 2008; 19: 1592–1599.
20. Lohrer PJ, Powell ME, Cardenes HR et al. A randomized phase III study of gemcitabine in combination with radiation therapy versus gemcitabine alone in patients with localized, unresectable pancreatic cancer: E4201. *J Clin Oncol* 2008; 26 (Suppl): 4506.
21. Huguet F, Girard N, Seblain-El Guerche C et al. Chemoradiotherapy in the management of locally advanced pancreatic carcinoma: a qualitative systematic review. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2269–2277.
22. Verslype C, Van Cutsem E, Dicato M et al. The management of pancreatic cancer. Current 8th expert opinion and recommendations derived from the World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2006. *Ann Oncol* 2007; 18 (Suppl): 1–10.
23. Heinemann V, Boeck S, Hinke A et al. Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer. *BMC* 2008; 28: 8–82.
24. Colucci G, Labianca R, Di Costanzo F et al. A randomised trial of gemcitabine versus gemcitabine plus cisplatin in chemotherapy-naïve advanced pancreatic adenocarcinoma: The GIP-1 study. *J Clin Oncol* 2009; 27 (Suppl): 4504.
25. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1960–1966.
26. Riess H, Pelzer U, Stieler J et al. A randomised second line trial in patients with gemcitabine refractory advanced pancreatic cancer- CONKO 003. *J Clin Oncol* 2007; 25 (Suppl): 201.
27. Huser N, Michalski CW, Schuster T et al. Systematic review and meta-analysis of prophylactic gastroenterostomy for unresectable advanced pancreatic cancer. *Br J Surg* 2009; 96: 711–719.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: август 2003 г.

Обновленная версия: ноябрь 2009 г.

Перевод с английского: к.м.н. Д. А. Носов

Гепатоцеллюлярный рак: клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению

S. Jelic¹ & G. C. Sotiropoulos²

¹*Internal Medicine Service, Institute of Oncology and Radiology, Belgrade, Serbia;*

²*Department of General, Visceral and Transplantation Surgery,
University Hospital Essen, Essen, Germany*

Заболеваемость

- В мире гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) занимает пятое место в структуре онкологической заболеваемости среди мужчин и восьмое место среди женщин. Средняя заболеваемость в Европейском Союзе составляет 8,29/100000. Такие регионы как Азия и районы Африки южнее Сахары с частой встречаемостью инфекционных гепатитов, имеют заболеваемость не менее 120 случаев на 100 тыс. населения.
- ГЦР в 4-8 раз чаще встречается у мужчин и, как правило, связан с хроническими заболеваниями печени (гепатиты В и С, а также алкогольный цирроз). Хроническая HBV-инфекция с переходом в цирроз печени повышает риск гепатоцеллюлярного рака в 1000 раз. У 5-30% людей с HCV-инфекцией развивается хроническое заболевание печени, в 30% случаев прогрессирующее в цирроз. Среди них у 1-2% в год развивается гепатоцеллюлярный рак. Коинфекция с HBV увеличивает риск еще сильнее. Злоупотребление алкоголем в сочетании с хронической HCV-инфекцией удваивает риск гепатоцеллюлярного рака по сравнению с одной HCV-инфекцией.
- Медиана возраста выявления ГЦР варьирует в пределах 50-60 лет. В Африке и Азии возраст на момент постановки диагноза значительно моложе: рак возникает в 4-5 декадах жизни соответственно.

Диспансерное наблюдение

- Больные с высоким риском гепатоцеллюлярного рака могут рассматриваться как кандидаты для диспансерного наблюдения. В эти группы могут быть включены больные с циррозом, вызванным гепатитом В, больные без цирроза, но с высоким титром ДНК вируса гепатита В, больные с циррозом, вызванным HCV-инфекцией, или алкогольным циррозом, а также больные с рядом других редких заболеваний.
- Наблюдение должно осуществляться при помощи УЗИ с интервалом 6-12 месяцев в сочетании или без определения альфафетопротеина. Цель диспансеризации — выявить ранний гепатоцеллюлярный рак, поддающийся излечению хирургическим методом [II, V].
- Несмотря на адекватный скрининг, к сожалению, пока нет данных, указывающих на увеличение продолжительности жизни больных при определении опухолей на более ранних этапах. Кроме того, больные с циррозом имеют ограниченные возможности получить хирургическое пособие по радикальной программе.

Диагностика

- На момент постановки диагноза в 75% случаев опухоль имеет мультифокальный рост. Диагностика обычно включает сбор анамнеза, осмотр, визуализацию опухолей (УЗИ, МРТ или КТ), а также определение повышенного альфафетопротеина (АФП выше 400 нг/мл), хотя рост последнего наблюдается лишь в 50-75% случаев.

- Подозрительные образования, определяемые по УЗИ, обычно требуют дополнительных методов визуализации для установления стадии опухолевого процесса. При этом чувствительность выявления мелких узелков может быть низкой. Добавление артериальной фазы при традиционной КТ увеличивает число обнаруживаемых узелков, однако при нодулярном циррозе возможность выявления опухоли мала. Общая чувствительность МРТ сходна с трехфазной КТ, однако у больных с нодулярным циррозом чувствительность и специфичность МРТ выше.
- Верификация диагноза достигается тонкоигольной пункцией или биопсией.
- Повышение АФП выше 400 нг/мл при наличии цирроза печени и очаговых гиперваскулярных образований (>2 см) при использовании, по крайней мере, одного метода визуализации исключает необходимость цитологической верификации. Больным с потенциально резектабельной опухолью и АФП выше 400 нг/мл должна выполняться операция без предварительной пункции или биопсии. Любые ухудшения функции печени у больных с установленным циррозом печени любой этиологии должны вызывать подозрения в отношении гепатоцеллюлярного рака.
- Поскольку все больше больных с циррозом, носителей HBV- или HCV-инфекции вступают в скрининговые программы, на первом этапе скрининга следует применять классическое ультразвуковое исследование. Далее размер образований и присутствие или отсутствие цирроза могут повлиять на последовательность методов обследования, необходимых для постановки диагноза гепатоцеллюлярного рака. Подозрительные узелки менее 1 см должны наблюдаться при помощи УЗИ каждые 3-6 месяцев; узелки 1-2 см в цирротической печени должны быть изучены при помощи как минимум двух методов визуализации (трехфазная КТ, УЗИ или МРТ с контрастом). Если два метода дают типичную картину гепатоцеллюлярного рака, узелок должен быть интерпретирован именно таким образом; если нет типичной картины, то по усмотрению врача следует либо взять биопсию из образования, либо полностью удалить узелок. Узелки более 2 см с типичными свойствами гепатоцеллюлярного рака по данным визуальных методов обследования, а также любые узелки при АФП выше 400 нг/мл или растущем АФП при последовательном измерении не требуют биопсии и должны рассматриваться как доказанный гепатоцеллюлярный рак.

Стадирование и оценка факторов риска

- Для адекватного стадирования необходимы рентгенография грудной клетки и КТ брюшной полости. При наличии клинической картины и подозрении на другие места локализации опухолевых очагов могут использоваться любые другие методы обследования. Опухоли могут стадироваться в соответствии с AJCC метастазами/TNM классификацией, хотя, как представляется, она обладает меньшей прогностической значимостью, чем CLIP (Cancer of the Liver Italian Program) и BCLC стадирование. По сути, у большинства больных с ГЦР речь идет о двух патологических процессах, каждый из которых независимо определяет лечебные возможности и конечный итог лечения: сам по себе рак и сопутствующая ему болезнь печени. Поэтому оптимальная стадирующая система, направленная на определение тактики лечения, должна включать степени тяжести и того и другого процессов.
- Фиброламеллярный гистологический вариант обычно не связан с циррозом, не сопровождается повышением АФП и имеет более благоприятное течение.
- Больным, готовящимся к трансплантации печени, также целесообразно стадирование согласно MELD.
- Степень А по Child-Pugh а также благоприятная степень В должны оцениваться с точки зрения проведения специфического лечения. Для фиброламелляр-

ного варианта предусмотрены только локальные виды лечения, поскольку активного цитостатика или таргетного препарата для него пока не существует.

План лечения

- Течение каждого больного с ГЦР всегда должно обсуждаться на мультидисциплинарном консилиуме. План лечения должен основываться на точных данных о распространенности болезни, степени роста опухоли, функциональных резервах печени и общем состоянии больного.
- При ГЦР возможно применение хирургического подхода (резекции или трансплантации печени), абляции (артериальной химиоэмболизации, радиочастотной абляции) и лекарственного лечения (сорафениб).
- В соответствии с MELD-системой некоторые больные ГЦР с Child-Pugh C должны рассматриваться только с точки зрения симптоматического лечения.

Хирургическое лечение

Резекция печени

- Резекция печени — метод выбора для больных с локальными резектабельными опухолями без признаков цирроза или для некоторых больных с Child-Pugh A.
- Резекция печени R0 по поводу ГЦР без сопутствующего цирроза увеличивает 3-летнюю выживаемость до 54%.
- На настоящий момент не существует данных о пользе адьювантного лечения в случае R1 резекций печени.
- В случае локального рецидива после резекции печени следует рассмотреть вопрос о целесообразности повторной операции. В случае невозможности повторной резекции следует использовать методы абляции или терапию сорафенибом. При диффузном рецидивном процессе, но ограниченным печенью отдельным больным без сопутствующего цирроза может быть предложена трансплантация печени, которую следует проводить только в специализированных центрах.

Трансплантация печени

- Трансплантация печени является наиболее эффективным методом у больных ГЦР с сопутствующим циррозом печени. Среди больных, удовлетворяющих Миланским критериям (единственная опухоль ≤ 5 см; две или три опухоли не более 3 см; без сосудистой инвазии) или более широким критериям Калифорнийского Университета в Сан-Франциско (UCSF критерии: единственная опухоль $\leq 6,5$ см; две или три опухоли не более 4,5 см или общим диаметром не более 8 см; без сосудистой инвазии), 3-летняя выживаемость после трансплантаций может достигать 88%.
- Расширение показаний к трансплантации печени является основным вопросом на конгрессах гепатологов и трансплантологов. Недавно было выработано до семи критериев (включают суммы размеров и число опухолевых узлов в каждом конкретном случае при отсутствии микрососудистой инвазии) для выделения когорты кандидатов на трансплантацию печени.
- Однако возможности рентгенологической оценки микрососудистой инвазии являются отдельным предметом обсуждения. Некоторые исследования продемонстрировали плохие результаты трансплантации при повышенном АФП (>400 нг/мл), возрасте >60 лет и MELD >20 баллов. В проспективных исследованиях изучаются возможности адьювантного лечения ингибиторами mTOR (сиролимусом и эверолимусом) с целью снижения риска рецидивирования.
- В случае локального внутripеченочного рецидива можно рассматривать все возможные лечебные опции — резекцию печени, ретрансплантацию или ле-

картвенную терапию. В случае внепеченочного рецидива методом выбора является терапия сорафенибом.

- В настоящее время согласно принятому законодательству трансплантация печени может быть предложена только тем больным, которые удовлетворяют миланским критериям или UCSF критериям. В случае превышения этих критериев трансплантация печени может обсуждаться для отдельных больных в крупных центрах. Показания к таким трансплантациям должны обсуждаться индивидуально с участием этических комитетов и нескольких трансплантологов.

Методы абляции

Артериальная химиоэмболизация

- Артериальная химиоэмболизация является широко распространенным методом лечения больных ГЦР с циррозом как в качестве самостоятельного паллиативного лечения, так и перед трансплантацией печени. В последнем случае целью лечения является уменьшение распространенности опухолевого процесса, если она изначально не соответствует принятым для трансплантации критериям, или обеспечение контроля роста опухоли, когда больной ожидает трансплантации (если время ожидания превышает 6 месяцев).
- Принцип артериальной химиоэмболизации состоит во внутриартериальном введении комбинации цитотоксических препаратов, например, доксорубицина и цисплатина или митомицина С, с последующим введением липодола, субстанции для окклюзии и деструктируемых микросфер [А, II]. Агрессивная абляция в сочетании с коротким временем ожидания трансплантации способны улучшить результаты лечения отдельных больных с циррозом печени.
- Противопоказаниями для химиоэмболизации являются цирроз Child-Pugh С, множественное билобарное поражение печени, наличие метастазов вне паренхимы печени, тромбоз воротной вены или наличие артериопортальной фистулы.

Радиочастотная абляция

- Радиочастотная абляция широко используется для паллиативного лечения ГЦР или перед трансплантацией печени. Она выполняется под контролем УЗИ или КТ, а также во время лапароскопических и открытых хирургических вмешательств. Этот метод имеет больше ограничений, чем химиоэмболизация. Это касается количества очагов поражения (до трех в большинстве клиник) и максимального их размера (до пяти). В таких случаях удается достичь некроза всех очагов в 100% случаев. При большем распространении процесса достижение подобного результата маловероятно.

Другие методы абляции

- Чрескожное введение этанола, криотерапия, микроволновая коагуляция являются альтернативными методиками, которые пока не нашли такого широкого применения, как радиочастотная абляция. Чрескожное введение этанола показано больным с менее чем 3-4 опухолевыми узелками максимальным размером 5 см [III, V]. Эффективность этанола значительно ниже, чем радиочастотной абляции при опухолях более 5 см [II, V].

Радиоэмболизация с итрием-90

- Радиоэмболизация с использованием микросфер с итрием-90 (Y90) является новым, недавно одобренным FDA методом лечения неоперабельного ГЦР. Эта методика, по сути, является таргетной лучевой терапией, действующей прямо

на опухолевую ткань. Она продемонстрировала обнадеживающие результаты в качестве самостоятельного метода лечения или в качестве индукции перед другими методами лечения (гемигепатэктомии, трансплантации печени).

- После введения катетера в печеночную артерию, микросферы, содержащие радиоактивный ^{90}Y , вводятся в печеночный кровоток. Они застревают в мелких кровеносных сосудах, кровоснабжающих опухоль. Кроме препятствия кровоснабжению опухоли, они также вызывают лучевое повреждение опухолевых клеток. Благодаря целенаправленному действию, возможно в значительной степени повысить дозу облучения, чем при обычной лучевой терапии. Радиоизотоп действует в течение 2-х недель, переставая в дальнейшем генерировать γ -лучи.
- Число и размер опухолевых масс не имеют значения для данного метода. Его преимуществом является эффективность при любом распространении опухолевого процесса в печени. Он является альтернативой химиоэмболизации при наличии противопоказаний к ней, но наличие внепеченочных проявлений заболевания все же является противопоказанием для применения данного метода.

Лучевая терапия

- Вопрос лечения больных с вовлечением в опухолевый процесс воротной вены или нижней полой вены является дискуссионным. Для отдельных больных (большой солитарный узел с несколькими сателлитами и достаточное количество здоровой ткани печени) изучаются и начинают применяться в клинике следующие методы:
 - радиоэмболизация с ^{90}Y , как описано выше, для больных с тромбозом ветвей воротной вены;
 - трехмерная лучевая терапия (3D-CRT) 30-60 Гр для больных без цирроза либо с Child-Pugh A циррозом и инвазией нижней полой вены или тромбозом воротной вены;
 - стентирование воротной вены с последующей 3D-CRT или химиоэмболизацией для больных с тромбозом воротной вены.

Лекарственные методы

- До последнего времени лекарственной терапии распространенного ГЦР не существовало. Положительные результаты исследования сорафениба в III фазе сделали этот препарат стандартом системного лечения нерезектабельного ГЦР. В исследовании II фазы частичная регрессия на сорафенибе зарегистрирована в 8% случаев, контроль роста опухоли — в 41% случаев. В двух исследованиях III фазы у больных с Child-Pugh A циррозом он продемонстрировал увеличение медианы продолжительности жизни на 2,8 месяцев по сравнению с плацебо. Поэтому в настоящее время он постепенно становится стандартом терапии первой линии распространенного ГЦР [I, A].
- Системная химиотерапия не является стандартом лечения, но может обсуждаться и быть предложена отдельным кандидатам для системного лечения, если нет других вариантов. Системная химиотерапия с включением антрациклинов при нормальном уровне билирубина и функции печени обеспечивает 10% объективного эффекта без продления жизни больных. Комбинации на основе цисплатина улучшают объективный эффект, но, по-прежнему, без продления жизни по сравнению с симптоматическим лечением [III, C]. Режим PIAF (цисплатин, интерферон альфа, доксорубин и инфузии 5-фторурацила) обладал значительной токсичностью. GEMOX обладал лучшей переносимостью, но оценивался только в исследованиях II фазы. Антрациклин-цисплатиновые комбинации устаревают с более широким внедрением в клиническую практику сорафениба.

- Тамоксифен и октреотид должны рассматриваться только как плацебо [I, A].
- Ингибиторы тирозинкиназы, сунитиниб и эрлотиниб (в последнее время в монорежиме или в комбинации с бевацизумабом) продемонстрировали эффективность при гепатоцеллюлярном раке, но в настоящее время их использование ограничено проспективными клиническими исследованиями. В настоящее время проходят исследования по их сравнению с сорафенибом. Исследуется комбинация сорафениба с артериальной химиоэмболизацией при более ранних стадиях, комбинация сорафениба с химиотерапией (единственное известное исследование комбинации сорафениба с доксорубицином по сравнению с одним доксорубицином, показавшее пользу от добавления сорафениба, дает ограниченную информацию по этому вопросу). Настоятельно рекомендуется избегать использования исследовательских препаратов при гепатоцеллюлярном раке вне клинических исследований. В действительности, некоторые процессы в патогенезе ГЦР также задействованы в поддержании нормальной функции печени, и их ингибирование может привести к неблагоприятным последствиям.

Алгоритм лечения больных ГЦР

Локальные резектабельные опухоли (T1, T2, T3 и некоторые T4; N0; M0) при отсутствии цирроза печени

- В первую очередь должен быть рассмотрен вопрос о хирургическом лечении (частичная гепатэктомия) без адъювантного лечения. В случае неоперабельного рецидива могут использоваться химиоэмболизация, эмболизация с Y90 или сорафениб.

Локальные резектабельные опухоли (T1, T2, T3 и некоторые T4; N0; M0) при наличии цирроза

- Частичная гепатэктомия или трансплантация печени могут быть выполнены некоторым больным с Child-Pugh A циррозом. В высококласных центрах даже больные с более распространенным цирротическим процессом могут рассматриваться на трансплантацию печени. При этом всегда должны рассматриваться противопоказания к трансплантации печени, такие как алкогольная зависимость с алкогольным циррозом, серьезная сопутствующая патология, пожилой возраст или распространенность процесса, превышающая Миланские критерии и UCSF критерии.
- Артериальная химиоэмболизация и радиочастотная абляция могут служить начальным лечением на время ожидания трансплантата или применяться для уменьшения распространенности опухолевого процесса.
- В случаях недостаточного эффекта абляции для выполнения трансплантации или если трансплантация не планировалась изначально, методы абляции можно повторить.

Распространенные опухоли (любая T; N+; M1)

- В этом случае признанных стандартов лечения не существует, возможности терапии должны обсуждаться на индивидуальной основе. Могут рассматриваться сорафениб, включение в клинические исследования, системная химиотерапия (за неимением других методов) или симптоматическая терапия. Больным с циррозом печени степени С может быть предложена только симптоматическая терапия.

Заключение по стандартам лечения и рекомендации в соответствии с BCLC стадированием

- Стадия А: резекция печени или трансплантация.
- Стадия В: артериальная химиоэмболизация или чрескожное введение этанола.

- Стадия С: сорафениб.
- Стадия D: симптоматическая терапия.

Оценка эффекта

- Из-за изначальной мультицентричности опухоли оценка эффекта может представлять трудности у отдельных больных. Четкие эффекты в соответствии с критериями RECIST редки.
- Опубликованные эффекты режимов химиотерапии следует интерпретировать с осторожностью. В рандомизированных исследованиях единственными конечными точками могут служить время до прогрессирования и общая выживаемость.
- Оценка эффекта локорегионарного лечения также представляет собой предмет для дебатов. Возможным вариантом может служить контроль роста опухоли, который следует оценивать радиологически и путем оценки клинического преимущества.

Профилактика

- Недавние исследования свидетельствуют, что противовирусное лечение хронического гепатита С может значительно снижать риск гепатоцеллюлярного рака. Ожидается, что широкое применение вакцинации снизит частоту гепатоцеллюлярного рака, вызванного гепатитом В.

Наблюдение

- Больные, перенесшие радикальную резекцию, должны наблюдаться каждые 3-6 месяцев. Должно производиться определение уровня АФП и инструментальное обследование печени (в течение 2 лет). Радикальное лечение при рецидиве может быть выполнено минимальному числу больных. Показания для противовирусной/интерфероновой терапии больным с положительными тестами на вирус гепатита В или С зависят от степени гепатита или цирроза, а также репликативной активности вируса. Для остальных больных наблюдение имеет целью предотвратить и/или контролировать декомпенсацию функции печени.
- Больные после трансплантации должны наблюдаться только в специализированных клиниках по трансплантации. Посттрансплантационное лечение включает кортикостероиды, циклоспорин и такролимус. Визиты для наблюдения должны производиться ежемесячно первые 6 месяцев, далее 1 раз в 3 месяца в течение первого года, далее 2 раза в год до 2-х лет и далее ежегодно. Инструментальное обследование печени следует производить по необходимости. Наблюдение направлено на коррекцию дозировок препаратов, раннее выявление возможных инфекций на фоне иммуносупрессии, раннее выявление нарушений функции трансплантата, а в дальнейшем также на выявление новых опухолей на фоне иммуносупрессии. Ранее начатое противовирусное лечение должно быть продолжено.

Таблица №1. Классификация TNM для ГЦР.

T1	Солитарная опухоль без сосудистой инвазии
T2	Солитарная опухоль с сосудистой инвазией или несколько опухолей <5 см
T3	Несколько опухолей >5 см или опухоль, захватывающая главный ствол воротной или печеночной вен
T4	Опухоль (и) с прямой инвазией соседних органов за исключением желчного пузыря или при условии перфорации висцеральной брюшины.
N0	Указывает на отсутствие вовлечения лимфоузлов
N1	Указывает на вовлечение регионарных лимфоузлов
M0	Указывает на отсутствие отдаленных метастазов
M1	Указывает на наличие метастазов за пределами печени
Группировка по стадиям	
Стадия I	T1+N0+M0
Стадия II	T2+N0+M0
Стадия IIIA	T3+N0+M0
Стадия IIIB	T4+N0+M0
Стадия IIIC	Tx+N1+M0
Стадия IVB	Tx+Nx+M1

- Системы стадирования, такие как CLIP или BCLC, включающие выраженность цирроза, способны улучшить предсказание течения ГЦР. В частности, BCLC стадирование (которое включает также стадирование по Okuda) более целесообразно по сравнению с TNM при планировании лечения больного, поскольку оно принимает во внимание стадию опухолевого процесса, функцию печени и общее состояние.

Таблица №2. Классификация CLIP.

Параметр	Баллы
Child-Pugh	
A	0
B	1
C	2
Распространенность процесса	
Узловая с распространенностью опухоли <50%	0
Диффузная с распространенностью опухоли <50%	1
Массивная или распространенность опухоли ≥50%	2
Альфа-фетопротеин	
≤400 нг/мл	0
>400 нг/мл	1
Макрососудистая инвазия	
Нет	0
Да	1

Оценка риска основана на модификации Pugh шкалы Child функции печени
Шкала CLIP варьирует от 0 до 6 (CLIP 0 = 0 баллов, CLIP 1 = 1 балл и т.д.)

Таблица №3. Классификация выраженности поражения печени по Child-Pugh.

Параметр	Баллы		
	1	2	3
Асцит	Отсутствует	Слабый	Выраженный
Билирубин, мг/дл	≤2	2-3	>3
Альбумин, г/дл	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Протромбиновое время, в секундах больше нормы	1-3	4-6	>6
МНО	<1,8	1,8-2,3	>2,3
Энцефалопатия	Нет	1-2 степень	3-4 степень

При общей сумме баллов 5-6 — степень А (компенсированное заболевание); 7-9 — степень В (значительные функциональные нарушения, субкомпенсированное); 10-15 — степень С (декомпенсированное заболевание).

Таблица №4. Барселонская Классификация Рака Печени (BCLC).

BCLC стадия	PST	Состояние опухоли		Функциональное состояние печени
		Стадия	Стадия по Okuda	
Стадия А: ранний ГЦР	0			
A1	0	единичная, <5 см	I	нет портальной гипертензии и нормальный билирубин
A2	0	единичная, <5 см	I	портальная гипертензия и нормальный билирубин
A3	0	единичная, <5 см	I	портальная гипертензия и ненормальный билирубин
A4	0	3 опухоли <3 см	I-II	Child-Pugh A-B
Стадия В: промежуточный ГЦР	0	Большая многоузловая	I-II	Child-Pugh A-B
Стадия С: распространенный ГЦР	1-2*	Сосудистая инвазия или внепеченочное распространение*	I-II	Child-Pugh A-B
Стадия Д: терминальный ГЦР	3-4	любая	III	Child-Pugh C

Стадии А и В: все критерии должны быть удовлетворены.

Стадия С: по крайней мере один критерий; *PST 1-2 или сосудистая инвазия / внепеченочное распространение.

Стадия Д: по крайней мере один критерий; PST 3-4 или стадия III Okuda / Child-Pugh C.

Таблица №5. Классификация Рака Печени Ocu4a.

Баллы	0	1
Размер опухоли	<50% печени	>50% печени
Асцит	Нет	Да
Альбумин (г/дл)	≥3	<3
Билирубин (мг/дл)	<3	3

Стадия I — 0 баллов, стадия II — 1-2 балла, стадия III — 3-4 балла.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tanaka H, Tsukuma H, Kasahara A et al. Effect of interferon therapy on the incidence of hepatocellular carcinoma and mortality of patients with chronic hepatitis C: a retrospective cohort study of 738 patients. *Int J Cancer* 2000; 87: 741–749.
2. Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S et al. Randomised trial of effects of interferon alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 1995; 346: 1051–1055.
3. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 693–699.
4. Llovet JM, Bruix J, Gores GJ. Surgical resection versus transplantation for early hepatocellular carcinoma: clues for the best strategy. *Hepatology* 2000; 31: 1019–1021.
5. Leung TWT, Patt YZ, Lau W-Y et al. Complete pathological remission is possible with systemic combination chemotherapy for inoperable hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 1676–1681.
6. Bergsland EK, Venook AP. Hepatocellular carcinoma. *Curr Opin Oncol* 2000; 12: 357–361.
7. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999; 340: 745–750.
8. Simonetti RG, Camma C, Fiorello F et al. Hepatocellular carcinoma: a worldwide problem and the major risk factors. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 962–972.
9. Sitzmann JV, Abrams R. Improved survival for hepatocellular cancer with combination surgery and multimodality treatment. *Ann Surg* 1993; 217: 149–154.
10. Mathurin P, Rixe O, Carbonell N et al. Review article: overview of medical treatments in unresectable hepatocellular carcinoma—an impossible metaanalysis? *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 111–126.
11. Tanaka K, Nakamura S, Numata K et al. The long term efficacy of combined transcatheter arterial embolization and percutaneous ethanol injection in the treatment of patients with large hepatocellular carcinoma and cirrhosis. *Cancer* 1998; 82: 78–85.
12. Fong Y, Sun RL, Jarnagin W et al. An analysis of 412 cases of hepatocellular carcinoma at a Western center. *Ann Surg* 1999; 229: 790–799.
13. Hemming AW, Cattral MS, Reed AI et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2001; 233: 652–659.
14. Zhou XD, Tang ZY. Cryotherapy for primary liver cancer. *Semin Surg Oncol* 1998; 14: 171–174.
15. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al. for the SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378–390.
16. Yeo W, Mok TS, Zee B et al. A randomized phase III study of docorubicin vs cisplatin/interferon alpha-2b/doxorubicin/fluorouracil (PIAF) combination chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1532–1538.
17. Lo CM, Ngan H, Tso WK et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35: 1164–1171.
18. Vogl T, Zangos S, Balzer J et al. Transarterial chemoembolization (TACE) in hepatocellular carcinoma: technique, indication and results. *Rofo* 2007; 179: 1113–1126.
19. Livraghi T, Bolondi L, Lazzaroni S et al. Percutaneous ethanol injection in the treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A study on 207 patients. *Cancer* 1992; 69: 925–929.
20. Curley SA, Izzo F, Ellis LM et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular cancer in 110 patients with cirrhosis. *Ann Surg* 2000; 232: 381–391.
21. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R et al. for the Metroticket Investigator Study Group. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 2009; 10: 35–43.
22. Sotiropoulos GC, Molmenti EP, Lang H. Milan criteria, up-to-seven criteria, and the illusion of a rescue package for patients with liver cancer. *Lancet Oncol* 2009; 10: 207–208.
23. Ioannou GN, Perkins JD, Carithers RL Jr. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: impact of the MELD allocation system and predictors of survival. *Gastroenterology* 2008; 134: 1342–1351.
24. Sotiropoulos GC, Molmenti EP, Lang H. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in the

- MELD era: leading roles of MELD score, AFP level, and recipient age as predictors of survival. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 917.
25. Sotiropoulos GC, Drihe N, Sgourakis G et al. Liver transplantation, liver resection, and transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: which is the best oncological approach? *Dig Dis Sci* 2009; 54: 2264–2273.
 26. Timm S, Sotiropoulos GC, Draier M et al. Selective transarterial chemoembolization of advanced hepatocellular carcinomas: a reasonable palliative option. *Transplant Proc* 2008; 40: 3179–3181.
 27. Sotiropoulos GC, Radtke A, Schmitz KJ et al. Liver transplantation in the setting of hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis: a challenging dilemma? *Dig Dis Sci* 2008; 53: 1994–1999.
 28. Sotiropoulos GC, Molmenti EP, Lössch C et al. Meta-analysis of tumor recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma based on 1,198 cases. *Eur J Med Res* 2007; 12: 527–534.
 29. Sotiropoulos GC, Treckmann JW, Molmenti EP et al. Salvage live donor liver transplantation for a second recurrence of hepatocellular carcinoma. *Transpl Int* 2008; 21: 182–185.
 30. Lang H, Sotiropoulos GC, Brokalaki EI et al. Survival and recurrence rates after resection for hepatocellular carcinoma in noncirrhotic livers. *J Am Coll Surg* 2007; 205: 27–36.
 31. Sotiropoulos GC, Molmenti EP, Omar OS et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in patients beyond the Milan but within the UCSF criteria. *Eur J Med Res* 2006; 11: 467–470.
 32. Sotiropoulos GC, Lang H, Frihauf NR et al. Split liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2006; 53: 764–767.
 33. Sotiropoulos GC, Lang H, Frilling A et al. Resectability of hepatocellular carcinoma: evaluation of 333 consecutive cases at a single hepatobiliary specialty center and systematic review of the literature. *Hepatogastroenterology* 2006; 53: 322–329.
 34. Sotiropoulos GC, Malago M, Molmenti EP et al. Disease course after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with complete tumor necrosis in liver explants after performance of bridging treatments. *Eur J Med Res* 2005; 10: 539–542.
 35. Sotiropoulos GC, Paul A, Molmenti E et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis within the Eurotransplant area: an additional option with livers that nobody wants. *Transplantation* 2005; 80: 897–902.
 36. Sotiropoulos GC, Malagö M, Molmenti E et al. Efficacy of transarterial chemoembolization prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma as found in pathology. *Hepatogastroenterology* 2005; 52: 329–332.
 37. Sotiropoulos GC, Malagö M, Molmenti E et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: is clinical tumor classification before transplantation realistic? *Transplantation* 2005; 79: 483–487.
 38. Ravaioli M, Grazi GL, Ercolani G et al. Partial necrosis on hepatocellular carcinoma nodules facilitates tumor recurrence after liver transplantation. *Transplantation* 2004; 78: 1780–1786.
 39. Mazzaferro V, Battiston C, Perrone S et al. Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a prospective study. *Ann Surg* 2004; 240: 900–909.
 40. Yao FY, Ferrell L, Bass NM et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: comparison of the proposed UCSF criteria with the Milan criteria and the Pittsburgh modified TNM criteria. *Liver Transpl* 2002; 8: 765–774.
 41. Kulik LM, Atassi B, van Holsbeeck L et al. Yttrium-90 microspheres (TheraSphere) treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: downstaging to resection, RFA and bridge to transplantation. *Surg Oncol* 2006; 94: 572–586.
 42. Lewandowski RJ, Kulik LM, Riaz A et al. Comparative analysis of transarterial downstaging for hepatocellular carcinoma: chemoembolization versus radioembolization. *Am J Transplant* 2009; 9: 1920–1928.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: ноябрь 2007

Обновленная версия: ноябрь 2009 г.

Перевод с английского: И. А. Покатаев

Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при раке желчного пузыря и желчных протоков

F. Eckel¹, T. Brunner² & S. Jelic³

¹Department of Internal Medicine, Technical University of Munich, Klinikum rechts der Isar, Munich, Germany;

²Gray Institute of Radiation Oncology and Biology, University of Oxford, Churchill Hospital, Oxford, UK; ³Internal Medicine Service, Institute of Oncology and Radiology, Belgrade, Serbia

Заболееаемость

- В странах Европейского союза заболеваемость раком желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков (МКБ-10:C23-C24) приблизительно составляет 3,2 и 5,4 случая на 100 тыс. чел. в год, среди мужчин и женщин соответственно.
- Заболеваемость внутрипеченочной холангиокарциномой (МКБ-10:C22.1) постоянно возрастает и составляет 0,9 — 1,3 и 0,4 — 0,7 случая на 100 тыс. чел. в год, среди мужчин и женщин соответственно. На долю внутрипеченочной холангиокарциномы приходится 10 — 15% случаев первичного рака печени (МКБ-10:C22).
- В зонах высокого риска в странах Европейского союза (например, юг Италии) показатель заболеваемости возрастает до 4,9 — 7,4 и 2,9 — 4,3 случая на 100 тыс. чел. в год, для мужчин и женщин соответственно, а в Тайланде достигает 96 случаев на 100 тыс. чел. в год.

Диагностика

- Диагноз должен быть основан на данных радиологического исследования (магнитно-резонансная томография или компьютерная томография, или оба метода) и патоморфологическом подтверждении диагноза в соответствии с классификацией ВОЗ, по результатам биопсии, тонкоигольной аспирационной биопсии или «brush»-биопсии.
- Окончательный гистологический диагноз должен быть установлен до назначения химиотерапии, хотя это может не оказывать критического влияния на планирование хирургического вмешательства у пациентов с клинической картиной резектабельного рака желчного пузыря.

Стадирование

- Стадирование включает полный сбор анамнеза, физикальное обследование, общий анализ крови, анализ крови на печеночные функциональные тесты, рентген грудной клетки, УЗИ, КТ или МРТ органов брюшной полости, эндоскопическую ретроградную или чрескожную чреспеченочную холангиографию, и, по возможности, эндоскопическую ультрасонографию, холангиоскопию и лапароскопию.
- Стадирование проводится в соответствии с классификацией TNM 2002 года, систематизированной соответственно для рака желчного пузыря, опухолей внепеченочных желчных протоков и рака печени, включая рак внутрипеченочных желчных протоков.
- TNM классификация для рака желчного пузыря и рака желчных протоков представлена в таблицах №1 и №2a,b,c. TNM классификация для печеночной холангиокарциномы такая же, как и для гепатоцеллюлярного рака печени. Холангиокарцинома ворот печени (опухоль Клацкина) клинически стадируется в зависимости от вовлечения в патологический процесс печеночных желч-

ных протоколов в соответствии с классификацией Bismuth – Corlette, которая представлена в таблице №3.

Лечение

Лечение случайно выявленного при гистологическом исследовании рака желчного пузыря

- После лапароскопического подтверждения полной резектабельности, выполнение повторной радикальной резекции особенно рекомендовано у пациентов с T1b стадией карциномы (опухоль поражает мышечный слой), а также пациентам с более поздними стадиями.
- У пациентов с T1a стадией заболевания (опухоль распространяется на собственную пластинку), которым была выполнена резекция желчного пузыря без нарушения его целостности, выполнение повторной резекции не показало лучших отдаленных результатов. Таким пациентам показано только динамическое наблюдение [III, B].

Таблица №1. TNM классификация рака желчного пузыря

Первичная опухоль (T)	
TX	Первичная опухоль не может быть оценена
T0	Нет признаков первичной опухоли
Tis	Карцинома in situ
T1	Опухоль прорастает собственную пластинку или мышечный слой
T1a	Опухоль прорастает собственную пластинку
T1b	Опухоль прорастает мышечный слой
T2	Опухоль распространяется на окружающую мышечный слой соединительную ткань, нет распространения за пределы серозной оболочки или в печень
T3	Опухоль прорастает серозную оболочку (висцеральную брюшину) или непосредственно распространяется на один прилежащий орган, или и то и другое (распространение на 2 см или менее в паренхиме печени)
T4	Опухоль распространяется более чем на 2 см в паренхиме печени и/или в два или более прилежащих органа (желудок, двенадцатиперстная кишка, толстая кишка, поджелудочная железа, большой сальник, внепеченочные желчные протоки, печень)
Регионарные лимфатические узлы (N)	
NX	Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены
N0	Нет метастазов в регионарных лимфатических узлах
N1	Метастазы в лимфатических узлах пузырного протока, общего желчного протока и/или лимфатических узлах ворот печени (гепатодуоденальная связка)
N2	Метастазы в перипанкреатические лимфатические узлы (только в области головки поджелудочной железы), перидуоденальные, перипортальные, чревные и/или верхние мезентериальные лимфатические узлы
Отдаленные метастазы (M)	
MX	Невозможно оценить наличие отдаленных метастазов
M0	Нет отдаленных метастазов
M1	Есть отдаленные метастазы

Таблица №2а. TNM классификация рака внутривенных желчных протоков

Первичная опухоль (T)	
TX	Первичная опухоль не может быть оценена
T0	Нет признаков первичной опухоли
Tis	Карцинома in situ
T1	Солитарная опухоль без сосудистой инвазии
T2a T2b	Солитарная опухоль с признаками сосудистой инвазии Множественные опухоли с/без признаками сосудистой инвазии
T3	Опухоль прорастает висцеральную брюшину или распространяется на локальные околопеченочные структуры путем прямой инвазии
T4	Опухоль с признаками перидуктальной инвазии
Регионарные лимфатические узлы (N)	
NX	Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены
N0	Нет метастазов в регионарных лимфатических узлах
N1	Метастазы в регионарный лимфатических узлах
Отдаленные метастазы (M)	
M0	Нет отдаленных метастазов
M1	Есть отдаленные метастазы

Лечение при случайной интраоперационной находке рака желчного пузыря

- В случае обнаружения рака желчного пузыря в момент операции, должно быть интраоперационно проведено стадирование заболевания и выполнена расширенная холецистэктомия, включающая резекцию печени и лимфаденэктомию единым блоком, с или без удаления желчного протока. Решение должно быть принято в зависимости от резектабельности и экспертной оценки хирурга.

Лечение операбельных опухолей

- Стандартом лечения является выполнение резекции опухоли в оптимальном объеме. Резекция опухоли желчного пузыря подразумевает выполнение расширенной холецистэктомии, включая одномоментную резекцию печени и лимфаденэктомию (лимфатические узлы ворот печени, желудочно-печеночной связки, задние дуоденальные лимфоузлы) с или без резекции желчного протока.
- Расширенная гепатэктомия включает добавочную лобэктомию, т.к. расширенная резекция правой доли печени с резекцией портальной вены повышает операбельность и радикальность операции для 3 и 4 стадий холангиокарциномы ворот печени и обеспечивает лучшие показатели 5-летней выживаемости [III, B].
- Выполнение предоперационной химиоэмболизации позволяет повысить остаточный объем печени у пациентов с предполагаемым пострезекционным объемом печеночной паренхимы <25% и позволяет снизить послеоперационную дисфункцию печени.
- Показания к дренированию желчных протоков должны быть систематически рассмотрены специалистами хирургами до операции.
- Даже если пациенты подверглись агрессивному хирургическому вмешательству, показатели 5-летней выживаемости составляют 5 – 10% при раке желчного пузыря и 10 – 40% при холангиокарциноме.
- Назначение химиотерапии с включением 5-фторурацила способствует незначительному улучшению выживаемости среди пациентов, которым была выполнена резекция желчного пузыря в субоптимальном объеме [II, B].

- Послеоперационное лечение при субоптимальной резекции холангиокарциномы остается противоречивым. Одинаково эффективными лечебными тактиками являются и симптоматическая терапия, и паллиативная химиотерапия и/или лучевая терапия.
- В связи с тем, что и при опухолях желчного пузыря и при опухолях желчных протоков частота локорегионального рецидива после выполнения хирургического вмешательства достигает 52 %, должно быть рассмотрено назначение локорегиональной адъювантной терапии.
- Некоторые ретроспективные исследования по применению адъювантной лучевой терапии показали улучшение выживаемости как среди больных раком желчного пузыря, так и среди пациентов с опухолями желчных протоков. Поэтому послеоперационная химиолучевая терапия может быть рассмотрена в качестве лечебного метода.

Таблица №2b. TNM классификация холангиокарциномы ворот печени.

Первичная опухоль (T)			
TX	Первичная опухоль не может быть оценена		
T0	Нет признаков первичной опухоли		
Tis	Карцинома in situ		
T1	Опухоль ограничена желчным протоком с вовлечением в патологический процесс мышечного или фиброзного слоев		
T2a	Опухоль распространяется за пределы стенки желчного протока на окружающую жировую ткань		
T2b			
T3	Опухоль распространяется на унилатеральные ветви портальной вены или печеночной артерии		
T4	Опухоль распространяется на: портальную вену или ее ветви билатерально; или общую печеночную артерию; или билатерально на ветви желчного протока второго порядка; или унилатерально на ветви желчного протока второго порядка с вовлечением контралатеральных портальной вены или печеночной артерии.		
Регионарные лимфатические узлы (N)			
NX	Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены.		
N0	Нет метастазов в регионарных лимфатических узлах.		
N1	Метастазы в регионарных лимфатических узлах (включая лимфатические узлы, расположенные вдоль пузырного протока, общего желчного протока, печеночной артерии и портальной вены). Метастазы в периаортальные, перикавальные, лимфоузлы верхней мезентерической артерии и/или лимфоузлы чревной артерии.		
N2			
Отдаленные метастазы (M)			
M0	Нет отдаленных метастазов		
M1	Есть отдаленные метастазы		
Стадирование			
Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T2a-b	N0	M0
Стадия IIIA	T3	N0	M0
Стадия IIIB	T1-3	N1	M0
Стадия IVA	T4	N0-1	M0
Стадия IVB	Любая T	N2	M0
	Любая T	Любая N	M1

Таблица №2с. TNM классификация дистальной холангиокарциномы.

Первичная опухоль (Т)			
ТХ	Первичная опухоль не может быть оценена		
Т0	Нет признаков первичной опухоли		
Тis	Карцинома in situ		
Т1	Опухоль ограничена стенками желчного протока (по данным гистологии)		
Т2	Опухоль распространяется за пределы стенки желчного протока		
Т3	Опухоль распространяется на желчный пузырь, поджелудочную железу, двенадцатиперстную кишку или другие прилежащие органы без вовлечения чревного ствола или верхней мезентериальной артерии.		
Т4	Инвазия опухоли в чревный ствол или верхнюю мезентериальную артерию.		
Регионарные лимфатические узлы (N)			
NX	Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены.		
N0	Нет метастазов в регионарных лимфатических узлах.		
N1	Метастазы в регионарный лимфатических узлах.		
Отдаленные метастазы (M)			
M0	Нет отдаленных метастазов		
M1	Есть отдаленные метастазы		
Стадирование			
Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия IA	T1	N0	M0
Стадия IB	T2	N0	M0
Стадия IIA	T3	N0	M0
Стадия IIB	T1-3	N1	M0
Стадия III	T4	Любая N	M0
Стадия IV	Любая Т	Любая N	M1

Таблица №3. Классификация Bismuth–Corlette по уровням вовлечения в опухоль процесс печеночных желчных протоков

Тип I	Опухоль прорастает общий печеночный желчный проток
Тип II	Опухоль прорастает бифуркацию общего печеночного протока
Тип IIIa	Опухоль прорастает правый общий печеночный желчный проток
Тип IIIb	Опухоль прорастает левый общий печеночный желчный проток
Тип IV	Опухоль прорастает правый и левый общие печеночные желчные протоки

Лечение нерезектабельных опухолей

- Трансплантация печени показана строго в рамках клинических исследований в специализированных центрах для пациентов с ранней стадией холангиокарциномы и анатомически нерезектабельными краями. Данная методика явля-

ется экспериментальной и не должна применяться вне рамок клинических исследований.

- В двух небольших рандомизированных исследованиях было показано улучшение общей выживаемости у больных с холангиокарциномой, которым, после декомпрессии желчного тракта, была выполнена фотодинамическая терапия [II, B].
- У пациентов с большой опухолевой массой, определяемой при рентгенологическом исследовании, эффект от фотодинамической терапии может быть лимитирован, в связи с этим может быть рассмотрена комбинация с химиотерапией. Необходимо проведение клинических исследований по этому вопросу.
- В одном исследовании III фазы было показано, что паллиативная химиотерапия улучшает качество и продолжительность жизни больных распространенными формами рака желчного пузыря [II, B], но в целом улучшение выживаемости среди пациентов, получавших химиотерапию, не доказано.
- При отсутствии рандомизированных клинических исследований и общепринятых стандартов для проведения химиотерапии рутинно могут быть назначены 5-фторурацил или гемцитабин.
- Основываясь на результатах объединенного анализа исследований II фазы, гемцитабин в комбинации с платиносодержащими препаратами может быть рассмотрен в качестве химиотерапевтического режима. На сегодняшний день, эта комбинация показала наибольшую частоту объективных ответов и контроля опухолевого роста у пациентов с диссеминированными формами рака желчного пузыря [III, B].
- Одновременная химиолучевая терапия является дополнительным терапевтическим методом. Высокие дозы облучения, реализованные посредством брахитерапии с использованием иридия-192, могут улучшить локальный контроль над болезнью.
- Неoadъювантная терапия не является рутинным методом лечения больных с локально распространенными формами болезни.
- Пациентам с ранней стадией холангиокарциномы и нерезектабельной опухолью строго в рамках клинических исследований может быть рекомендована трансплантация печени.
- В двух небольших рандомизированных исследованиях было показано улучшение выживаемости при назначении фотодинамической терапии больным с холангиокарциномой, после декомпрессии желчевыводящих путей [II, B]. У пациентов с большими опухолевыми массами, визуализированными по данным радиологического исследования, эффект от фотодинамической терапии может быть ограничен, в таком случае может быть рассмотрена комбинация лучевой и химиотерапии, хотя клинические исследования относительно эффективности данной лечебной тактики не проводились.
- Паллиативное уменьшение симптомов желтухи может быть достигнуто путем эндоскопического или чрескожного стентирования желчного тракта или путем формирования желчно-двенадцатиперстного анастомоза.

У пациентов с холангитом, развившимся вследствие обструктивной желтухи, лечебная тактика должна включать экстренное дренирование желчных протоков и назначение антибиотиков широкого спектра действия.

Оценка эффективности лечения

- Оценку эффективности лечения рекомендовано проводить спустя 3 месяца после окончания фотодинамической терапии.
- Оценка эффективности лечения должна включать холангиографию, выполняемую при рутинной замене стента и при клиническом обследовании после 2–3 курсов (8–12 недель) химиотерапии, анализ субъективных симптомов, общий и биохимический анализы крови, рентгенографию, УЗИ.

Наблюдение

- Нет убедительных данных о том, что регулярное наблюдение после первичного лечения может улучшить отдаленные результаты.
- Профилактические осмотры пациентов, которым выполнена оптимальная резекция, должны быть ограничены сбором анамнеза, физикальным исследованием предполагаемых симптомов, диетой и психологическими аспектами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Khan SA, Thomas HC, Davidson BR, Taylor-Robinson SD. Cholangiocarcinoma. *Lancet* 2005; 366: 1303–1314.
2. Goetze TO, Paolucci V. Benefits of reoperation of T2 and more advanced incidental gallbladder carcinoma: analysis of the German registry. *Ann Surg* 2008; 247: 104–108.
3. Goetze TO, Paolucci V. Immediate re-resection of T1 incidental gallbladder carcinomas: a survival analysis of the German Registry. *Surg Endosc* 2008; 22: 2462–2465.
4. Neuhaus P, Jonas S, Settmacher U et al. Surgical management of proximal bile duct cancer: extended right lobe resection increases resectability and radicality. *Langenbecks Arch Surg* 2003; 388: 194–200.
5. Killeen RP, Harte S, Maguire D, Malone DE. Achievable outcomes in the management of proximal cholangiocarcinoma: an update prepared using evidence-based practice techniques. *Abdom Imaging* 2008; 33: 54–57.
6. de Groen PC, Gores GJ, LaRusso NF et al. Biliary tract cancers. *N Engl J Med* 1999; 341: 1368–1378.
7. Takada T, Amano H, Yasuda H et al. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer* 2002; 95: 1685–1695.
8. Heimbach JK, Gores GJ, Haddock MG et al. Liver transplantation for unresectable perihilar cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 201–207.
9. McMasters KM, Tuttle TM, Leach SD et al. Neoadjuvant chemoradiation for extrahepatic cholangiocarcinoma. *Am J Surg* 1997; 174: 605–609.
10. Laurent S, Monsaert E, Boterberg T et al. Feasibility of radiotherapy with concomitant gemcitabine and oxaliplatin in locally advanced pancreatic cancer and distal cholangiocarcinoma: a prospective dose finding phase I-II study. *Ann Oncol* 2009; 20: 1369–1374.
11. Schoppmeyer K, Mieth S, Wiedmann M et al. Radiochemotherapy followed by gemcitabine and capecitabine in extrahepatic bile duct cancer: a phase I/II trial. *Am J Clin Oncol* 2006; 29: 576–582.
12. Glimelius B, Hoffman K, Sjoden PO et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 1996; 7: 593–600.
13. Eckel F, Schmid RM. Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: a pooled analysis of clinical trials. *Br J Cancer* 2007; 96: 896–902.
14. Valle JW, Wasan HS, Palmer DD et al. Gemcitabine with or without cisplatin in patients (pts) with advanced or metastatic biliary tract cancer (ABC): results of a multicenter, randomized phase III trial (the UK ABC-02 trial). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2009; 27: Abstr 4503.
15. Fuller CD, Dang ND, Wang SJ et al. Image-guided intensity-modulated radiotherapy (IG-IMRT) for biliary adenocarcinomas: initial clinical results. *Radiother Oncol* 2009; 92: 249–254.
16. Castaldo ET, Wright Pinson C. Liver transplantation for non-hepatocellular carcinoma malignancy. *HPB (Oxford)* 2007; 9: 98–103.
17. Ortner ME, Caca K, Berr F et al. Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study. *Gastroenterology* 2003; 125: 1355–1363.
18. Zoepf T, Jakobs R, Arnold JC et al. Palliation of nonresectable bile duct cancer: improved survival after photodynamic therapy. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2426–2430.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: август 2008 г.

Обновленная версия: декабрь 2009 г.

Перевод с английского: Д. А. Решетник

Клинические рекомендации ESMO по необходимому уровню диагностики, адъювантной терапии и наблюдения при раке ободочной кишки

R. Labianca¹, B. Nordlinger², G. D. Beretta³, A. Brouquet⁴ & A. Cervantes⁵

¹Department of Medical Oncology, Ospedali Riuniti, Bergamo, Italy;

²Department of Digestive Surgery, Ambroise Paré Hospital, Boulogne, France;

³Department of Medical Oncology, Sant'Orsola–Fatebenefratelli Hospital, Brescia, Italy;

⁴Department of Surgery, Ambroise Paré Hospital, Boulogne, France;

⁵Department of Hematology and Medical Oncology, INCLIVA, University of Valencia, Valencia, Spain

Заболеваемость

- Рак ободочной и прямой кишки вместе занимают третье место в мире по частоте среди всех злокачественных опухолей. Рак ободочной кишки встречается чаще, чем рак прямой кишки: в популяции высокого риска соотношение составляет 2:1, тогда как при низком риске это соотношение приближается к 1:1.
- В Европе ежегодно регистрируется около 250 тыс. новых случаев заболевания, что составляет 9% от всех пациентов. Заболеваемость возрастает с ростом урбанизации и индустриализации и несколько выше в странах западной и северной Европы, чем в южных и восточных ее частях. В настоящее время отмечается рост заболеваемости в странах с низкой ее частотой, тогда как в государствах с исторически высокими показателями наметилась тенденция к ее снижению, в частности у молодых пациентов. У почти 70% больных заболевание диагностируется в возрасте свыше 65 лет, в то время как до 45 лет оно встречается крайне редко (2 x 100 тыс.).
- В Европе продолжительность жизни больных, с впервые выявленным заболеванием в 1995-1999 гг. составила 72% (1-летняя) и 54% (5-летняя). 5-летняя выживаемость снижается с 63% до 49% среди молодых (15-45 лет) и стариков (старше 75 лет) соответственно. Улучшение продолжительности жизни больных фиксируется с конца 1970-х годов во всех странах.

Этиология и факторы риска

- Колоректальный рак в большинстве случаев является спорадической опухолью, наследственные формы составляют около 5-10%. Исследования среди детей иммигрантов из стран с низкой (например, Япония) в страны с высокой заболеваемостью (например, США) показали значительный рост заболеваемости колоректальным раком. На сегодняшний день наиболее важным экзогенным фактором, влияющим на возникновение колоректального рака, является диета. Недавно было установлено, что возникновение многих опухолей можно было бы предотвратить подходящей диетой.

Не связанные с диетой факторы

- Среди не связанных с диетой факторов, влияющих на развитие рака толстой кишки, наиболее важными являются курение, прием нестероидных противовоспалительных средств, некоторые сопутствующие заболевания и наследственная предрасположенность. Курение ассоциировано с развитием больших аденом кишки. Предполагается, что период от начала воздействия генотоксических веществ и развитием колоректального рака составляет около

30-40 лет. Считается, что один из пяти случаев колоректального рака в США обусловлен курением.

- Прием нестероидных противовоспалительных препаратов, в частности аспирин по данным трех рандомизированных исследований, достоверно снижает риск развития спорадических аденоматозных полипов [I,A]. В то же время у пациентов с наследственным аденоматозом этот эффект существенно ниже.
- Хронические воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона и неспецифический язвенный полип) увеличивают риск развития колоректального рака. В недавнем мета-анализе показано, что у пациентов с болезнью Крона колоректальный рак развивается в 2,59 (95% ДИ, 1,54-4,36) чаще, чем у здоровых людей. В другой работе была показана даже еще большая зависимость между неспецифическим язвенным колитом и колоректальным раком, особенно в случае панколита и анамнезе заболевания свыше 10 лет.
- Пациенты с имевшейся ранее злокачественной опухолью также имеют риск развития второй опухоли толстой кишки. Метаболический синдром (артериальная гипертензия, увеличение объема живота, гиперглицидемия, низкий уровень ЛПВП, сахарный диабет) также предрасполагает к развитию колоректального рака у мужчин, тогда как у женщин такой зависимости не выявлено. Применение гормонзаместительной терапии эстрогенами и прогестероном после менопаузы также уменьшают риск развития колоректального рака.

Генетические факторы

- Развитие колоректального рака генетически связано с полипозным или неплипозным синдромами. Главным синдромом первой группы является семейный аденоматозный полипоз (FAP), связанный с потерей гена *FAP* (или по другому — *APC*).
- Синдром наследственного неплипозного рака (HNPCC) ассоциирован с мутациями шести генов, отвечающих за репарацию ДНК (mismatch repair system). По данным Финского Ракового Регистра к возрасту 70 лет злокачественная колоректальная патология развилась у 82% носителей данных мутаций.

Скрининг

- Обнаружение аденоматозных полипов, на фоне которых развивается большинство опухолей, наряду с хорошим прогнозом при ранних стадиях делает колоректальный рак идеальным кандидатом для проведения скрининга.
- До сегодняшнего дня существовало две стратегии: анализ кала на скрытую кровь и эндоскопия. Первая методика изучалась в трех рандомизированных исследованиях, в которых продемонстрировала снижение смертности на 25% среди хотя бы однократно обследованных [I, A]. На основании этих данных комитет по профилактике рака Евросоюза рекомендует применение анализа кала на скрытую кровь, а в случае положительного результата — выполнение эндоскопического исследования.
- Скрининг должен быть предложен мужчинам и женщинам с 50 лет и продолжаться с интервалом в 1-2 года до 74 лет [A].

Диагноз

- Диагноз может быть установлен при обращении пациентов с симптомами заболевания либо при скрининге. Так как для начальных стадий рака толстой кишки характерно полное отсутствие либо скудная специфическая симптоматика (изменение стула, общий дискомфорт в животе, необъяснимая потеря веса, повышенная усталость), то крайне необходимо диагностировать ранние опухоли при скрининговых программах.

- Эндоскопия является главным диагностическим методом. Ирригоскопия применяется в качестве дополнения к колоноскопии в случаях, когда по анатомическим причинам не удастся осмотреть правую половину кишечника, либо у пациентов крайне высокого риска с множественными аденомами. Дополнительные методики могут улучшить результаты: виртуальная колоноскопия способна более точно визуализировать локализацию опухоли, что особенно полезно в планировании лапароскопической резекции кишки. Кроме того данный метод способен выявить вторичные опухоли и аденомы у пациентов со stenoziruyushchimi opukolyami distal'nykh otdelov tolstoy кишки, делающими невозможными эндоскопическую визуализацию [IV].
- Позитрон эмиссионная томография (ПЭТ) может быть полезна в идентификации отдаленных метастазов, однако ее выполнение на момент постановки диагноза не рекомендуется, так в большинстве случаев не меняет лечебной тактики [III].
- Наибольшую диагностическую проблему представляет выявление диссеминации по брюшине.
- Активно изучалась и возможность применения серологических маркеров для ранней диагностики колоректального рака. Наиболее изученным является раково-эмбриональный антиген (РЭА), который бывает полезен в предоперационном стадировании и наблюдении за больными после лечения. Если использовать уровень РЭА 2,5 нг/мл как верхнюю границу нормы, то маркер оказывается повышенным у 36% больных с Dukes A и B, у 74% при Dukes C и у 83% при Dukes D.

Стадирование

- Стадирование осуществляется в соответствие с классификацией TNM. Данная классификация включает в клиническую классификацию, осуществляемую на основании предоперационного обследования (сTNM), и послеоперационную — pTNM.

Таблица №1. Стадирование больных раком ободочной кишки.

TNM	Стадия	Распространенность	5-летняя общая выживаемость
T _{is} N ₀ M ₀	0	Carcinoma <i>in situ</i>	~ 100 %
T1 N ₀ M ₀	I	Слизистая или подслизистая	> 90 %
T2 N ₀ M ₀	I	Собственная мышечная оболочка	>85 %
T3 N ₀ M ₀	II	Брюшина/ткани вокруг кишки	>80%
T4 N ₀ M ₀	II	Перфорация или инвазия в другие органы	72%
T1-2 N1 M ₀	IIIA	≤3 пораженных лимфоузлов	60 - 83 % 42-64% 27-44%
T3-4 N1 M ₀	IIIB	≤3 пораженных лимфоузлов	
T1-4 N2 M ₀	IIIC	≥ 4 пораженных лимфоузлов	
Любые T/N M1	IV	Отдаленные метастазы	< 10 %

- Стадирование позволяет получить информацию, необходимую для выбора адекватного лечения и отбора больных с операбельными солитарными метастазами в печень или легкое.
- Предоперационное обследование включает в себя: физикальный осмотр, общий и биохимический анализы крови с оценкой функции почек и печени, определение уровня РЭА, рентгенография органов грудной клетки, КТ органов брюшной полости (хотя рентгенография органов грудной клетки и УЗИ органов брюшной полости также вполне достаточно), колоноскопия. Если предоперационно из-за опухолевого стеноза осмотреть всю ободочную кишку не удалось, колоноскопии следует повторить после операции. МРТ органов малого таза чаще всего выполняется для стадирования рака прямой кишки. ПЭТ может быть полезна для пациентов с изолированным поражением печени перед хирургическим лечением для исключения метастазов в других органах.
- *Операционное стадирование.* Во время операции оценивается печень, регионарные лимфоузлы, прорастание опухоли стенки кишки и вращение в окружающие структуры. Для адекватного pN стадирования необходимо исследование не менее 12-14 лимфоузлов. Это особенно важно для II стадии, где прогноз четко зависит от числа исследованных лимфоузлов. Интраоперационное УЗИ печени наиболее точно в диагностике метастазов в печень: occultные метастазы обнаруживаются у 15% больных, а у 5% являются солитарными и могут быть легко резецированы.

Факторы прогноза

- Прогноз при колоректальном раке четко зависит от глубины опухолевой инвазии (параметр T) и статуса регионарных лимфоузлов. Дополнительными прогностическими факторами являются дифференцировка, микроскопическая сосудистая или лимфатическая инвазия, лимфоцитарная инфильтрация опухоли, вовлечение краев резекции, что не отражается в классификации Dukes и TNM.
- Много других потенциальных факторов находится в стадии изучения, такие как p53, k-ras, bcl-2, TGF- α , EGF, пролиферативный индекс и анеуплоидность. Кишечная непроходимость, перфорация опухоли, повышенные уровни РЭА и Ca 19.9 также являются негативными клиническими прогностическими факторами.

План лечения в зависимости от стадии болезни

Лечение малигнизированных полипов

- Во всех возможных случаях необходимо стремиться к полному удалению полипа. Наличие инвазивной карциномы в полипе требует тщательного патоморфологического изучения на предмет наличия факторов риска развития рецидива. К таковым относятся лимфатическая или венозная инвазия, низкая степень дифференцировки, 4-й уровень инвазии (в субмукозу стенки кишки под полипом), позитивные края резекции. Хотя последние два фактора и являются наиболее значимыми, их отсутствие не всегда позволяет исключить в будущем развития рецидива. Было предложено множество систем, позволяющих классифицировать агрессивность полипов, например, степень инвазии субмукозы, инвазия в ножку или абсолютная толщина инвазивного компонента глубже собственной мышечной пластинки слизистой оболочки.
- Если присутствуют неблагоприятные гистологические факторы у пациента, потенциально способного легко перенести операцию, показана резекция кишки.

- При локализации карциномы в головке полипа на ножке и в отсутствие факторов риска, вероятность прогрессирования болезни минимальна. В случае инвазии ножки, но с четкими негативными краями резекции и в отсутствие факторов риска достаточно одной полипэктомии. В то же время наличие любого инвазивного компонента в плоском полипе (без ножки) должно стадироваться как 4-й уровень инвазии, что требует выполнения резекции кишки.

Локализованная опухоль

- Задачей хирургического лечения является широкое иссечение сегмента толстой кишки вместе с лимфатическим коллектором. Объем резекции определяется особенностями кровоснабжения и распределением лимфатических узлов, но не менее 5 см от обеих сторон опухоли. Лапароскопические вмешательства могут безопасно выполняться при раке толстой кишки, особенно при левосторонней локализации опухоли [I]. В то же время при правосторонней локализации чаще требуется дополнительно выполнять лапаротомии для ручного наложения анастомоза [IV]. Отдаленные результаты лапароскопических и открытых резекций толстой кишки схожи [I]. Преимуществами лапароскопии являются меньший болевой синдром, меньшее пребывание в стационаре и снижение продолжительности пареза кишечника [II].
- Опухоли кишки, осложненные развитием кишечной непроходимости, могут оперироваться в два этапа (наложение колостомы и позже выполнение резекции). Как вариант возможно выполнение и одномоментной операции в виде субтотальной колэктомии с наложением илеоректального анастомоза, либо сегментарной резекции кишки после ее интраоперационного лаважа [III]. Эндоскопическое стентирование опухоли дистальной части толстой кишки позволяет в ряде случаев разрешить кишечную непроходимость и позже выполнить одноэтапную операцию. Обструктивные опухоли правосторонней локализации могут быть прооперированы с одномоментным наложением анастомоза [IV].

Стадия 0 (Tis N0 M0, T1 N0 M0)

- Возможны следующие варианты лечения:
 - 1). Локальная эксцизия или полипэктомия;
 - 2). Сегментарная резекция

Стадия I (T2 N0 M0)

- Широкая резекция с наложением анастомоза.

Стадия II (T3 N0 M0, T4N0M0)

- Широкая резекция с наложением анастомоза. При наличии хотя бы одного из упоминавшихся выше факторов риска возможно проведение адъювантной химиотерапии [II, B]. Оптимальным также представляется участие таких пациентов в клинических исследованиях.

Стадия III (любая T, N1M0, любая T, N2M0)

- Широкая резекция с наложением анастомоза. После операции стандартом является проведение адъювантной химиотерапии комбинацией оксалиплатина и фторпиримидина — режимы FOLFOX или FLOX [I,A]. При противопоказаниях к применению оксалиплатина возможна монотерапия фторпиримидинами в виде длительных инфузий 5-фторурацила (режимы DeGramont или AIO), либо приема капецитабина [I,A]. Успех режимов с оксалиплатином был продемонстрирован в двух рандомизированных исследованиях — MOSAIC и NSABP C-07. В первом из них применение режима FOLFOX позволило снизить

на 23% риск развития рецидива заболевания по сравнению с одним инфузионным лейковорином и 5-фторурацилом, а абсолютный выигрыш в 6-летней общей выживаемости при III стадии составил 4,2%. Во втором исследовании применялся режим FLOX, в котором применялся еженедельный струйный 5-фторурацил. При схожем с MOSAIC снижении риска рецидива, комбинация FLOX значительно чаще осложнялась диареей 3-4 степени. Поэтому в настоящее время режим 12 курсов FOLFOX стали стандартом терапии III стадии рака толстой кишки [A].

- В исследовании X-АСТ при III стадии сравнивались монотерапия капецитабином и струйный 5-фторурацил с лейковорином, в котором капецитабин показал свое преимущество в отношении токсичности и общей стоимости лечения [I].
- Режим капецитабина и оксалиплатина в рамках исследования XELOXA сравнивался со струйным 5-фторурацилом/лейковорином (режим Мейо или клиники Roswell Park). Предварительные данные сообщены только в абстрактном виде, но свидетельствуют о достоверном улучшении безрецидивной выживаемости и, в целом, меньшей токсичности режима XELOX.
- В трех рандомизированных исследованиях в качестве адъювантной терапии изучались режимы с включением иринотекана. Во всех них не было продемонстрировано улучшение результатов по сравнению с одними фторпиримидинами.
- В двух рандомизированных исследованиях — NSABP C-08 и INT NO 147 к стандартному режиму FOLFOX добавлялись бевацизумаб и цетуксимаб соответственно. В обоих из них это не привело к улучшению отдаленных результатов и поэтому применение моноклональных антител в адъювантной терапии рака толстой кишки в настоящее время не рекомендуется.
- В настоящее время в ряде рандомизированных исследований исследуется возможность сокращения продолжительности адъювантной терапии с 6 до 3 месяцев, а также значение молекулярных факторов, позволяющих индивидуализировать ее назначение.

Наблюдение

- Задачей наблюдения является ранее обнаружение рецидива заболевания. Однако это имеет клинический смысл лишь в случае, когда это приводит к улучшению общей выживаемости. В последние годы в четырех системных обзорах было показано, что более интенсивное наблюдение приводит к улучшению общей выживаемости на 7-13% [I]. Это, главным образом, было обусловлено ранней диагностикой местных рецидивов и изолированных метастазов в печень, что позволяло чаще выполнять радикальные хирургические вмешательства.
- Кроме жалоб и физикального обследования следующие обследования рекомендуются больным, которым в случае рецидива болезни будет проводиться терапия:
 - УЗИ печени каждые 6 месяцев в течение первых 3 лет, далее ежегодно на 4-й и 5-й год после операции. У больных с высоким риском рецидива заболевания рекомендуется проведение КТ органов грудной клетки и брюшной полости каждые 6 месяцев на протяжении 3 лет [II, B].
 - Колоноскопия выполняется после первого года наблюдения и далее каждые 3-5 лет с целью выявления метахронной опухоли или резекции обнаруженных полипов толстой кишки [III, B].
 - Рентгенография органов грудной клетки имеет низкую специфичность, тем не менее, рекомендуется ежегодно в течение 5 лет.
 - Определение РЭА каждые 3-6 месяцев в течение первых 3 лет и каждые 6-12 месяцев на 4- и 5-м годах даже в случаях, если исходно перед операцией он не был повышен [II, B].

- Другие клинические, лабораторные и лучевые исследования показаны лишь больным с соответствующими симптомами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J. Cancer incidence in five continents. Lyon: International Agency for Research on Cancer Vol. VIII. IARC Scientific Publications No. 155, 2002.
2. Berrino F, De Angelis R, Sant M et al. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995–99: results of the EURO CARE-4 study. *Lancet Oncol* 2007; 8: 773–783.
3. WCRF-AICR. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington DC: AICR 2007.
4. Asano TK, McLeod RS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and aspirin for the prevention of colorectal adenomas and cancer: a systematic review. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 665–673.
5. von Roon AC, Reese G, Teare J et al. The risk of cancer in patients with Crohns disease. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 839–855.
6. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001; 48: 526–535.
7. Ahmed RL, Schmitz KH, Anderson KE et al. The metabolic syndrome and risk of incident colorectal cancer. *Cancer* 2006; 107: 28–36.
8. Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C et al. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 350: 991–1004.
9. Stewart BW, Kleihus P (eds): World Cancer Report. Lyon: IARC Press 2003.
10. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E et al. Cancer risk in mutation carriers of DNAmismatch-repair genes. *Int J Cancer* 1999; 81: 214–218.
11. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jan 24; (1): CD001216 Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Haemoccult.
12. Accp. Advisory Committee on Cancer Prevention. Recommendations on cancer screening in the European union. *Eur J Cancer* 2000; 36: 1473–1478.
13. Winawer S, Fletcher R, Rex D et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale—update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003; 124: 544–560.
14. Mainenti PP, Romano M, Imbriaco M et al. Added value of CT colonography after a positive conventional colonoscopy: impact on treatment strategy. *Abdom Imaging* 2005; 30: 42–47.
15. Copel L, Sosna J, Kruskal JB et al. CT colonography in 546 patients with incomplete colonoscopy. *Radiology* 2007; 244: 471–478.
16. Furukawa H, Ikuma H, Seki A et al. Positron emission tomography scanning is not superior to whole body multidetector helical computed tomography in the preoperative staging of colorectal cancer. *Gut* 2006; 55: 1007–1011.
17. González-Moreno S, González-Bayó n L, Ortega-Pé rez G et al. Imaging of peritoneal carcinomatosis. *Cancer* 2009; 15: 184–189.
18. Van Cutsem E, Dicato M, Wils J et al. Adjuvant treatment of colorectal cancer (Current expert opinion derived from the Third International Conference on Perspectives in Colorectal Cancer, Dublin, 2001). *Eur J Cancer* 2002; 38: 1429–1431.
19. Busch OR, Hop WC, Hoynck VPM et al. Blood transfusions and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med* 1993; 328: 1372–1376.
20. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 247–257.
21. Sargent D, Marsoni S, Thibodeau SN et al. Confirmation of deficient mismatch repair (dMMR) as a predictive marker for lack of benefit from 5-FU based chemotherapy in stage II and III colon cancer (CC). A pooled molecular reanalysis of randomized chemotherapy trials. *Proc ASCO* 2008; 26: 4008.
22. Tejpar S et al. ASCO 2009.
23. Bertagnolli MM, Niedzwiecki D, Compton CC et al. Microsatellite instability predicts improved response to adjuvant therapy with irinotecan, fluorouracil, and leucovorin in stage III colon cancer: Cancer and Leukemia Group B Protocol 89803. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1814–1821.
24. Sargent D, Goldberg RM, Jacobson SD et al. A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1091–1097.
25. Cready Mc et al. ASCO 2009.
26. Weiser MR, Landmann RG, Kattan MW et al. Individualized prediction of colon cancer recurrence using a nomogram. *J Clin Oncol* 2008; 26: 380–385.
27. Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2050–2059.
28. Hewett PJ, Allardyce RA, Bagshaw PF et al. Short-term outcomes of the Australasian randomized clinical study comparing laparoscopic and conventional open surgical treatments for colon cancer: the ALCCaS trial. *Ann Surg* 2008; 248: 728–738.

29. Single-stage treatment for malignant left-sided colonic obstruction: a prospective randomized clinical trial comparing subtotal colectomy with segmental resection following intraoperative irrigation. The SCOTIA Study Group. Subtotal Colectomy versus On-table Irrigation and Anastomosis. *Br J Surg* 1995; 82: 1622–1627.
30. Ng KC, Law WL, Lee YM et al. Self-expanding metallic stent as a bridge to surgery versus emergency resection for obstructing left-sided colorectal cancer: a case-matched study. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 798–803.
31. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2343–2351.
32. Andre T, Boni C, Navarro M et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3109–3116.
33. Wolmark N, Wieand HS, Kuebler JP et al. A phase III trial comparing FULV to FULV + oxaliplatin in stage II or III carcinoma of the colon: Results of NSABP Protocol C-07. *Proc ASCO* 2005; 23: 16.
34. Twelves C, Wong A, Nowacki MP et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2696–2704.
35. Schmoll HJ, Cartwright T, Tabernero J et al. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. *J Clin Oncol* 2007; 25: 102–109.
36. Schmoll HJ...XELOXA...*Proc ESMO* 2009.
37. Saltz L, Niedzwiecki D, Hollis D et al. Irinotecan plus fluorouracil/leucovorin (IFL) versus fluorouracil/leucovorin alone (FL) in stage III colon cancer (intergroup trial CALGB C89803). *Proc ASCO* 2004; 22: 245.
38. Van Cutsem E, Labianca R, Bodoky G et al. Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC 3. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3117–3125.
39. Ychou M, Raoul JL, Douillard JY et al. A phase III randomized trial of LV5FU2 + irinotecan versus LV5FU2 alone in adjuvant high-risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FCCD 9802). *Ann Oncol* 2009; 20: 674–680.
40. Wolmark N et al. *ASCO* 2009.
41. Schoemaker D, Black R, Giles L et al. Yearly colonoscopy, liver CT, and chest radiography do not influence 5-year survival of colorectal cancer patients. *Gastroenterology* 1998; 114: 7–14.
42. Makela JT, Laitinen SO, Kairaluoma MI. Five-year follow up after radical surgery for colorectal cancer. Results of a prospective randomized trial. *Arch Surg* 1995; 130: 1062–1067.
43. Ohlsson B, Breland U, Ekberg H et al. Follow-up after curative surgery for colorectal carcinoma. Randomized comparison with no follow-up. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 619–626.
44. Kjeldsen BJ, Kronborg O, Fenger C et al. A prospective randomized study of follow-up after radical surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 1997; 84: 666–669.
45. Bruinvels DJ, Stiggelbout AM, Kievit J et al. Followup of patients with colorectal cancer. A metaanalysis. *Ann Surg* 1994; 219: 174–182.
46. Rosen M, Chan L, Beart RW et al. Followup of colorectal cancer: a metaanalysis. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 1116–1126.
47. Renehan AG, Egger M, Saunders MP et al. Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and metaanalysis of randomised trials. *BMJ* 2002; 324: 813.
48. Figueredo A, Rumble RB, Maroun J et al. Follow-up of patients with curatively resected colorectal cancer: a practice guideline. *BMC Cancer* 2003; 3: 26.
49. Jeffery GM, Hickey BE, Hider P. Follow-up strategies for patients treated for nonmetastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 CD002200.
50. Tjandra JJ, Chan MKY. Follow-up after curative resection of colorectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 1783–1799.
51. Renehan AG, Egger M, Saunders MP et al. Mechanisms of improved survival from intensive follow-up in colorectal cancer: a hypothesis. *Br J Cancer* 2005; 92: 430–433.
52. Gan S, Wilson K, Hollington P. Surveillance of patients following surgery with curative intent for colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 3816–3823.
53. Chau I, Allen MJ, Cunningham D et al. The value of routine serum carcinoembryonic antigen measurement and computed tomography in the surveillance of patients after adjuvant chemotherapy for colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1420–1429.
54. Rex DK, Kahi CJ, Levin B et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: A consensus update by the American Cancer Society and US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2006; 130: 1865–1871.
55. Sargent DJ, Patiyil S, Yothers G et al. End points for colon cancer adjuvant trials: observations and recommendations based on individual patient data from 20,898 patients enrolled onto 18 randomized trials from the ACCENT Group. *J Clin Oncol* 2007; 29: 4569–4574.

56. Desch C, Benson A, Somerfield M et al. Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an American Society of Clinical Oncology Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8512–8519.
57. Van Cutsem E, Oliveira J. Primary colon cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow up. *Ann Oncol* 2009; 20 (Suppl 4): iv49–iv50.
58. Tsikitis VL, Malireddy K, Gree EA et al. Postoperative surveillance recommendations for early stage colon cancer based on results from the clinical outcomes of surgical therapy trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3671–3676.
59. Tejpar S, Bosman F, Delorenzi M et al. Microsatellite instability (MSI) in stage II and III colon cancer treated with 5FU-LV or 5FU-LV and irinotecan (PETACC 3-EORTC 40993-SAKK 60/00 trial). *Proc ASCO* 2009. *J Clin Oncol* 2009 27 (15 suppl): 27 Abstr 4001.
60. Meyerhardt JA, Jackson McCleary N, Niedzwiecki D. Impact of age and comorbidities on treatment effect, tolerance, and toxicity in metastatic colorectal cancer (mCRC) patients treated on CALGB 80203. *Proc ASCO* 2009. *J Clin Oncol* 2009; 27 (15 suppl): Abstr 4038.
61. Haller D, Tabernero J, Maroun J et al. First efficacy findings from a randomized phase III trial of capecitabine + oxaliplatin vs. bolus 5-FU/LV for stage III colon cancer (NO16968/XELOX study). *Proc ESMO. European Journal of Cancer Supplements* 2009 2009; 7(3): 4 (Abstr 5LBA).
62. Wolmark N, Yothers G, OConnell MJ et al. A phase III trial comparing mFOLFOX6 to mFOLFOX6 plus bevacizumab in stage II or III carcinoma of the colon: Results of NSABP Protocol C-08. *Proc ASCO* 2009. *J Clin Oncol* 2009; 27 (15 suppl): Abstr LBA4.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: апрель 2002 г.

Обновленная версия: январь 2010 г.

Перевод с английского: к.м.н. А. А. Трякин

Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при распространенном колоректальном раке

E. Van Cutsem¹, B. Nordlinger² & A. Cervantes³

¹Digestive Oncology Unit, University Hospital Gasthuisberg, Leuven, Belgium;

²Ambroise Paré, Hospital, Boulogne, France;

³Department of Hematology and Medical Oncology, INCLIVA, University of Valencia, Valencia, Spain

Заболеваемость

- В 2006 году в Европе было зарегистрировано 412900 новых случаев рака толстой и прямой кишки, что составило 12,9% в структуре злокачественных заболеваний. В этом же году в Европе от рака толстой и ободочной кишки умерло 217400 человек, что составило 12,2% в структуре смертности от злокачественных новообразований. Примерно у 25% больных уже при первичном диагнозе обнаруживаются отдаленные метастазы, а у половины пациентов они разовьются в дальнейшем.

Диагноз

- При подозрении на метастазирование всегда необходимо выполнить адекватное радиологическое обследование (обычно компьютерная томография) и/или ультразвуковое исследование печени, рентгенографию органов грудной клетки.
- Впервые выявленные отдаленные метастазы требуют цитологической или гистологической верификации. Лишь в случае типичного метастазирования (не вызывающие сомнения метастазы в легкие или печень), исходного высокого риска метастазирования, интервала после удаления первичной опухоли до 3 лет, морфологическую верификацию можно не проводить. Оценка общего состояния, сопутствующей патологии, состояния органов и систем помогает определить дальнейшую тактику лечения.

Стадирование и оценка прогноза

- Для выявления потенциально хирургически курабельных больных обследование должно в себя включать физикальный осмотр, общий и биохимический анализы крови с оценкой функции почек и печени, определение РЭА, КТ органов грудной клетки и брюшной полости. Исходное общее состояние является важнейшим прогностическим фактором. Другими прогностическими факторами являются число лейкоцитов в крови, уровни щелочной фосфатазы, лактата дегидрогеназы, билирубина и альбумина в сыворотке крови.
- Дополнительные необходимые исследования выполняются перед потенциально курабельным оперативным вмешательством. ПЭТ с 18-фтордеокси-глюкозой может дать дополнительную информацию в дифференциальной диагностике выявленных очагов неясного генеза или выявить новые очаги в случае планируемого хирургического вмешательства.

План лечения

- План лечения должен быть обсужден мультидисциплинарной группой, особенно если имеют место потенциально резектабельные метастазы.
- Перед началом терапии важно определить, является ли пациент потенциально курабельным. К последним относятся не только больные с исходно операбель-

ными метастазами в печень, но и с ее массивным поражением, единичными метастазами в легкие. В случае хорошего ответа на лекарственную терапию некоторые из этих пациентов также может быть радикально прооперирована.

Паллиативная терапия.

- Задачами паллиативной терапии являются продление жизни и устранение болезненных симптомов заболевания, но без существенного ущерба качества жизни.
- Паллиативная химиотерапия должна начинаться незамедлительно с включением 5-фторурацила в различных вариантах. Инфузионные режимы лейковорина/5-фторурацила менее токсичны, чем болюсные. Альтернативой инфузиям 5-фторурацила/лейковорина являются капецитабин или UFT.
- Комбинированные режимы 5-фторурацил/лейковорин/оксалиплатин (комбинация FOLFOX) или 5-фторурацил/лейковорин/иринотекан (комбинация FOLFIRI) повышают частоту объективных ответов, улучшают безрецидивную и общую выживаемость по сравнению с 5-фторурацилом/лейковорином. Эффективность режимов FOLFOX и FOLFIRI одинакова, различается их токсичность: больше алопечий и фебрильных нейтропений с иринотеканом, больше полинейропатий с оксалиплатином [I,B]. В двух исследованиях («CAIRO» и «FOCUS») было показано, что последовательное назначение химиотерапии (начиная с монотерапии фторпиримидинами в первой линии) не уступает комбинированной химиотерапии по показателям общей выживаемости. Таким образом, применение монотерапии фторпиримидинами в первой линии лечения возможно в отдельных случаях или у ослабленных больных [I,B]. Если же достижение объективного ответа важно (в свете потенциальной резекции метастазов), то лечение следует начинать с комбинированной химиотерапии [IV]. Было показано, что наибольшая продолжительность жизни достигается у больных, получивших все три активных химиопрепарата (оксалиплатин, иринотекан, 5-фторурацил), не важно в какой последовательности.
- Комбинация оксалиплатина с капецитабином (CAPOX или XELOX) является равнозначной альтернативой режиму FOLFOX [I,A]. Комбинация иринотекана (250 мг/м²) с капецитабином (2000 мг/м² 1-14 дни) обладает большей токсичностью по сравнению с FOLFIRI. По этой причине данный режим редко применяется в оригинальных дозах. Снижение доз препаратов (иринотекана до 200 мг/м², капецитабина до 1600 мг/м²) позволяют снизить токсичность без ущерба эффективности.
- Оптимальная продолжительность химиотерапии при метастатическом колоректальном раке остается неясной. Могут быть предусмотрены перерывы в терапии или менее интенсивное поддерживающее лечение, особенно при достижении кумулятивной токсичности и контроля болезни. Поддерживающее лечение фторпиримидинами после завершения этапа комбинированной химиотерапии увеличивает безрецидивную выживаемость по сравнению с полной отменой лечения [I,B]. Возобновление комбинированной химиотерапии обычно применяется при прогрессировании.
- Вторая линия химиотерапии показана больным в удовлетворительном общем состоянии. При прогрессировании после монотерапии фторпиримидинами обычно назначаются режимы с включением оксалиплатина или иринотекана. У больных с прогрессированием на FOLFOX возможно проведение химиотерапии на основе иринотекана и наоборот.
- Бевацизумаб увеличивает время до прогрессирования и продолжительность жизни в комбинации с химиотерапией первой линии 5-фторурацил/лейковорин и 5-фторурацил/лейковорин/иринотекан (IFL) [I,B]. Добавление бевацизумаба к FOLFOX увеличивает безрецидивную и общую выживаемость

в качестве второй линии терапии [I,B]. Добавление бевацизумаба к FOLFOX или XELOX в первой линии терапии увеличивает безрецидивную выживаемость [I,B]. Бевацизумаб обладает специфичной для своего класса препаратов токсичностью: артериальная гипертензия, протеинурия, артериальные тромбозы, перфорации полых внутренних органов, нарушение заживления ран. Пациенты старше 65 лет, перенесшие ранее артериальные тромбозы, имеют существенно повышенный риск их повторения во время терапии бевацизумабом. Нет молекулярных маркеров, позволяющих предсказывать эффект на бевацизумаб.

- Моноклональные антитела к рецепторам эпидермального фактора роста (EGFR) — цетуксимаб и панитумумаб — демонстрируют эффективность в монотерапии при резистентном к химиотерапии процессе. Монотерапия цетуксимабом достоверно увеличивает продолжительность жизни больных, рефрактерных к химиотерапии, по сравнению с одним поддерживающим лечением (BSC) [I,B]. Монотерапия панитумумабом достоверно увеличивает время до прогрессирования больных по сравнению с одним поддерживающим лечением (BSC). В исследовании с панитумумабом улучшение продолжительности жизни не было достигнуто, так как больные после прогрессирования на поддерживающем лечении переводились на терапию панитумумабом (cross-over). Показана большая активность от добавления цетуксимаба к иринотекану у диссеминированных больных, чем при терапии одним цетуксимабом. Нет достаточных данных, позволяющих сделать аналогичный вывод для панитумумаба. Активность цетуксимаба и панитумумаба ограничена популяцией больных с отсутствием мутации гена K-RAS (так называемый, «дикий тип»). Анти-EGFR антитела не должны применяться у больных с наличием мутации K-RAS. Комбинация цетуксимаба и иринотекана у резистентных к химиотерапии больных с диким типом K-RAS стала стандартом лечения.
- Добавление цетуксимаба к комбинации FOLFIRI в первой линии терапии достоверно увеличивает частоту объективных ответов, выживаемость до прогрессирования и продолжительность жизни у больных с отсутствием мутации K-RAS [I,B]. Добавление панитумумаба к режимам FOLFOX и FOLFIRI в I и II линиях терапии приводит к увеличению выживаемости до прогрессирования и тенденции к пролонгации продолжительности жизни.
- Совместное одновременное назначение анти-EGFR антител и бевацизумаба ухудшает результаты лечения и не должно применяться вне рамок исследований.
- Антитела к EGFR у большинства приводят к возникновению у большинства больных акнеформной сыпи. Другими класс-специфическими побочными эффектами является диарея и гипомagneзиемия. Цетуксимаб, как химерное моноклональное антитело, несколько чаще вызывает аллергические реакции, по сравнению с полностью гуманизированным антителом — панитумумабом.

Потенциально резектабельный метастатический колоректальный рак.

- При солитарных или локализованных рядом метастазах в печень или легкое необходимо рассмотреть вопрос о возможности их хирургического удаления.
- В настоящее время критериями резектабельности печени являются остаточный объем печени свыше 30%, не менее двух прилежащих друг к другу сегмента печени, сохранение адекватного кровоснабжения и желчеотведения.
- После радикального (R0) удаления метастазов в печени или легких 5-летняя общая выживаемость составляет 25-35% [II,A]. Удаление части метастазов с паллиативной целью не показано. Изучается значение радиочастотной абляции в сочетании с системной терапией как альтернативы хирургическому лечению или в дополнении к нему в случаях, где невозможно выполнить радикальную резекцию.

- При резектабельных метастазах в печень проведение периоперационной химиотерапии комбинацией FOLFOX (оксалиплатин, инфузионный 5-фторурацил, лейковорин) приводит к улучшению 3-летней безрецидивной выживаемости на 7-8% [1,В]. Периоперационная химиотерапия включает в себя 3 месяца (6 курсов) лечения до операции и 3 месяца после резекции метастазов.
- Исходно резектабельные метастазы в печень могут стать операбельными в случае успеха химиотерапии. В случае полного исчезновения части метастазов следует, по-возможности, выполнять их резекцию, так как в большинстве случаев в них находят микроскопическую опухоль. У больных с потенциально резектабельными метастазами должна назначаться комбинированная химиотерапия. Имеются некоторые данные, свидетельствующие о повышении частоты радикальных резекций печени в результате применения трехкомпонентной комбинации (режим FOLFOXIRI). Однако высокая токсичность этого режима ограничивает его широкое применение. Комбинация двух цитотоксических препаратов с цетуксимабом или панитумумабом (при отсутствии мутации гена K-RAS) увеличивает частоту радикальных резекций печени у больных с исходно нерезектабельными метастазами.
- Хирургическое лечение может выполняться через 3-4 недели после завершения химиотерапии и не ранее, чем через 6-8 недель от последнего назначения бевацизумаба. Резекция печени должна выполняться сразу же, как процесс стал резектабельным, т.к. увеличение числа курсов химиотерапии приводит к росту частоты послеоперационных осложнений.

Оценка эффекта

- Жалобы, физикальный осмотр, РЭА (если он был исходно повышен), КТ пораженных областей выполняются через 2-3 месяца после начала паллиативной химиотерапии [IV].

ЛИТЕРАТУРА

1. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000; 355: 1041–1047.
2. de Gramont A, Figer A, Seymour M et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2938–2947.
3. Tournigand C, Andre T, Achille E et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 229–237.
4. Grothey A, Sargent D, Goldberg R, Schmoll HJ. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil, leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1209–1214.
5. Van Cutsem E, Hoff PM, Harper P et al. Oral capecitabine vs intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised phase III trials. *Brit J Cancer* 2004; 90: 1190–1197.
6. Rougier P, Van Cutsem E, Bajetta E et al. Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998; 352: 1407–1412.
7. Seymour M, Maughan T, Ledermann J et al. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 143–152.
8. Koopman M, Antonini NF, Douma J et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 135–142.
9. Chibaudel B, Maindrault-Goebel F, Lledo G et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5727–5733.
10. Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R et al. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2212–2221.
11. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1007–1016.

12. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335–2342.
13. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2013–2019.
14. Cunningham D, Humblet Y, Siena S et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 337–345.
15. Jonker D, OCallaghan C, Karapetis C et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 2040–2048.
16. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1658–1664.
17. Amado RG, Wolf M, Peeters M et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1626–1634.
18. Wong SL, Mangu PB, Choti MA et al. Clinical evidence review on radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 493–508[Oct 19 2009 Epub ahead of print].
19. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 1757–1765.
20. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2013–2019.
21. Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2006–2012.
22. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 663–671.
23. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 1408–1417.
24. Tol J, Koopman M, Cats A et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 563–572.
25. Nordlinger B, Van Cutsem E, Rougier P et al. Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer? A report from the European Colorectal Metastases Treatment Group. *Eur J Cancer* 2007; 43: 2037–2045.
26. Nordlinger B, Van Cutsem E, Gruenberger T et al. European Colorectal Metastases Treatment Group; Sixth International Colorectal Liver Metastases Workshop. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. *Ann Oncol* 2009; 20: 985–992.
27. Schmoll HJ, Sargent D. Single agent fluorouracil for first-line treatment of advanced colorectal cancer as standard? *Lancet* 2007; 370: 105–107.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: апрель 2002 г.

Обновленная версия: март 2010 г.

Перевод с английского: к.м.н. А. А. Трякин

Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при семейных вариантах колоректального рака

J. Balmaña¹, A. Castells² & A. Cervantes³

¹Department of Medical Oncology, Vall d'Hebron University Hospital;

²Department of Gastroenterology, Hospital Clinic, CIBERehd, IDIBAPS,
University of Barcelona, Barcelona;

³Department of Hematology and Medical Oncology, INCLIVA,
University of Valencia, Valencia, Spain

Введение

- Колоректальный рак (КРР) представляет собой заболевание со сложной этиологией. В его развитии важную роль играют диета и экологические факторы, в 15-30% случаев значимыми оказываются генетические факторы. Около 5% всех форм колоректального рака развивается на фоне хорошо известных наследственных синдромов, таких как синдром Линча (наследственный неполипозный колоректальный рак, ННКРР), семейный аденоматозный полипоз (САП) и МУТЮН-ассоциированный полипоз (МАП).
- О семейном колоректальном раке говорят в тех случаях, когда колоректальный рак встречается, но без доказательств в пользу наследственных синдромов. Риск развития колоректального рака увеличивается в 2-3 раза для субъектов, имеющих одного заболевшего КРР родственника первой линии родства, если на момент постановки диагноза возраст родственника превышал 50 лет. Для субъектов с двумя и более родственниками первой линии родства, заболевшими КРР в любом возрасте, или с одним родственником первой линии родства, заболевшим в возрасте до 50 лет, риск развития КРР увеличивается в 4-6 раз.
- Для субъектов с умеренным риском развития КРР (RR >4) рекомендуется проведение колоноскопии каждые 3-5 лет, начиная за 5–10 лет до впервые установленного диагноза КРР у родственника или при достижении 45-летнего возраста [III,C].

Синдром Линча

Заболеваемость

- Синдром Линча относится к заболеваниям, наследуемым по аутосомно-доминантному типу, представляя собой 3% всего КРР. Причиной его возникновения является мутация одного из генов, ответственных за ошибки репарации ДНК (mismatch repair — MMR): MLH1, MSH2, MSH6 или PMS2.

Диагностика

- Дефекты MMR сопровождаются неустойчивостью микросателлитов ДНК опухолевых клеток, что называется микросателлитной нестабильностью (МСН). При КРР, ассоциированном с синдромом Линча, эта молекулярная особенность обнаруживается в более чем в 90% случаев. Иммуногистохимическим методом, использующим антитела к четырем белкам MMR, может быть показана потеря экспрессии белка геном, вызывающим болезнь.
- В настоящее время Амстердамские критерии II/ Исправленные критерии Bethesda (таблица №1) используются для отбора больных КРР, нуждающихся в исследовании микросателлитной нестабильности и/или иммуногистохимического анализа опухоли. А для пациентов с признаками наличия микроса-

теллитной нестабильности или потери MMR экспрессии необходимо выполнение анализа мутации. В семьях с высокой вероятностью наличия мутации (Амстердамские критерии II, компьютерные модели) первостепенным методом является иммуногистохимический анализ, так как он может указать на необходимость выполнения анализа мутации. В других семьях на первом этапе можно использовать как исследование микросателлитной нестабильности, так и иммуногистохимический анализ.

- При обнаружении потери экспрессии MLH1/PMS2 следует применять дополнительные анализы (BRAFV600E и анализ метилирования MLH1 промотора) для исключения гиперметилирования MLH1 промотора. Полученные результаты генеалогического анализа и MSI/IHC анализа необходимо обсуждать на мультидисциплинарных консилиумах (с участием патологоанатомов, клинических и молекулярных генетиков, гастроэнтерологов, хирургов, клинических онкологов и т.д.) [C].

Стадирование и оценка риска

- Носители мутации гена MMR имеют высокий риск развития KPP (суммарный риск составляет 30-80%), рака эндометрия (суммарный риск составляет 30-60%) и других ассоциированных опухолей (риск <10 – 15%).
- Опухоли, наблюдаемые при семейном синдроме Линча, диагностируются в относительно раннем возрасте (средний возраст KPP — 45 лет) и могут быть множественными (синхронный или метасинхронный KPP представлен в 30% случаев). В 2/3 случаев KPP локализуется в проксимальной части ободочной кишки. Канцерогенез при синдроме Линча ускорен, развитие рака из колоректальной аденомы может занять менее 3 лет.

Лечение

Хирургическое лечение KPP

- В связи с высоким риском развития синхронных опухолей перед выполнением резекции ободочной кишки необходимо осмотреть всю кишку. Существуют данные о риске развития вторых опухолей ободочной кишки после лечения первичного KPP при синдроме Линча, который составил 16% после 10 лет наблюдения.
- Тактика лечения KPP у пациентов с семейным синдромом Линча, оно должно быть подобрано в индивидуальном порядке. Среди молодых пациентов (<50 лет) необходимо обсуждать возможные альтернативы расширенной резекции [III, C].

Химиотерапия

- К настоящему моменту в лечении KPP доказана эффективность трех химиотерапевтических препаратов: 5-фторурацила (в сочетании с или без лейковорина), оксалиплатина и иринотекана. К сожалению, не известна эффективность химиотерапевтических агентов при МСН высокой степени или синдроме Линча. Для формулирования определенных рекомендаций необходимо проведение проспективных клинических исследований [III].

Наблюдение

- Периодическое выполнение колоноскопии приводит к выявлению KPP на ранней стадии, уменьшению риска развития KPP на 63% и значительному уменьшению смертности от KPP [II, B]. Доказано, что 3-летний интервал между проведением колоноскопии является относительно эффективным [II, B]. Но учитывая, что распространенный KPP может обнаруживаться даже через 2-3

года после выполнения колоноскопии, оптимальный интервал между наблюдениями, вероятно, лежит в промежутке между 1 — 2 годами [III, C].

- Наблюдение следует начинать в возрасте 20-25 лет. Выбор верхнего возрастного предела для наблюдения основывается на общем состоянии здоровья пациента и подбирается индивидуально. Наблюдение с регулярным обследованием прямой кишки следует продолжать и после колэктомии [III, C].

Семейный аденоматозный полипоз (САП) и MUTYH-ассоциированный полипоз (МАП)

Заболеваемость

- САП является аутосомно-доминантным заболеванием, развивающимся в результате APC мутаций. САП ответственен за развитие 1% и менее всех форм КРР. В 15-20% случаев САП развивается без предшествующих клинических или генетических признаков.
- МАП (МАР) представляет собой аутосомно-рецессивное заболевание, развивающееся в результате би-аллельной мутации в MUTYH гене. Среди пациентов с 10-100 аденомами подобные мутации были обнаружены в 26-29% случаев, а среди пациентов с 100-1000 аденомами — в 7-29% случаев.

Диагностика

- САП. Клиническая диагностика классического САП основывается на обнаружении более 100 колоректальных аденом. У более чем 70% таких пациентов мутации могут обнаруживаться в APC гене. Родственникам первой линии родства следует рекомендовать проведение исследования на наличие мутации. Вялотекущий САП характеризуется наличием небольшого количества аденом и поздним началом болезни. Клиническая диагностика в этом случае более сложная со следующими предложенными критериями: должно быть (1) по крайней мере, 2 пациента в возрасте >30 с 10-99 аденомами или (2) один пациент в возрасте >30 с 10-99 аденомами и родственник первой линии родства, больной КРР с незначительным числом аденом. В обоих случаях в семье не должно быть родственников в возрасте моложе 30 лет с наличием более 100 аденом. У 25% пациентов из данной группы мутации могут обнаруживаться в APC гене.
- МАП. MUTYH-мутация обычно ассоциирована с вялотекущим полипозным фенотипом. Пациентов с более чем 10 полипами следует направлять на генетическую консультацию и проведение анализа на определение мутации MUTYH гена.

Стадирование и оценка риска

- САП. Тяжесть полипоза толстой кишки коррелирует с локализацией мутации в APC гене. У большинства пациентов сотни колоректальных полипов развиваются в детстве и юности. В возрасте до 10 лет КРР встречается крайне редко, а в возрасте 11-15 лет — эпизодически. Без хирургического вмешательства к 40-50 годам у пациентов с САП почти неизбежно разовьется КРР. После выполнения колэктомии остается риск развития аденом прямой кишки. Существует риск возникновения аденом и даже рака в резервуаре после выполнения резекции прямой кишки. Аденомы также встречаются и в верхнем желудочно-кишечном тракте, особенно в двенадцатиперстной кишке. Если их оставить без лечения, то малигнизация развивается приблизительно в 5% случаев. Пациенты с САП также подвержены риску развития некоторых экстракишечных злокачественных и доброкачественных заболеваний. Рекомендации по наблюдению и лечению заболевания верхних отделов толстой кишки недавно широко обсуждались. Средний возраст пациентов с вялотекущим САП на момент диагности-

ки КРР на 10-15 лет больше, чем при классическом САП. У пациентов с вялотекущим САП в отличие от пациентов с классическим САП может развиваться только несколько аденом в правой половине толстой кишки.

- *МАП. КРР*, развивающийся в результате би-аллельных мутаций MUTYH, очень редко встречается в возрасте до 30 лет. У носителей би-аллельной мутации может развиваться небольшое количество аденом, а КРР чаще локализуется в проксимальной части толстой кишки. Аденомы (и рак) также развиваются в двенадцатиперстной кишке. Члены семьи с моно-аллельной мутацией MUTYH не находятся в группе риска развития КРР, поэтому они не нуждаются в регулярном выполнении колоноскопии.

Лечение

- *САП. Хирургическое лечение* показано при большом количестве аденом более 5 мм, включая аденомы с высокой степенью дисплазии. Большинству пациентов с классическим САП хирургическое лечение выполняется в возрасте 15-25 лет. К двум основным подходам в профилактической хирургии относятся резекция ободочной кишки с формированием илеоректального анастомоза (ИРА) и резекция ободочной кишки и прямой кишки с формированием резервуара из подвздошной кишки и илеоанального анастомоза (РИАА). Решение о выборе типа операции принимается в зависимости от многих факторов, включающих возраст больного, желания иметь детей, риска развития десмоида, локализации мутации в APC-гене (при возможности) и тяжести ректального (и ободочного) полипоза. РИАА является предпочтительным лечением для пациентов с наличием большого количества ректальных аденом (>15 – 20 аденом). При наличии в прямой кишке небольшого количества аденом или при их отсутствии в прямой кишке возможно выполнение любого из двух лечебных подходов, что необходимо обсуждать с пациентом. Пациентам с множественными крупными (>5 мм) аденомами в прямой кишке, сопровождающимися высокой степенью дисплазии, после ИРА показана резекция прямой кишки.
- *МАП. Эндоскопическое удаление аденом* возможно только в случае их небольшого количества. Если же необходимо выполнить операцию, то ИРА является достаточным в большинстве случаев. РИАА рекомендуется только в случае выраженного ректального полипоза.
- *NSAIDs* (нестероидные противовоспалительные препараты) и/или специфические COX-2 ингибиторы уменьшают проявление колоректальных (и двенадцатиперстных) аденом. Хотя не известно предотвращают ли эти препараты риск развития КРР. В связи с тем, что недавно среди пациентов, получающих COX-2 ингибиторы, было описано появление сердечнососудистых побочных эффектов, использовать их следует только в крайних случаях.

Наблюдение при САП до операции

- *Классический САП*: эндоскопическое обследование должно проводиться пожизненно. При бессимптомном носительстве мутации рекомендуется выполнение ректороманоскопии гибким фиброскопом каждые 2 года, начиная с 10-12-летнего возраста. При обнаружении хотя бы одной аденомы колоноскопию в последующем следует проводить ежегодно. Наблюдение среди субъектов высокого риска (родственники первой линии родства среди заболевших) в семье без обнаруженной APC-мутации необходимо проводить с 2-х годичным интервалом до 40-летнего возраста, а последующие обследования до 50-летнего возраста можно выполнять с удлинённым интервалом (каждые 3-5 лет) [III, V].
- *Вялотекущий САП*: рекомендуется выполнение колоноскопии каждые 2 года, начиная с 18-20-летнего возраста. При обнаружении хотя бы одной аденомы колоноскопию в последующем следует проводить ежегодно.

Наблюдение при МАП до операции

- Обследование с выполнением колоноскопии должно проводиться пожизненно. При бессимптомном носительстве би-аллельной мутации рекомендуется регулярное обследование каждые 2 года, начиная с 18-20-летнего возраста [III, B].

Наблюдение при САП и МАП после операции

- *Наблюдение после ИРА:* ректоскопию рекомендовано проводить с интервалом в 3-6 месяцев в зависимости от выраженности ректальных аденом.
- *Наблюдение после РИАА:* Эндоскопическое исследование резервуара из подвздошной кишки рекомендовано проводить с интервалом в 6-12 месяцев.

Таблица №1. Амстердамские критерии (версия II, исправленная) и рекомендации Bethesda

Амстердамские критерии II:

Должно быть, по крайней мере, 3 родственника с КРР или с опухолево-ассоциированным синдромом Линча: раком эндометрия, раком тонкой кишки, раком мочеочника или раком почки.

- один родственник должен быть родственником первой линии родства по отношению к двум другим;
- как минимум два последующих поколения должны быть поражены,
- по крайней мере, один случай обнаружения опухоли должен быть диагностирован до 50-летнего возраста,
- в любом случае возникновения КРР необходимо исключать САП.

Исправленные рекомендации Bethesda:

КРР диагностируется у пациентов моложе 50 лет.

Наличие синхронного, метасинхронного колоректального рака или опухолево-ассоциированного* синдрома Линча, независимо от возраста.

КРР с фенотипом МСН в высокой степени, диагностированным у пациентов в возрасте до 60 лет.

Пациент с КРР и родственником первой линии родства, страдающим синдромом Линча, ассоциированным с опухолью, диагностированной после 50 лет.

Пациент с КРР с двумя или более родственниками первой или второй линии родства, страдающими синдромом Линча, ассоциированным с опухолью, независимо от возраста.

* опухоли, ассоциированные с синдромом Линча: колоректальный рак, рак эндометрия, рак желудка, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак мочеочника, рак почки, опухоли билиарного тракта, опухоли головного мозга, аденомы сальных желез, кератоакантомы, рак тонкой кишки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 919–932.
2. Umar A, Boland CR, Terdiman JP et al. Revised Bethesda guidelines for hereditary non polyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 261–268.
3. Hampel H, Frankel WL, Martin E et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary non polyposis colorectal cancer). *N Engl J Med* 2005; 352: 1851–1860.
4. Piñol V, Castells A, Andreu M et al. Accuracy of the revised Bethesda guidelines, microsatellite instability, and immunohistochemistry for the identification of patients with hereditary non polyposis colorectal cancer. *JAMA* 2005; 293: 1986–1994.
5. Barnetson RA, Tenesa A, Farrington SM et al. Identification and survival of carriers of mutations in DNA mismatch-repair genes in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 2751–2763.
6. Jarvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2000; 118: 829–834.
7. Burn J, Bishop T, Mecklin JP et al. for the CAPP2 Investigators. Effect of aspirin or resistant starch on colorectal neoplasia in the Lynch syndrome. *N Engl J Med* 2008; 359: 2567–2578.

8. Popat S, Hubner R, Houlston RS. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol* 2005; 23: 609–618.
9. Bertagnolli M, Niedzwiecki D, Compton C et al. Microsatellite instability predicts improved response to adjuvant therapy with irinotecan, fluorouracil, and leucovorin in stage III colon cancer: Cancer and Leukaemia Group B Protocol 89803. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1814–1821.
10. Lindor N, Rabe K, Petersen G et al. Lower cancer incidence in Amsterdam-I criteria families without mismatch repair deficiency. Familial colorectal cancer type X. *JAMA* 2005; 293: 1979–1985.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: август 2008 г.

Обновленная версия: декабрь 2009 г.

Перевод с английского: Е. А. Бурова

Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при раке прямой кишки

B. Glimelius¹, L. Pahlman² & A. Cervantes³

¹Department of Oncology, Radiology and Clinical Immunology;

²Department of Surgical Science, Akademiska Sjukhuset, University of Uppsala, Uppsala, Sweden;

³Department of Hematology and Medical Oncology, INCLIVA, University of Valencia, Valencia, Spain

Заболеваемость

- Частота случаев рака прямой кишки в Европе составляет около 35% от всех случаев колоректального рака, т.е. 15-25 случаев на 100 тыс. чел. в год. Смертность от этой патологии составляет 4-10 случаев на 100 тыс. чел. в год, являясь более низкой среди женщин.

Диагностика

- Диагноз базируется на данных осмотра прямой кишки с помощью ректоскопа с биопсией и морфологическим исследованием биоптата. Опухоли, локализующиеся на расстоянии ≤15 см от ануса, классифицируются как ректальные, а расположенные проксимальнее - как опухоли толстой кишки.

Стадирование и факторы риска

- При определении стадии должны быть известны подробная история заболевания, данные физикального обследования, общий и биохимический (с определением функции печени и почек) анализы крови, карциноэмбриональный антиген (РЭА), R-графия (или КТ) органов грудной клетки, КТ или МРТ или УЗИ органов брюшной полости.
- Эндоскопическое УЗИ (при небольших опухолях — pT1 – T2) или МРТ (для всех опухолей) рекомендуются для отбора больных, нуждающихся в предоперационном лечении [III, B]. Необходима полная колоноскопия до или после операции.
- Гистопатологическое исследование должно отражать информацию о проксимальных, дистальных и латеральных краях резекции — circumferential resection margin (CRM), а также о регионарных лимфатических узлах (рекомендуется исследование, по меньшей мере, 12 лимфатических узлов). В морфологическом заключении должна указываться степень дифференцировки опухоли, а также наличие сосудистой и периневральной инвазии [III, A].
- При стадировании необходимо пользоваться системой TNM. 5-я версия от 1997 года предпочтительнее 6-й (2002) и 7-й (2010) версий, так как в последних классификациях имеется значительная субъективная вариабельность в установлении II и III стадий. В то же время необходимо дальнейшее подразделение ряда признаков, в частности — cT3, как это представлено в таблице 1. Опухоли T1 также могут быть классифицированы по Haggitt (если возникли в аденоме на ножке), либо по sm (если развились в плоской аденоме). Обе системы могут несоответствовать друг другу. Уровень инвазии в субмукозу (sm) предсказывает риск поражения регионарных лимфоузлов и позволяет определять вариант хирургического лечения [III, B].

Таблица №1. Классификация TNM (5-я версия, 1997 год).

TNM	Стадия	Распространение
$T_{is}N_0M_0$	0	Карцинома in situ
$T_1N_0M_0$	I	Субмукозный слой
$T_2N_0M_0$	I	Собственный мышечный слой
$T_3N_0M_0$ T_{3A} T_{3B} T_{3C} T_{3D}	IIA	Субсерозный слой/периректальные ткани Инвазия < 1 мм Инвазия 1-5 мм Инвазия 5-15 мм Инвазия > 15 мм
$T_4N_0M_0$	IIB	Перфорация в периректальные ткани или инвазия других органов
$T_{1-2}N_1M_0$	IIIA	Вовлечение 1-3 регионарных лимфоузлов
$T_{3-4}N_1M_0$	IIIB	Вовлечение 1-3 регионарных лимфоузлов
$T_{1-4}N_2M_0$	IIIC	Вовлечение ≥ 4 регионарных лимфоузлов
$T_{1-4}N_{1-2}M_1$	IV	Отдаленные метастазы

Таблица №2. Классификация Haggitt для T1 опухолей, развившихся в аденоматозных полипах на ножке.

Уровень инвазии	
0	Отсутствие инвазивной карциномы
1	Инвазия в головку полипа
2	Инвазия в шейку полипа
3	Инвазия в ножку полипа
4	Инвазия в основание полипа

Таблица №3. Классификация для T1 опухолей, основанная на глубине инвазии в подслизистый слой.

sm	
1	Верхняя треть
2	Средняя треть
3	Нижняя треть

Лечение

Локальные стадии

Общая стратегия

- Важной задачей лечения является максимально возможное снижение риска развития локального рецидива (желательно до <5%) при минимальной острой

и отсроченной токсичности. Это возможно в большинстве случаев. Однако около 10% больных имеют фиксированные местно-распространенные нерезектабельные опухоли. Другой задачей лечения является сохранение функции сфинктера.

Необходимость контроль качества лечения

- Лечение рака прямой кишки требует большого опыта и квалификации и должно осуществляться мультидисциплинарной группой. Важными составляющими контроля качества лечения являются грамотное патоморфологическое исследование и длительное наблюдение за больными, включая аспекты качества жизни.

Выбор терапии в зависимости от стадии заболевания

- С практической точки зрения все раки прямой кишки могут быть разделены на четыре группы: очень ранние (некоторые cT1), ранние (cT1-2, некоторые cT3), более распространенные (cT3, некоторые cT4) и местно распространенные (cT4). Другими факторами являются высота опухоли, близость к CRM, cN-статус, сосудистая и перинеуральная инвазия.
- В клинической практике и многих исследованиях к термину «местно распространенный» часто относят менее распространенные «промежуточного риска» опухоли, что не совсем правомерно.

Очень ранние опухоли/малигнизированные полипы (Haggit 1-3, T1 sm1 (-2?) N0).

- Адекватным подходом является трансанальная эндоскопическая резекция [III, A]. Вмешательство должно быть радикальным (R0), отсутствовать сосудистая инвазия и низкодифференцированная опухоль. Также, в случае более глубокой инфильтрации в подслизистый слой (Haggit 4, T1 sm2 (-3?) или T2 опухоли риск поражения регионарных лимфоузлов составляет $\geq 10\%$, что требует назначения послеоперационной химиолучевой терапии [III, B] либо, что безопаснее, выполнение «большой» операции (с полным удалением мезоректальной клетчатки — TME) [II, A]. Если данные факторы высокого риска известны исходно, но имеется необходимость в выполнении трансанальной резекции, показано проведение предоперационной химиолучевой терапии [III, B].
- Альтернативой трансанальной резекции (одной или в комбинации с химиолучевой терапией) может быть локальная лучевая терапия в виде брахитерапии или контактного облучения (техника Papillon) [III, C]. Однако данная методика пока рассматривается как экспериментальная.

Ранние опухоли (cT1–2, некоторые ранние cT3, N0 [cT3a(–b) без поражения CRM (CRM–) по данным МРТ]).

- При локализации опухоли выше леваторов достаточно одного хирургического лечения с техникой TME [II, A], т.к. риск местного рецидива минимален. Роль TME для опухолей верхней трети прямой кишки до сих пор четко не определена. Однако дистальная граница резекции должна быть не менее 5 см.

При более распространенных опухолях (большинство T3(b)c+ без вовлечения CRM (CRM–) по данным МРТ, некоторые T4 [прорастание влагалища или брюшины], N+) показано проведение предоперационной лучевой терапии с последующей TME, что снижает риск развития местного рецидива [I; A].

- Предоперационная лучевая терапия (СОД 25 Гр, РОД 5 Гр) с последующим немедленным оперативным вмешательством удобна, проста в исполнении и малотоксична [I, A]. При низкой локализации опухоли данный подход рекомендуется даже при менее распространенных опухолях по данным МРТ (cT2), так

как расстояние до мезоректальной фасции здесь мало. Равноэффективной, но более сложной альтернативой [II;A] является предоперационная лучевая терапия (СОД 46-50Гр, РОД 1,8-2Гр) в самостоятельном виде или (предпочтительное) с добавлением 5-фторурацила (струйно, длительные инфузии или прием капецитабина внутрь) [III;A].

- Добавление оксалиплатина приводит к увеличению токсичности, но не эффективности, что не позволяет рекомендовать к применению в рутинной практики. В любом случае, учитывая большую эффективность и меньшую токсичность, предоперационное лечение является более предпочтительным, чем послеоперационное [I,A].

При местнораспространенных, зачастую первично нерезектабельных случаях (Т3 СЯМ+, Т4), показано проведение предоперационной химиолучевой терапии (СОД 50,4 Гр, РОД 1,8 Гр с химиотерапией на основе фторурацила [II;A].

- Хирургическое лечение выполняется через 6-8 недель после завершения химиолучевого лечения. У пожилых (>80 лет) или очень ослабленных пациентов альтернативой является проведение короткого курса лучевой терапии (5 дней по 5 Гр) с последующим хирургическим лечением через 8 недель может быть опцией, хотя и еще не до конца изученной [IV, A].

Полное удаление мезоректальной клетчатки (ТМЕ).

- ТМЕ в наши дни стала стандартом хирургического вмешательства и подразумевает под собой удаление всей мезоректальной клетчатки и лимфоузлов. В редких случаях ТМЕ может быть вариантом лечения при Т1 или у ослабленных больных с более распространенными опухолями. Критично, чтобы во время операции не было повреждения фасции, окружающей мезоректум, т.к. это повышает риск местного рецидива.

Органосохранный подход

- Кроме ранних опухолей, которые могут быть вылечены одной трансанальной резекцией, в лечении более распространенных процессов для уменьшения первичной опухоли все чаще применяется предоперационная химиолучевая терапия. После химиолучевой терапии выполняются множественные биопсии. В случае достижения рСР пациенты остаются под частым наблюдением на протяжении не менее 5 лет. Несмотря на привлекательность такого подхода, данное лечение не изучалось в контролируемых проспективных исследованиях [IV, D].

Оценка эффективности предоперационной химиолучевой и лучевой терапии.

- Оценка эффективности предоперационной химиолучевой терапии несет важную информацию, необходимую для прогнозирования объема хирургического вмешательства и определения показаний к послеоперационной химиотерапии. В то же время нет большого опыта в применении МРТ и ПЭТ-КТ с целью рестадирования. Уменьшение опухоли по данным МРТ может маскироваться увеличением фиброза. Поэтому в настоящее время еще нет убедительных данных, поддерживающих изменение объема хирургии в зависимости от результатов рестадирования [IV, C].

Объем и дозы лучевой терапии

- Цели лучевой терапии при раке прямой кишки зависят от стадии заболевания: снизить риск развития рецидива при операбельных местнораспространенных опухолях и позволить выполнить хирургическое вмешательство при истинных неоперабельных местнораспространенных опухолях. На ложе опухоли обычно дополнительно подводится 4-6 Гр за две-четыре фракции. Оптимальная

суммарная доза точно не известна, но считается, что в комбинации с фторпиримидинами она должна составлять не менее 46Гр при стандартном фракционировании [III, A].

- Наибольшее число местных рецидивов локализуется в мезоректальной клетчатке, поэтому она обязательно должна включаться в клинический объем облучения (clinical target volume — CTV). Исключением могут быть высоко расположенные опухоли, где вполне достаточно расширить поле на 5-6 см дистальнее опухоли. Кроме лимфоузлов мезоректальной клетчатки в CTV включаются пресакральные узлы вместе с верхней прямокишечной артерией вплоть до уровня S1-2 и лимфоузлы вдоль внутренних подвздошных артерий вплоть до уровня бифуркации или уровня S1-2.
- При опухолях, локализующихся во внебрюшинной части прямой кишки (ниже 9-12см от анального канала) необходимо облучать и латеральные лимфоузлы вдоль нижних прямокишечных и обтураторных артерий, внутренние подвздошные лимфоузлы вплоть до бифуркации общей подвздошной артерии. Риск поражения «латеральных» лимфоузлов плохо изучен в Западной популяции, однако исследования из Азии свидетельствуют о низкой частоте метастазирования pT1-2 опухолях нижне- и среднеампулярного отдела, а также при расположении опухоли в верхнеампулярном отделе независимо от стадии T.
- Наружные подвздошные лимфоузлы включаются в поля облучения только в случаях прорастания в органы, расположенные кпереди — мочевого пузыря, простаты, органы женской репродуктивной системы.
- Fossae ischiorectalis облучается только при поражении леватора, внутреннего или наружного сфинктера.
- Паховые лимфоузлы необходимо облучать при прорастании опухоли ниже зубчатой линии.
- Если поражение регионарных лимфоузлов определяется по данным обследования, необходимо помнить о возможности ретроградного метастазирования, что может потребовать расширения CTV.

Послеоперационная химиолучевая терапия

- Послеоперационная лучевая терапия (СОД 50,4 Гр, РОД 1,8 Гр) с одновременной химиотерапией на основе 5-фторурацила, учитывая меньшую эффективность и большую токсичность, в настоящее время не проводится. Тем не менее, она показана всем больным с pT3-4 или N +, с наличием опухолевых клеток по краю резекции, при перфорации в зоне опухоли, а также во всех иных случаях повышенного риска рецидива, если не проводилась предоперационная лучевая терапия [I;A].
- Как и при раке ободочной кишки адъювантная химиотерапия показана больным III стадией (или II стадией с высоким риском рецидива), хотя по — прежнему недостаточно убедительных доказательств о ее достаточной эффективности при раке прямой кишки [II,A]. Эффективность адъювантной химиотерапии, по-видимому, ниже у пациентов, не ответивших на предоперационную химиолучевую терапию [IV;A].

Местные рецидивы

- Больные с местными рецидивами, если лучевая терапия не проводилась на этапе первичного лечения, должны получать предоперационную химиолучевую терапию [II;A]. У ранее облученных пациентов необходимо рассмотреть вопрос о возможности проведения дополнительной лучевой терапии (дистанционной или интраоперационной) [IV,D]. Попытка радикального хирургического вмешательства должна быть предпринята через 6-8 недель после лучевой терапии [II,A].

- В неоперабельных случаях, если ранее уже была проведена лучевая терапия, возможно проведение системной химиотерапии [I,A].

Диссеминированные формы заболевания

- В случае первично диссеминированного заболевания (синхронные метастазы) до сих пор остается малоизученным вопрос об оптимальной последовательности локального и системного лечения. Возраст, сопутствующие заболевания, пожелания пациента, распространенность первичного и метастатического процесса должны учитываться при выборе режима.
- В отдельных случаях лечение может включать хирургическое удаление резектабельных печеночных или легочных метастазов [III,A]. Другие хирургические и стентирующие процедуры [III,A], а также лучевая терапия должны рассматриваться в качестве паллиативных мероприятий [II,A].
- Первая линия паллиативной химиотерапии должна быть начата как можно раньше и включать 5-фторурацил/лейковорин в комбинации с другими препаратами, в частности с оксалиплатином или иринотеканом с добавлением или без бевацизумаба [I,A], цетуксимаба или панитумумаба при отсутствии мутации гена K-RAS в опухоли [I,A].
- Химиотерапия второй линии показана больным при их общем удовлетворительном состоянии [I,A]. У отдельных пациентов при их общем удовлетворительном состоянии возможно проведение и третьей линии химиотерапии [II,A].

Наблюдение

- Цель наблюдения состоит в выявлении пациентов, нуждающихся в проведении паллиативной химиотерапии или хирургического лечения, а также в предупреждении случаев повторного колоректального рака. В настоящее время нет убедительных доказательств того, что систематическое наблюдение за больными после успешного первичного лечения способствует улучшению выживаемости.
- Рекомендации по наблюдению:
- выяснение жалоб и ректосигмоидоскопия каждые 6 мес. в течение 2 лет [V,D]. Если колоноскопия не была выполнена до операции (например, из-за непроходимости), то ее следует сделать в течение года.
- Колоноскопия каждые 5 лет с резекцией имеющихся полипов [I,B].
- Польза лабораторного и радиологического обследования не доказана. Подобные обследования рекомендуются для больных с наличием специфических симптомов [A].

ЛИТЕРАТУРА

1. Bipat S, Glas AS, Slors FJ et al. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging—a metaanalysis. *Radiology* 2004; 232: 773–783.
2. Smith N, Brown G. Preoperative staging in rectal cancer. *Acta Oncol* 2008; 47: 20–31.
3. Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, Wruble LD. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology* 1985; 89: 328–336.
4. Kikuchi R, Takano M, Takagi K et al. Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 1286–1295.
5. aatrup G, Endreseth BH, Isaksen V et al. Preoperative staging and treatment options in T1 rectal adenocarcinoma. *Acta Oncol* 2009; 48: 328–342.
6. Valentini V, Aristei C, Glimelius B et al. Multidisciplinary Rectal Cancer Management: 2nd European Rectal Cancer Consensus Conference (EURE-CACC2). *Radiother Oncol* 2009; 92: 148–163.
7. Glimelius B, Holm T, Blomqvist L. Chemotherapy in addition to preoperative radiotherapy in locally advanced rectal cancer — a systematic overview. *Rev Recent Clin Trials* 2008; 3: 204–211.
8. Pahlman L, Bohe M, Cedermark B et al. The Swedish rectal cancer registry. *Br J Surg* 2007; 94: 1285–1292.
9. Wibe A, Moller B, Norstein J, Carlsen E et al. A national strategic change in treatment policy for rectal

- cancer—implementation of total mesorectal excision as routine treatment in Norway. *A national audit. Dis Colon Rectum* 2002; 45: 857–866.
10. Doornebosch PG, Tollenaar RA, De Graaf EJ. Is the increasing role of transanal endoscopic microsurgery in curation for T1 rectal cancer justified? A systematic review. *Acta Oncol* 2009; 48: 343–353.
 11. Gerard JP, Ortholan C, Benezery K et al. Contact X-ray therapy for rectal cancer: experience in Centre Antoine-Lacassagne, Nice, 2002–2006. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 665–670.
 12. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet* 2009; 373: 811–820.
 13. Folkesson J, Birgisson H, Pa° hlman L et al. Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5644–5650.
 14. Kapiteijn E, Marijnen CAM, Nagtegaal ID et al. Preoperative radiotherapy in combination with total mesorectal excision improves local control in resectable rectal cancer. Report from a multicenter randomized trial. *New Engl J Med* 2001; 345: 638–646.
 15. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A et al. Long-term results of a randomised trial comparing preoperative short-course radiotherapy vs preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 2006; 93: 1215–1223.
 16. Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4620–4625.
 17. Bosset JF, Collette L, Calais G et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 1114–1123.
 18. Sauer R, Becker H, Hohenberger W et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1731–1740.
 19. Braendengen M, Tveit KM, Berglund A° et al. A randomized phase III study (LARCS) comparing preoperative radiotherapy alone versus chemoradiotherapy in non-resectable rectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3687–3694.
 20. Radu C, Berglund A°, Pa° hlman L, Glimelius B. Short course preoperative radiotherapy with delayed surgery in rectal cancer — a retrospective study. *Radiother Oncol* 2008; 87: 343–349.
 21. Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol* 2008; 26: 303–312.
 22. Dahlberg M, Glimelius B, Pa° hlman L. Changing strategy for rectal cancer is associated with improved outcome. *Br J Surg* 1999; 86: 379–384.
 23. Lehander Martling A, Holm T, Rutqvist L-E et al. Effect of a surgical training programme on outcome of rectal cancer in the County of Stockholm. *Lancet* 2000; 356: 93–96.
 24. Holm T, Ljung A, Haggmark T, Jurell G, Lagergren J. Extended abdominoperineal resection with gluteus maximus flap reconstruction of the pelvic floor for rectal cancer. *Br J Surg* 2007; 94: 232–238.
 25. Quasar Collaborative Group. Gray R, Barnwell J, McConkey C et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet* 2007; 370: 2020–2029.
 26. Sakamoto J, Hamada C, Yoshida S et al. An individual patient data meta-analysis of adjuvant therapy with uracil-tegafur (UFT) in patients with curatively resected rectal cancer. *Br J Cancer* 2007; 96: 1170–1177.
 27. Collette L, Bosset JF, den Dulk M et al. Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? *J Clin Oncol* 2007; 25: 4379–4386.
 28. Jeffrey G, Hickey BE, Hider P. Follow-up strategies for patients treated for nonmetastatic colorectal cancer (Cochrane review). *Cochrane Library, Issue 2. Oxford: Update Software, 2002.*

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: август 2002 г.

Обновленная версия: февраль 2010 г.

Перевод с английского: к.м.н. А. А. Трякин

Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при раке анального канала.

R. Glynne-Jones¹, J. M. A. Northover² & A. Cervantes³

¹Mount Vernon Centre for Cancer Treatment, Northwood;

²St Marks Hospital, Harrow, UK;

³Department of Hematology and Medical Oncology, INCLIVA,
University of Valencia, Valencia, Spain

Заболееаемость

- Эпителиальный рак анального канала является редко встречаемой патологией, требующей комплексного подхода квалифицированных специалистов. Ежегодная заболеваемость продолжает расти и составляет 1 случай на 100 тыс. чел. в год. Рак анального канала чаще всего выявляется среди женского населения. В 1980-х годах в США 5-летняя выживаемость составляла 62% и практически не изменилась за последние десятилетия.

Этиология и патогенез

- Заболеваемость раком анального канала тесно связано с инфицированием вирусом папилломы человека (ВПЧ). При проведении полимеразной цепной реакции (ПЦР), геном ВПЧ определяется в 80-85% случаев. Другими важными факторами риска являются наличие вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), иммуносупрессия у реципиента после трансплантации органов и курение. Такие факторы, как диета, хронические воспалительные заболевания и геморрой, не приводят к развитию эпителиального рака анального канала.
- У больных раком анального канала чаще встречаются первичные (опухоли женских половых органов, лимфомы и лейкозы) и вторичные (легкого, мочевого пузыря, вульвы, влагалища и молочной железы) злокачественные опухоли. Вероятно, это связано с наличием генетических предпосылок к развитию этих новообразований, в тоже время доказано, что развитие многих синхронных и метасинхронных эпителиальных опухолей связано с инфицированием ВПЧ.
- Спектр опухолевых изменений в пределах анального канала и вокруг него включает 3 степени доброкачественной внутриэпителиальной неоплазии (АIN) и инвазивные злокачественные опухоли.
- Внутриэпителиальная неоплазия анального канала (AIN) условно подразделяют на 3 степени. АIN выявляется у 30%-40% мужчин, занимающихся гомосексуализмом. Последовательный переход анальной внутриинвазивной неоплазии 1-2 степени в 3 степень, так же как появление инвазивной злокачественной опухоли из АIN 3 у иммунокомпетентных больных встречается редко. В то время как развитие этих опухолей характерно для пациентов с иммуносупрессией, при выявлении серопозитивного ВИЧ, низком количестве CD4, присутствии в сыворотке антител к ВПЧ и при проведении терапевтической иммуносупрессии.
- Анальный канал начинается аноректальным соединением и заканчивается переходной складкой. В середине анального канала располагается зубчатая линия, соединяющая плоскоклеточный и цилиндрический эпителий анального типа между собой. Непосредственно над зубчатой линией проходит зона переходного эпителия, ниже канала выстилает неороговевающий плоский эпителий, который далее переходит в кожу перианальной области. Переходная складка образована пигментированной кожей, окружающей отверстие анального кольца и распространяющейся вокруг этой зоны ≈ на 5 см.

- В разных отделах анального канала выделяют несколько путей лимфооттока. Проксимально лимфа оттекает в параректальные лимфатические узлы и по ходу нижней брыжеечной артерии. Лимфа из средних отделов выше зубчатой линии оттекает к внутренним половым лимфатическим узлам и к внутренним подвздошным. Лимфа ниже зубчатой линии и кожи перианальной области собирается в паховые, бедренные и наружные подвздошные лимфатические узлы.

Диагноз

- Ранний рак анального канала выявляется случайно при удалении полипа заднего прохода. При более распространенном процессе опухоль определяется в дистальных отделах канала и характеризуется такими признаками, как наличие опухолевых масс, нелеченная язва, боли, кровотечения, зуд, выделения из заднего прохода и недержание каловых масс. Часто опухоль обнаруживается при пальпации самим пациентом. Сомнительные участки должны всегда подвергаться биопсии.
- Значимые данные анамнеза обязательно должны быть тщательно собраны для выявления симптомов и предрасполагающих факторов. Ректоскопия и обследование под наркозом облегчают взятие биопсии и оценку связи с окружающими анатомическими структурами. Гистологическое подтверждение диагноза является обязательным.
- В большинстве случаев опухоли заднего прохода характеризуются высокой дифференцировкой в отличие от опухолей самого анального канала. Определение степени дифференцировки затруднено гетерогенностью клеточной популяции особенно в опухолях больших размеров. Именно поэтому биопсия опухолей в определенной зоне не всегда объективно отражает степень дифференцировки всей опухоли. Считается, что высокодифференцированные опухоли относятся к группе плохого прогноза, однако это не было подтверждено при проведении многофакторного анализа.
- По гистологической классификации выделяют базалоидный, переходноклеточный, перстневидноклеточный и клоакогенный варианты опухоли, которые не оказывают влияния на характер лечения. Некоторые авторы утверждают, что при базалоидном гистологическом варианте выше риск появления метастазов по сравнению с плоскоклеточным.

Стадирование и факторы риска

- Поскольку рак анального канала характеризуется медленным естественным течением и низкой частотой отдаленного метастазирования, то чаще всего основным видом лечения является локорегиональное.
- Для определения местоположения, размеров опухоли и вовлечения в процесс лимфатических узлов, общий осмотр больного обязательно должен включать пальцевое исследование прямой кишки и гинекологический осмотр у женщин. Внимательная клиническая оценка паховых лимфатических узлов имеет важное значение. Общий осмотр считается наиболее информативным, если проводится под общим наркозом; полный комплекс исследований для проведения адекватного стадирования описан ниже. Оценка первичного очага включает МРТ малого таза, отдаленные метастазы оцениваются по данным КТ грудной клетки и брюшной полости.
- Рак анального канала — достаточно редко встречаемое заболевание, поэтому выявить факторы, влияющие на результаты лечения и продолжительность жизни с помощью многофакторного анализа, оказались непростой задачей. Роль факторов прогноза при раке заднего прохода была изучена в одном из четырех рандомизированных исследований, где отметили, что изъязвление кожи, пол и поражение лимфатических узлов имеет прогностическое значе-

ние, в отличие от размера самой опухоли. Мы подчеркиваем, что требуется дальнейшее изучение и оценка прогностических факторов. В исследованиях EORTC 22861 и RTOG9811 было представлено несколько гипотез, базирующихся на оценке размера опухоли и поражения лимфатических узлов, которые могут оказывать влияние на прогноз больного, но все же, значение этих факторов должно быть подтверждено в других крупных исследованиях.

- Для оценки по клинической классификации TNM необходимо точное определение размера опухоли (Т стадия), поражения региональных лимфатических узлов (N) и отдаленного метастазирования (M).
- При оценке регионарного метастазирования имеет значение расстояние, на котором располагаются пораженные лимфатические узлы, чем их количество (таблица №1). Характер лимфогенного метастазирования различен при раке самого анального канала и переходной складки.
- Резекция с отступом на 4-5 см от опухоли уменьшает риск развития рецидива.
- Регрессия опухоли более 80% после проведения первичного химиолучевого лечения может служить прогностически значимым признаком, влияющим на продолжительность жизни без колостомы и безрецидивную выживаемость.
- Антиген плоскоклеточной аденокарциномы (SCCAg) является опухолевым маркером, непосредственно экспрессируемый карциномой анального канала. Однако его клиническая значимость при диагностике и наблюдении остается спорной. В последнем исследовании, проведенном в Великобритании, предположили, что начальный уровень SCCAg до лечения зависит от размера опухоли и поражения лимфатических узлов и может оцениваться при планировании объема лучевой терапии.
- Пациенты обязательно должны быть обследованы для исключения инфекции, предрасполагающей к развитию рака анального канала и другим злокачественным опухолям.
- До начала лечения пациентам проводится общий осмотр, оценка почечной функции и других сопутствующих заболеваний.
- Больным женщинам обязательно проводится обследование шейки матки, влагалища и вульвы и скрининговые обследования для выявления рака шейки матки, вульвы и влагалища (для мужчин — рака полового члена) в связи с канцерогенным воздействием ВПЧ при этих видах опухоли.
- Тест для выявления ВИЧ-инфекции рекомендовано проводить больным, образ жизни которых может привести к заражению ВИЧ инфекцией.
- Курение усиливает явления токсичности и может привести к снижению времени до прогрессирования и продолжительности жизни без колостомы. Необходимо попытаться убедить пациентов бросить курить до начала лечения.
- Для сохранения фертильности следует обсудить вопрос о консервации спермы у больных мужского пола до начала лечения.
- Женщин в пременопаузальном периоде следует информировать о возможной потере фертильности; у женщин в раннем менопаузальном периоде может быть проведена адекватная гормонозаместительная терапия.
- Наложение колостомы показано больным с трансмуральным поражением влагалища (при риске развития заднепроходно-влагалищного свища) или неудержанием кала.
- К доступным инструментальным методам обследования относятся КТ, МРТ, транс-анальное ультразвуковое обследование и позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ). Комплексное обследование позволяет оценить размер первичного очага, включая вовлечение в процесс других структур, пораженные лимфатические узлы и отдаленные метастазы.
- Стоит отметить, что определение точного числа пораженных локорегиональных лимфатических узлов оказывается непростой задачей. Обычно пораже-

ние лимфатических узлов определяется клинически при пальпации, но при использовании так называемой техники просветления при исследовании гистологического препарата, почти половина всех пораженных лимфатических узлов <5 см в диаметре.

- Пациентам необходимо выполнить КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза для выявления отдаленных метастазов болезни.
- В настоящее время МРТ считается методом выбора для оценки локорегионарных проявлений болезни, однако, при очагах небольшого размера эффективно проведение ультразвукового исследования.
- В действующем руководстве Национальной Онкологической Сети (NCCN) рекомендовано выполнение ПЭТ/КТ с использованием фтордезоксиглюкозы [^{18}F], поскольку данный метод является высокочувствительным для выявления пораженных лимфатических узлов и высокоспецифичным у иммунокомпетентных больных.

Первичное лечение

Хирургическое лечение

- До середины 1980-х годов хирургия являлась основным методом лечения рака анального прохода. Местное иссечение опухолевой ткани до сих пор используется при опухолях анального края небольшого размера, которые имеют сходство с опухолями кожи других областей тела. Однако этот метод не показал своей эффективности при опухолях небольшого размера в области самого анального канала. Брюшно-анальная резекция являлась основным методом хирургического лечения для всех остальных типов опухоли. Оперативное лечение приводило к неблагоприятным исходам больше чем в половине случаев, и 5-летняя выживаемость составляла около 50%-70%.
- Хирургическое иссечение опухоли остается стандартом для T1 опухолей анального края (то есть при выполнении адекватного хирургического вмешательства не затрагивается функция сфинктера).

Лучевая и системная терапия

- Данные рекомендации основываются на результатах трех исследований I фазы, 13 — II фазы и 6 исследованиях III фазы (EORTC 22861, UKCCCR ACT I, RTOG 87-04, RTOG 98-11, ACCORD-03, CRUC ACT II).
- Для опухолей небольшого размера (T1) некоторые исследователи предлагают использовать дистанционную лучевую терапию, с последующим локальным облучением ложа опухоли или проведение внутритканевой брахитерапии.
- В противоположность выше сказанному, Nigro с соавт. и Cummings с соавт. сообщили об эффективном использовании химиолучевой терапии с добавлением митомицина C и 5-фторурацила при опухолях небольшого размера.
- Последующее исследование второй фазы с использованием химиолучевого лечения продемонстрировало эффективность при относительно низких суммарных дозах (СОД 30-45 Гр) в комбинации с митомицином и 5-фторурацилом.
- Рандомизированные контролируемые исследования, проводимые в Европе, показали, что одномоментное проведение химиолучевого лечения эффективнее использования только одной лучевой терапии.
- Европейские исследования рекомендуют 6-недельный интервал между окончанием химиолучевого лечения с СОД 45 Гр и дополнительным облучением ложа опухоли (СОД 15 Гр).
- В дальнейшем исследовании EORTC использовались продленные венозные инфузии, с сокращением интервала между курсами до 2 недель.

- В исследовании III фазы RTOG сравнивалась химиотерапия 5-фторурацилом и комбинации 5-фторурацилом и митомидином С с одномоментным проведением лучевой терапией (СОД составила 48 Гр). У больных с недостаточным противоопухолевым эффектом без промежуточного интервала проводилась лучевая терапия на ложе опухоли (СОД 9 Гр). Это исследование подтвердило превосходство комбинации митомидина С и 5-фторурацила.
- В пилотном исследовании UK ACT II предложено использование трехкомбинантной схемы химиотерапии (митомидин С, 5-фторурацил и цисплатин). Данный режим связан с плохой переносимостью, что не позволило провести исследования III фазы.
- Остается неясным, будет ли влиять на результаты лечения увеличение лучевой дозы более 50 Гр у пациентов с местнораспространенным раком анального канала, особенно у больных с запланированным интервалом между этапами лучевой терапии.
- Неоадьювантная химиотерапия неэффективна ни при локорегиональных, ни при отдаленных проявлениях болезни, а продолжительность жизни без колостомы значительно снижается. Использование неоадьювантной химиотерапии не следует проводить вне рамок клинических исследований [I].
- В исследовании UK ACT II использовалась длительная лучевая терапия с СОД равной 50,4 Гр в течение 28 дней, и не было показано различий в продолжительности жизни и безрецидивной выживаемости при замене митомидина С на цисплатин.

Рекомендации

- Местное иссечение опухоли может быть проведено при высокодифференцированных опухолях анального края небольшого размера (T1N0), то есть <2 см в диаметре, без признаков поражения лимфатических узлов [III]. При большем размере первичного очага увеличивается риск вовлечения регионарных лимфатических узлов.
- Комбинированное лечение, включающее химиолучевую терапию с использованием 5-фторурацила и митомидина С рекомендуется использовать в качестве первой линии лечения при всех других случаях. При неэффективности данного режима может быть использовано паллиативное хирургическое лечение. Суммарные дозы при проведении лучевой терапии составляет 45-50 Гр в первой фазе лечения, при высоких дозах необходимо планировать интервал в лечении, что способствует заживлению кожных покровов.
- Комбинация 5-фторурацила и митомидина С в комбинации с лучевой терапией предпочтительнее, чем режимы с использованием 5-фторурацила и цисплатина, митомидина С и цисплатина, монотерапия или использование трех цитостатических агентов.
- Непрерывное лечение, с отсутствием интервалов между курсами, радиобиологически считается наиболее эффективным режимом лечения [III]. Лучевая терапия с СОД 45-50 Гр без интервала между фракциями рекомендуются при T1-2N0 стадии болезни.
- Высокие суммарные дозы лучевой терапии необходимы при распространенной опухоли и при планировании интервалов между фракциями. На данный момент сложно дать четкие рекомендации какой вид лучевой терапии лучше использовать после подведения СОД более 50 Гр (основываясь на сравнениях между собой различных фракционных доз с или без интервала между фракциями в различных исследованиях) .
- Описание полей облучения не входит в задачу данной статьи. В Европе существуют различные методики проведения лучевой терапии, и все они преследуют цель осуществить влияние на первичную опухоль и регионарные лимфатические узлы высокими дозами лучевой терапии.

- Паховые лимфатические узлы следует включать в поля облучения в любом случае, даже если отсутствуют явные признаки их поражения. Частота вовлечения лимфатических узлов возрастает пропорционально увеличению объема первичной опухоли и, и встречается в 20% случаев у больных с Т3 стадией. Однако некоторые клиницисты облучают неизмененные паховые лимфатические узлы только в определенных условиях (например, при Т3-4 стадии болезни, расположении первичной опухоли в самом анальном канале, при образовании, располагающемся на расстоянии ≤ 1 см от отверстия заднего прохода или при поражении тазовых лимфатических узлов (по данным КТ или МРТ)).
- Некоторые авторы прибегают к выполнению ПЭТ для определения требуемой дозы для облучения паховых лимфатических узлов. ПЭТ-позитивные лимфатические узлы рассматриваются как пораженные, но бессимптомное поражение не может быть исключено даже при ПЭТ негативном ответе. Предполагается, что суммарная доза на эту область равная 36 Гр будет достаточной при ПЭТ-негативных лимфатических узлах, даже если они увеличены по данным КТ. Однако специфичность ПЭТ остается до конца неизученной, поскольку обычно при раке анального канала не прибегают к хирургическому лечению.
- Последние исследования показали, что частота возникновения острой и отсроченной токсичности может снижаться при использовании современной техники лучевой терапии.

Химиолучевая терапия после проведения хирургического лечения

- Проведение послеоперационной химиолучевой терапии следует рассматривать у больных при нерадикально выполненной операции удаления полипа кожных покровов перианальной области, или при узких краях резекции и невозможности выполнения повторного иссечения опухоли. Другим показанием к проведению химиолучевой терапии является обнаружение опухолевых клеток в краях резекции.

Токсичность и заместительная терапия во время лучевой терапии

- Пациентов не следует оставлять без наблюдения, оценивать биохимические показатели и показатели крови при введении митомидина, поскольку химиолучевое лечение обладает высоким риском развития гематологической токсичности.
- Следует информировать больных об отрицательном влиянии курения до начала химиолучевого лечения. Курение может усилить проявления острой токсичности во время лечения и снизить продолжительность жизни без рецидива и продолжительность жизни без колостомы. Необходимо убедиться, что пациент бросил курить до начала лечения.
- Переносимость лечения может быть улучшена при приеме антибиотиков, противогрибковых, противорвотных, обезболивающих, препаратов по уходу за поверхностью кожи, препаратов по нутритивной поддержке и работе с психологом.
- После проведения лечения у женщин ведущих активную половую жизнь рекомендовано использование вагинальных расширителей.

Оценка эффективности

- Клиническую оценку следует производить через 6-8 недель после завершения лечения. К этому времени в 60%-85% будет достигнут полный клинический ответ. В клиническую оценку входит обязательное пальцевое исследование прямой кишки и тщательное обследование паховых областей.
- Метод МРТ может использоваться для полноценной клинической оценки и служить полезной отправной точкой для оценки динамики заболевания в процессе лечения.

- При выявлении частичной регрессии тщательное наблюдение за пациентами может привести к подтверждению полной регрессии через 3-6 месяцев. В этой ситуации решение вопроса о проведении паллиативного хирургического лечения может быть отложено.
- При взятии биопсии следует учитывать риск развития некроза в зоне облучения.
- Остаточная или рецидивная опухоль должны быть подтверждены гистологически до принятия решения о проведении радикальной хирургической операции.
- Полный противоопухолевый эффект на лечение по данным ПЭТ/КТ через 8 недель после химиолучевого лечения предсказывает благоприятный исход лечения.

Наблюдение

- Пациенты с достижением полной ремиссии через 8 недель после лечения должны наблюдаться каждые 3-6 месяцев в течение 2-х лет, и каждые 6-12 месяцев до пяти лет. Клиническое обследование включает пальцевое обследование прямой кишки и пальпацию паховых лимфатических узлов.
- Возникновение локорегиональных рецидивов встречается чаще, чем прогрессирование за счет отдаленных метастазов. Остается сомнительным вопрос о необходимости регулярного выполнения КТ для выявления отдаленных метастазов у больных, находящихся вне исследовательских программ, поскольку не было выявлено преимуществ в лечении при выполнении хирургической резекции метастазов колоректального рака.

Качество жизни

- Данные по изучению качества жизни этих пациентов не многочисленны и производят впечатление относительно удовлетворительного качества жизни за исключением пациентов с явным ухудшением функции сфинктера. Полноценное функционирование сфинктера сохраняется у большинства больных (56%). Необходимо делать дальнейшие попытки по изучению качества жизни и выявление поздних последствий лечения.

Альтернативные методы лечения

- Пациентам с развитием местно резистентной формы болезни или прогрессированием следует рассмотреть вопрос о проведении паллиативной хирургической операции в объеме брюшно-анальной резекции.
- Перед тем как прибегнуть к хирургическому лечению, рекомендовано выполнить биопсию и оценить распространение метастатической болезни. ПЭТ/КТ имеет особое значение для выявления отдаленных метастазов перед выполнением операции.
- Хирургическое лечение с последующей химиолучевой терапией являются сложной проблемой и могут потребовать привлечения специалистов других областей, включая урологов, гинекологов и пластических хирургов.

Паллиативное лечение

- Сохранным больным с клинически выраженной метастатической болезнью или рецидивом, которым не может быть показано проведение хирургического лечения, рассматривается вопрос о проведении химиотерапии в комбинации цисплатина и 5-фторурацила. Существуют также другие альтернативы. Однако достижение полных ответов встречается достаточно редко, а продолжительность ответа на лечение не высокая.

Таблица №1. TNM классификация рака анального канала.

Tx	Недостаточно данных для оценки первичной опухоли
Tis	Преинвазивная карцинома (карцинома in situ)
T1	Опухоль до 2 см в наибольшем измерении
T2	Опухоль до 5 см в наибольшем измерении
T3	Опухоль более 5 см в наибольшем измерении
T4	Опухоль прорастает в соседние органы (влагалище, уретру, мочевой пузырь, крестец) при раке анального канала Опухоль прорастает внутренние ткани (скелетные мышцы и хрящевую ткань) при раке анального края
N	Поражение региональных лимфатических узлов (околопрямокишечных, внутренних подвздошных и паховых)
N0	Нет признаков метастатического поражения региональных лимфатических узлов
N1	Метастазы в околопрямокишечные лимфатические узлы
N2	Метастазы в внутренние подвздошные и/или паховые лимфатические узлы с одной стороны
N3	Метастазы в околопрямокишечных и/или внутренние подвздошные или паховые лимфатические узлы
M0	Нет признаков отдаленных метастазов
M1	Имеются отдаленные метастазы

ЛИТЕРАТУРА

1. Engstrom PF, Amoletti JP, Benson AB et al. NCCN Practice Guidelines: Anal Cancer Version 2. 2009 (08/19/09). Available at www.nccn.org/professionals/physician (last accessed 27 Sept 2009).
2. Guidelines for the management of colorectal cancer issued by the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland; 3rd edn, 2007.
3. Fleshner PR, Chalasani S, Chang GJ et al. Practice parameters for anal squamous neoplasms. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 2–9.
4. Glynne-Jones R, Northover J, Oliveira J. ESMO Guidelines Working Group. Anal cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20 (Suppl 4): 57–60.
5. Poggi MM, Suh WW, Saltz L et al. ACR appropriateness criteria on treatment of anal cancer. *J Am Coll Radiol* 2007; 4: 448–456.
6. Uronis HE, Bendell JC. Anal cancer: an overview. *Oncologist* 2007; 12: 524–534.
7. Das P, Crane C, Ajani J. Current treatment of localized anal carcinoma. *Curr Opin Oncol* 2007; 19: 396–400.
8. Fleshner PR, Chalasani S, Chang GJ et al. Practice parameters for anal squamous neoplasms. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 2–9.
9. Buchs NC, Allal AS, Morel P, Gervaz P. Prevention, chemoradiation and surgery for anal cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009; 9: 483–489.
10. Eng C, Pathak P. Treatment options in metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal. *Curr Treat Options Oncol* 2008; 9(4-6): 400–407.
11. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Rock CE et al. Outcomes and prognostic factors for squamous-cell carcinoma of the anal canal: analysis of patients from the National Cancer Data Base. *Dis Colon Rectum* 2009; 52: 624–631.
12. Frisch M, Glimelius B, van den Brule AJ et al. Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. *N Engl J Med* 1997; 337: 1350–1358.
13. Schofield JH, Castle MT, Watson NFS. Malignant transformation of high-grade anal intra-epithelial neoplasia. *Br J Surg* 2005; 92: 1133–1136.
14. Abbasakoor F, Boulos PB. Anal intraepithelial neoplasia. *Br J Surg* 2005; 92: 277–290.
15. Shepherd NA, Schofield JH, Love SB et al. Prognostic factors in anal squamous carcinoma: a multi variant analysis of clinical, pathological and flow cytometric perimeters in 235 cases. *Histopathology* 1990; 16: 545–555.

16. Das P, Bhatia S, Eng C et al. Predictors and patterns of recurrence after definitive chemoradiation for anal cancer. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2007; 68: 794–800.
17. UKCCCR Anal Cancer Working Party. Epidermoid Anal Cancer: Results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil and mitomycin C. *Lancet* 1996; 348: 1049–1054.
18. Bartelink H, Roelofsens F, Eschwege F et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2040–2049.
19. Greene FL, Page DL, Fleming ID et al. (eds): *Staging Manual AJCC*, 6th edn. New York: Springer 2002; 125–130.
20. Touboul E, Schlienger M, Buffat L et al. Epidermoid carcinoma of the anal canal. Results of curative-intent radiation therapy in a series of 270 patients. *Cancer* 1994; 73: 1569–1579.
21. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL et al. US intergroup anal carcinoma trial: tumor diameter predicts for colostomy. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1116–1121.
22. Swampillai A, Williams M, Osborne M et al. A single-center study of the utility of squamous cell carcinoma antigen (SCCAg) levels in epidermoid carcinoma of the anal canal and margin (ECACM) treated with chemoradiation (CRT). *J Clin Oncol* 2009; 27 (15 Suppl): Abstr 4117.
23. Mai SK, Welzel G, Haegele V, Wenz F. The influence of smoking and other risk factors on the outcome after chemoradiotherapy for anal cancer. *Radiat Oncol* 2007; 2: 30.
24. Engstrom PF, Amoletti JP, Benson AB et al. NCCN Practice Guidelines: Anal Cancer Version 2. 2009 (08/19/09). Available at www.nccn.org/professionals/physician (accessed 27 Sept 2009).
25. Nigro ND, Seydel HG, Considine B Jr et al. Combined radiotherapy and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Cancer* 1983; 51: 1826–1829.
26. Cummings BJ, Keane TJ, OSullivan B, Wong CS et al. Epidermoid anal cancer: treatment by radiation alone or by radiation and 5-fluorouracil with and without mitomycin C. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 1115–1125.
27. Bosset JF, Roelofsens F, Morgan D et al. Shortened irradiation scheme, continuous infusion of fluorouracil in locally advanced anal carcinomas: results of a phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Eur J Cancer* 2003; 39: 45–51.
28. Crehange G, Bosset M, Lorchel F et al. Combining cisplatin and mitomycin with radiotherapy in anal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 2006; 50: 43–49.
29. Flam M, John M, Pajak TF et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2527–2539.
30. James RD, Cunningham D, Davidson N et al. Chemoradiation and maintenance chemotherapy for patients with anal carcinoma: A phase II trial of the UK Co-ordinating Committee for Cancer Research (UKCCCR) Anal Cancer Working Party. *J Clin Oncol* 2000; Proceedings of ASCO 268a (Abstract 1045): 19.
31. John M, Pajak T, Flam M et al. Dose escalation in chemoradiation for anal cancer: preliminary results of RTOG 92-08. *Cancer J Sci Am* 1996; 2: 205–210.
32. Konski A, Garcia M, John M et al. Evaluation of planned treatment breaks during radiation therapy for anal cancer: update of RTOG 92-08. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 114–118.
33. Conroy T, Ducreux M, Lemanski C. Treatment intensification by induction chemotherapy (ICT) and radiation dose escalation in locally advanced squamous cell anal canal carcinoma (LAAC): definitive analysis of the intergroup ACCORD- 03 trial. *J Clin Oncol* 2009; 27 (15s): (Part I of II): 176s (Abstr 4033).
34. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL et al. Fluorouracil, mitomycin and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 199: 1914–1921.
35. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL et al. US Intergroup Anal Carcinoma Trial: tumor diameter predicts for colostomy. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1116–1121.
36. Matzinger O, Roelofsens F, Mineur L et al. for the EORTC Radiation Oncology and Gastrointestinal Tract Cancer Groups. Mitomycin C with continuous fluorouracil or with cisplatin in combination with radiotherapy for locally advanced anal cancer (European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase II study 22011–40014). *Eur J Cancer* 2009 Jul 28. [Epub ahead of print].
37. James R, Meadows H, Wan S ACT. II: the second UK phase III anal cancer trial. *Clin Oncol* 2005; 17: 364–366.
38. James R, Wan S, Glynne-Jones R et al. A randomised trial of chemoradiation using mitomycin or cisplatin, with or without maintenance cisplatin/5FU in squamous cell carcinoma of the anus. *Proc ASCO. J Clin Oncol* 2009; 27 (18S, part II of II): 797s (Abstr LBA-4009).
39. Mai SK, Welzel G, Hermann B et al. Can the radiation dose to CT-enlarged but FDG-PET-negative inguinal lymph nodes in anal cancer be reduced? *Strahlenther Onkol* 2009; 185: 254–259.
40. Vuong T, Devic S, Belliveau P et al. Contribution of conformal therapy in the treatment of anal canal carcinoma with combined chemotherapy and radiotherapy: results of a phase II study. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2003; 56: 823–831.

41. Salama JK, Mell LK, Schomas DA et al. Concurrent chemotherapy and intensitymodulated radiation therapy for anal canal cancer patients: a multicenter experience. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4581–4586.
42. Schwarz JK, Siegel BA, Dehdashti F et al. Tumor response and survival predicted by post-therapy FDG-PET/CT in anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71: 180–186.
43. Allal AS, Sprangers MAG, Laurence F et al. Assessment of long-term quality of life in patients with anal carcinoma treated by radiotherapy with or without chemotherapy. *Br J Cancer* 1999; 80: 1588–1594.
44. Vordermark D, Sailer M, Flentje M et al. Curative intent radiation therapy in anal carcinomas: quality of life and sphincter function. *Radiother Oncol* 1999; 52: 239–243.
45. Renehan AG, Saunders MP, Schofield PF et al. Patterns of local disease failure and outcome after salvage surgery in patients with anal cancer. *Br J Surg* 2005; 92: 605–614.
46. Mullen JT, Rodriguez-Bigas MA, Chang GJ et al. Results of surgical salvage after failed chemoradiation therapy for epidermoid carcinoma of the anal canal. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 478–483.
47. Eng C, Pathak P. Treatment options in metatstaic squamous cell carcinoma of the anal canal. *Curr Treat Options Oncol* 2008; 9: 400–407.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: февраль 2009 г.

Обновленная версия: февраль 2010 г.

Перевод с английского: А. С. Тюляндина

Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при гастроинтестинальных стромальных опухолях (GIST)

P. G. Casali¹ & J.-Y. Blay²

¹Department of Cancer Medicine, Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, Italy;

²INSERM U590, Claude Bernard University and Department of Oncology,
Edouard Herriot Hospital, Lyon, France

Заболееваемость

- GIST являются редкими опухолями. Средний показатель заболеваемости, приблизительно, составляет 1,5 случая на 100 тыс. чел. в год.

Диагноз

- В случае, когда GIST представлены маленькими эзофаго-гастральными или дуоденальными узлами размером ≤ 2 см в диаметре, выполнение эндоскопической биопсии может оказаться затруднительным, и лапароскопическая/лапаротомическая эксцизия может быть единственным методом постановки гистологического диагноза. Многие из этих маленьких узлов могут быть представлены GIST с низким риском прогрессирования или являться незлокачественными новообразованиями. Поэтому стандартным подходом к этим пациентам является выполнение эндоскопической ультрасонографии и последующее динамическое наблюдение. При увеличении опухоли в размерах, пациентам выполняется лапароскопическая/лапаротомическая эксцизия. Альтернативой может стать, принятое совместно с пациентом, решение о выполнении диагностической операции с целью получения гистологического материала и последующей верификацией диагноза.
- При наличии опухолевых образований > 2 см в диаметре стандартным подходом является выполнение биопсии или эксцизии, потому что, в случае диагноза GIST, пациенты могут войти в группу более высокого риска.
- При локализации узлов в ректальной или ректо-вагинальной областях стандартным подходом является выполнение биопсии или эксцизии после ультрасонографической оценки, независимо от размера опухоли. Это обусловлено тем, что данная локализация обуславливает более высокий риск и местное распространение патологического процесса более критично для выполнения оперативного вмешательства. Тем не менее, в случаях с малым объемом поражения, альтернативой может стать стратегия динамического наблюдения, обсуждаемая совместно с пациентом.
- При наличии патологического образования в брюшной полости, не поддающегося эндоскопической оценке, методом выбора является выполнение лапароскопической/лапаротомической эксцизии.
- У пациентов с массивным опухолевым образованием, особенно в тех случаях, когда оказание оперативного пособия, вероятно, будет сопровождаться выполнением резекции висцеральных органов, методом выбора является выполнение множественных тонкоигольных core-биопсий. Это может позволить лучше спланировать объем оперативного вмешательства согласно гистологическому диагнозу и поможет избежать проведения операции при тех заболеваниях, когда это будет нежелательно (например, лимфомы, мезентериальный фиброматоз, герминогенные опухоли). Если процедура выполнена правильно,

то риск контаминации брюшины незначителен. Учитывая риск нежелательных осложнений, например, повреждение мочевого пузыря и попадание его содержимого в брюшную или тазовую полости, биопсия должна выполняться в специализированном центре. Проведение экстренной лапароскопической/лапаротомической экцизии является альтернативным методом и основывается на индивидуальном подходе, особенно в тех случаях, когда возможности хирургического вмешательства ограничены.

- У пациентов с метастатической болезнью обоснованным является выполнение биопсии метастатических очагов, и, как правило, не возникает необходимости в диагностической лапаротомии.
- Образцы опухоли должны быть фиксированы в формалине. Следует избегать применения Боуновской фиксации, т.к. она снижает возможность выполнения молекулярного анализа на фиксированных образцах. Рекомендуется также выполнение заморозки тканевых образцов, потому что новые молекулярные методы патоморфологической диагностики могут быть использованы позднее. Должно быть подписано соответствующее информированное согласие, позволяющее выполнять более поздний анализ и дальнейшие исследования замороженных тканевых образцов.
- Патолого-анатомический диагноз GIST основывается на данных морфологии и иммуногистохимического анализа. В основном, встречаются CD117 позитивные GIST, хотя около 5% истинных GIST могут являться CD117 негативными. Иммуногистохимическое исследование должно быть выполнено без демаскировки антигенов, поскольку это может привести к ложноположительному результату CD117 окрашивания.
- Митотический индекс имеет прогностическое значение и должен быть выражен числом митозов в полях зрения (50HPF).
- Мутационный анализ для известных мутаций, включая мутации в KIT и PDGFRA генах, может подтвердить диагноз GIST в сложных диагностических случаях (в частности, при подозрении на CD117 негативные GIST). Кроме того, мутационный анализ имеет предсказывающее и прогностическое значение, поэтому он рекомендован в составе обязательных диагностических исследований для всех случаев GIST. Для обеспечения большей доступности и качества мутационного анализа необходима централизация молекулярных исследований в рамках наиболее опытной и подготовленной лаборатории.

Стадирование и оценка риска

- Риск возникновения рецидива может быть оценен на основании некоторых стандартных прогностических факторов: митотический индекс, размер опухоли, локализация опухоли, края резекции (включая разрыв капсулы опухоли).
- Прогностические значения размера опухоли и митотического индекса рассмотрены в Консенсусе по классификации риска за 2002 год (Consensus risk classification 2002). В одном эпидемиологическом исследовании была установлена корреляция между этими факторами и прогнозом заболевания. Было также показано, что пациенты в группе высокого риска имеют намного худший прогноз, чем другие. Группы очень низкого и низкого рисков имеют относительно благоприятный прогноз. Группа промежуточного риска, вероятно, не достаточно хорошо дифференцирована и включает случаи как низкого, так и высокого риска.
- Предложенная позднее классификация риска, в дополнение к митотическому индексу и размеру опухоли, включает локализацию опухолевого очага. В особенности это отражает тот факт, что GIST с локализацией в желудке имеют лучший прогноз, чем GIST тонкой или прямой кишки. Оценка риска производится в подгруппах и основывается на единственном ретроспективном анали-

зе, и, следовательно, нуждается в подтверждении. Тем не менее, данная классификация более четко выделяет различия в степени риска развития рецидива болезни.

- Случай разрыва опухоли, возникший спонтанно или в процессе хирургической резекции, должен быть зафиксирован, потому что он имеет крайне неблагоприятное прогностическое значение вследствие контаминации брюшной полости. Точно не определено, должен ли процесс у этих пациентов считаться диссеминированным. В случаях разрыва опухоли должны быть взяты смывы из брюшной полости. При наличии небольших перитонеальных узлов важно тщательное изучение последних в ходе эксплоративной операции.
- Процесс стадирования должен учитывать, что большинство рецидивов происходит в брюшной полости и печени. Выполнение компьютерной томографии (КТ) брюшной полости и таза с контрастным усилением является методом выбора для стадирования и динамического наблюдения.
- В качестве альтернативного метода диагностики может быть использована магнитно-резонансная томография (МРТ). В случае ректальной локализации GIST, МРТ обеспечивает лучшую оценку и стадирование перед выполнением оперативного вмешательства, чем КТ.
- Выполнение КТ или рентгенографии органов грудной клетки и стандартных лабораторных исследований дополняет план обследования при стадировании заболевания у бессимптомных пациентов.
- Определение накопления ФДГ при ПЭТ-сканировании рекомендовано для оценки раннего опухолевого ответа на терапию иматинибом, а также при планировании хирургического лечения и в тех случаях, когда оценка ответа на лечение неоднозначна.

Лечение

- Необходимо мультидисциплинарное планирование лечебного процесса (включая морфологов, радиологов, хирургов, химиотерапевтов), как например, это проводится в специализированных центрах по лечению сарком и GIST.

Лечение локализованных форм GIST

- Стандартом лечения локализованных форм GIST является полная хирургическая эксцизия, без диссекции клинически негативных лимфатических узлов [IV,A]. Если запланировано выполнение лапароскопической операции, техника выполнения оперативного вмешательства должна придерживаться принципов онкологической хирургии. Целью операции является выполнение R0 резекции.
- Если выполнена R1 эксцизия, методом выбора может быть повторное оперативное вмешательство, при условии, что будет найдено истинное местоположение опухоли и не предвидятся серьезные функциональные осложнения. Если выполнение R0 операции предполагает значительные функциональные осложнения, и предоперационная лекарственная терапия не оказала должного эффекта или не могла быть проведена, то, совместно с пациентом, может быть принято решение об оставлении R1 краев резекции. В частности, это допустимо для образований низкого риска. Официальные доказательства, что R1 резекция приводит к снижению показателей общей выживаемости в данной подгруппе, отсутствуют.
- Если R0 резекция не выполняется, или она не может быть достигнута посредством менее калечащей операции, для достижения циторедукции рекомендовано предоперационное лечение иматинибом [IV,A]. Так же предоперационная терапия иматинибом может быть рекомендована в случаях, когда предполагается что выполнение оперативного вмешательства будет более без-

опасным после лекарственной циторедукции. Например, снижается риск кровотечения или разрыва опухоли. После достижения максимального опухолевого ответа на терапию иматинибом, как правило, спустя 6-12 месяцев после начала терапии, следует хирургическое лечение.

- Мутационный анализ может помочь исключить пациентов с нечувствительными к лечению мутациями из группы терапии иматинибом (например, при наличии мутации PDGFRA D842V). ПЭТ или КТ/МРТ диагностика может быть особенно полезна для быстрой оценки раннего опухолевого ответа. Таким образом, в случае наличия опухоли, не чувствительной к иматинибу, проведение оперативного вмешательства не откладывается.
- Риск рецидива может быть значительным или относительно высоким в зависимости от митотического индекса, размера опухоли и локализации патологического очага.
- С учетом известной эффективности иматиниба при данной нозологии, изучается возможность адъювантного лекарственного лечения. Окончательные результаты одного рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования, включавшего пациентов с локализованными формами GIST >3 см в диаметре, принимавших иматиниб в течение 1 года, при ограниченном времени наблюдения, показали увеличение безрецидивной выживаемости в ранние сроки наблюдения.
- В связи с продемонстрированным преимуществом в показателях ранней безрецидивной выживаемости, необходимо проведение более длительного наблюдения для формирования окончательных выводов, в особенности, в отношении снижения абсолютной частоты рецидивов, частоты поздних рецидивов и времени до развития вторичной резистентности к иматинибу у пациентов с рецидивом заболевания.
- Общая выживаемость, безрецидивная выживаемость при продолжительном периоде наблюдения, время до развития вторичной резистентности являются важными параметрами оценки в клинических исследованиях.
- Пока нет единого мнения в медицинском сообществе о возможности применения иматиниба в адъювантном режиме в качестве стандартного лечебного подхода у пациентов с локализованными формами GIST.
- Пациентам со значительным риском рецидива может быть предложено проведение адъювантной терапии иматинибом, разрешенной к применению такими регуляторными органами как ЕМЕА (Европейское агентство лекарственных средств) и FDA (Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США), решение должно быть принято совместно с пациентом, поскольку рекомендации носят противоречивый характер [II,C].
- Совместно с оценкой риска проведение мутационного анализа может определить выбор тех пациентов, у которых терапия иматинибом будет иметь наибольший успех.
- Если принято решение о назначении иматиниба в качестве адъювантной терапии, то продолжительность лечения, по данным последних исследований, должна составлять 1 год.
- Результаты исследования, в котором сравнивалась продолжительность терапии иматинибом в течение 1 года и 3 лет, пока недоступны.

Лечение распространенных форм GIST

- У неоперабельных пациентов с локально распространенными формами заболевания и пациентов с метастазами, стандартом первой линии химиотерапии является иматиниб в дозе 400 мг/сутки [IV,A]. Это применимо так же к пациентам с наличием метастазов, которым было выполнено хирургическое удаление всех выявленных образований.

- Установлено, что у пациентов с мутацией в 9 экзоне КИТ-гена показатели безрецидивной выживаемости лучше при терапии высокими дозами иматиниба — 800 мг/сутки, что является стандартом лечения в этой подгруппы пациентов [III, A].
- Лечение должно быть непрерывным. Непосредственно за прекращением лечения, практически во всех случаях GIST, следует относительно быстрая опухолевая прогрессия, даже когда образования были предварительно удалены хирургическим путем [II, B].
- Интенсивность дозы должна поддерживаться посредством своевременной коррекции побочных эффектов и адекватной редукции доз. При необходимости лечение следует приостановить в случае развития серьезной и продолжительной токсичности.
- Тщательный мониторинг опухолевого ответа должен продолжаться на всем протяжении лечения, в связи с тем, что риск вторичного прогрессирования существует постоянно.
- Полное хирургическое удаление резидуальных метастатических проявлений улучшает прогноз у пациентов с эффектом на фоне терапии иматинибом. Но эти данные нуждаются в подтверждении, так как не установлено является ли это результатом успешной операции или вариантом отбора больных. Поэтому выполнение оперативного пособия у пациентов с метастазами, ответивших на терапию иматинибом, является экспериментальным подходом.
- Методом выбора в случае прогрессирования заболевания является повышение дозы иматиниба до 800 мг/сутки [III, B]. Этот подход может быть использован у пациентов с мутацией в 9 экзоне КИТ-гена, если терапия иматинибом начиналась с дозы 400 мг/сутки. Возможно, эффективность более высокой дозы препарата связана с изменениями фармакокинетики препарата, которая поддается оценке и является объектом клинических исследований, или связана с наличием каких-либо вторичных молекулярных изменений.
- У пациентов, не ответивших на лечение, возможными причинами неудачи могут являться нарушения в приеме препарата, а также возникновение лекарственного взаимодействия с сопутствующими препаратами.
- При прогрессировании заболевания или у пациентов нечувствительных к иматинибу, стандартом терапии второй линии является сунитиниб [II, B]. Препарат доказал свою эффективность с точки зрения удлинения времени до прогрессирования в режиме «4 недели терапии, 2 недели интервал между курсами». Предварительные данные показали, что непрерывная терапия сунитинибом ежедневно в меньших дозах, может быть равной по эффективности и, возможно, менее токсичной. Следовательно, этот режим может рассматриваться в качестве альтернативы у отдельных пациентов.
- В случае развития прогрессирования на фоне терапии сунитинибом, пациенты с метастатическими формами GIST должны рассматриваться для участия в клинических исследованиях, по изучению новых методов лечения или новых комбинаций препаратов.
- По данным ряда публикаций, хирургическое удаление проявлений при прогрессировании заболевания не оказалось успешным. Однако, хирургическое удаление ограниченных проявлений при прогрессировании болезни, таких как «небольшой узел внутри крупного опухолевого узла», ассоциируется с увеличением времени до прогрессирования, сопоставимым с эффективностью терапии второй линии сунитинибом. Вследствие этого, оперативное лечение может рассматриваться в качестве паллиативной меры у отдельных пациентов при ограниченном характере прогрессирования. Так же могут быть рассмотрены такие методы локального лечения, как, например, абляция.
- Существуют неподтвержденные данные, что пациенты, с прогрессированием на фоне ранее проведенной терапии иматинибом, могут получить пользу при

повторном назначении этого препарата. Так, поддерживающее лечение ингибиторами тирозинкиназы даже в случае прогрессирования заболевания может замедлить опухолевую прогрессию, что является альтернативой по сравнению с прекращением приема препарата, в случае если не доступны какие-либо другие методы лечения.

- Вследствие возможного развития серьезной токсичности, комбинации анти-тирозинкиназных препаратов не должны использоваться вне рамок клинических исследований.

Оценка эффективности лечения

- Противоопухолевая активность у большинства пациентов проявляется в уменьшении размера опухоли, но в некоторых случаях могут происходить только изменения в плотности опухоли по данным КТ-исследования или эти изменения могут предшествовать более позднему сокращению размеров опухоли. Подобные изменения в радиологических признаках опухоли должны быть рассмотрены как опухолевых «ответ на лечение». В частности, некоторое увеличение размера опухоли может указывать на эффективность терапии, если одновременно с этим плотность опухоли по данным КТ уменьшилась.
- Возможно, внезапное выявление новых образований на КТ может быть связано с тем, что они становятся более визуализируемыми, когда теряют плотность. Следовательно, и размер опухоли и плотность опухоли на КТ, или изменения плотности на МРТ, должны быть рассмотрены как критерии эффективности проводимой терапии. ФДГ – ПЭТ сканирование доказало высокую чувствительность при ранней оценке опухолевого ответа, и может быть полезно в сомнительных случаях, или когда ранний прогноз терапевтического эффекта играет важную роль. Например, в случае предоперационной циторедуктивной терапии.
- Отсутствие опухолевой прогрессии после нескольких месяцев лечения объективно считается опухолевым ответом.
- С другой стороны, опухолевая прогрессия может не сопровождаться изменениями размера опухоли. По сути, некоторое увеличение плотности в пределах опухолевого образования может указывать на прогрессирование заболевания. Типичная картина прогрессирования — «узел в узле», при котором часть ранее «ответившего» на лечение образования приобретает повышенную плотность.

Наблюдение

- В опубликованной литературе нет данных относительно рекомендаций по периодичности и характеру исследований при динамическом наблюдении за больными GIST. Рецидив заболевания наиболее часто наблюдается в брюшной полости или в печени.
- Показатель митотического индекса, возможно, влияет на скорость, с которой возникает рецидив. Оценка риска, основанная на митотическом индексе, размере опухоли и локализации патологического очага, может помочь при выборе стандарта наблюдения.
- У пациентов с высоким риском рецидив, как правило, развивается в течение 2-3 лет, тогда как у пациентов с низким риском рецидив может развиваться позже, хотя это маловероятно.
- Стандарты программы наблюдения различаются в разных институтах. Например, в некоторых институтах пациенты с промежуточным/высоким риском рецидива подвергаются рутинному контролю с выполнением КТ каждые 3-4 месяца в течение 3 лет, затем каждые 6 месяцев на протяжении 5 лет, и затем ежегодно. При опухолях с низким риском, контрольное обследование осуществляется с помощью КТ каждые 6 месяцев на протяжении 5 лет. GIST

с очень низким риском рецидива, вероятно не нуждаются в динамическом наблюдении, хотя необходимо осознавать, что риск не равен нулю.

ЛИТЕРАТУРА

1. Benjamin RS, Choi H, Macapinlac HA et al. We should desist using RECIST, at least in GIST. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1760–1764.
2. Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumours expressing KIT. *J Clin Oncol* 2008; 26: 620–625.
3. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumours expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol* 2008; 26: 626–632.
4. Blay JY, Le Cesne A, Ray-Coquard I et al. Prospective multicentric randomized phase III study of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours comparing interruption versus continuation of treatment beyond 1 year: the French Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1107–1113.
5. Debiec-Rychter M, Sciò R, Le Cesne A et al. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Cancer* 2006; 42: 1093–1103.
6. DeMatteo RP, Gold JS, Saran L et al. Tumour mitotic rate, size, and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumour (GIST). *Cancer* 2008; 112: 608–615.
7. Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1097–1104.
8. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1329–1338.
9. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumours. *N Engl J Med* 2002; 347: 472–480.
10. Demetri GD, Wang Y, Wehrle E et al. Imatinib plasma levels are correlated with clinical benefit in patients with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3141–3147.
11. Eisenberg BL, Harris J, Blanke CD et al. Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate (IM) for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumour (GIST): Early results of RTOG 0132/ACRIN 6665. *J Surg Oncol* 2009; 99: 42–47.
12. Fiore M, Palassini E, Fumagalli E et al. Preoperative imatinib mesylate for unresectable or locally advanced primary gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 739–745.
13. Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumours: a consensus approach. *Human Pathol* 2002; 33: 459–465.
14. Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group (MetaGIST). Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1,640 patients. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1247–1253.
15. Gold JS, Gönen M, Gutierrez A et al. Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localised primary gastrointestinal stromal tumors: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2009; 10: 1045–1052.
16. Gronchi A, Fiore M, Miselli F et al. Surgery of residual disease following molecular-targeted therapy with imatinib mesylate in advanced/metastatic GIST. *Ann Surg* 2007; 245: 341–346.
17. Gronchi A, Judson I, Nishida T et al. Adjuvant treatment of GIST with imatinib: solid ground or still quicksand? A comment on behalf of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group, the Italian Sarcoma Group, the NCRI Sarcoma Clinical Studies Group (UK), the Japanese Study Group on GIST, the French Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group (GEIS). *Eur J Cancer* 2009; 45: 1103–1106.
18. Jason S Gold, Mithat Gönen, Antonio Gutiérrez et al. Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localised primary gastrointestinal stromal tumour: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2009; 10: 1045–1052.
19. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumours: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130: 1466–1478.
20. Mussi C, Ronellenfitsch U, Jakob J et al. Post-imatinib surgery in advanced/ metastatic GIST: is it worthwhile in all patients? *Ann Oncol* 2010; 21: 403–408.
21. Novitsky YW, Kercher KW, Sing RF, Heniford BT. Long-term outcomes of laparoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumours. *Ann Surg* 2006; 243: 738–745.
22. Raut CP, Posner M, Desai J et al. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumours after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2325–2331.
23. Rubin BP, Blanke CD, Demetri GD et al. Protocol for the examination of specimens from patients with gastrointestinal stromal tumor. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 165–170.
24. Van Glabbeke M, Verweij J, Casali PG et al. Initial and late resistance to imatinib in advanced gastroin-

- testinal stromal tumours are predicted by different prognostic factors: a European Organization for Research and Treatment of Cancer — Italian Sarcoma Group — Australasian Gastrointestinal Trials Group study. J Clin Oncol 2005; 23: 5795—5804.*
10. *study. J Clin Oncol 2005; 23: 5795—5804.*
25. *Verweij J, Casali PG, Zalcberg J et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomized trial. Lancet 2004; 364: 1127—1134.*
26. *Zalcberg JR, Verweij J, Casali PG et al. Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. Eur J Cancer 2005; 41: 1751—1757.*

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: декабрь 2006 г.

Обновленная версия: март 2010 г.

Перевод с английского: Д. А. Решетник

Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при начальных и местнораспространенных стадиях немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ)

L. Crino¹, W. Weder², J. van Meerbeeck³ & E. Felip⁴

¹Dept of Medical Oncology, University Hospital, Perugia, Italy;

²Div of Thoracic Surgery, University Hospital, Zurich, Switzerland;

³Unit of Thoracic Oncology, Ghent University, Belgium;

⁴Medical Oncology Service, Vall dHebron University Hospital, Barcelona, Spain

Введение

- Рак легкого занимает лидирующее место в мире как причина онкологической смертности, вызывая 1,2 миллиона смертей ежегодно. Принимая во внимание то, что 5-летняя выживаемость больных раком легкого составляет <15%, а 10 лет проживают только 7% пациентов, основной задачей ведущих онкологов остается увеличение показателей выживаемости. Из-за невозможности значительного улучшения результатов лечения местнораспространенного и метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) теоретическое увеличение показателей безрецидивной и общей выживаемости возможно путем совершенствования диагностики и лечения ранних стадий болезни.

Скрининг и стадирование заболевания

- У подавляющего большинства больных НМРЛ симптомы болезни появляются на поздних распространенных стадиях, в связи с чем диагностика болезни осуществляется уже при местнораспространенном или метастатическом раке легкого, что в свою очередь приводит к плохим показателям лечения. Поэтому целью скрининга при раке легком является выявление ранних, потенциально операбельных, форм.
- Стандартная рентгенография легких и цитологическое исследование мокроты не показали преимуществ в выявлении ранних форм рака в сравнении с контрольной группой.
- Некоторыми исследователями было доказано превосходство низкодозовой компьютерной томографии (КТ), выявляемой в 3 раза более маленькие размеры опухолей, в сравнении с рентгенографией. Три независимых анализа шести проспективных исследований по применению КТ в скрининге позволили сделать предположение о потенциальном снижении смертности на 20%. В большом объединенном исследовании, организованном Международной Программой Исследователей по Изучению Ранних Форм Рака Легкого, включившем 31567 бессимптомных субъектов, находящихся в риске развития рака легкого, проводилась низкодозовая КТ с 1993 по 2005 год. Исследователи предположили, что показатель выявления I-й стадии (484 диагностированных случаев) и 10-летняя выживаемость могут превысить 80%. В то же время анализ трех проспективных исследований, включивших 3246 субъектов, привел к заключению, что использование низкодозовой КТ не может значительно снизить смертность от рака легкого.
- По-прежнему среди онкологов серьезное беспокойство вызывают вопросы о потенциальной гипердиагностике и наблюдению за выявленными узлами, а

также о стоимости и скрининге рака легких. Ожидаются результаты ряда проспективных рандомизированных исследований. Одно из таких исследований, разработанное Национальным институтом рака (США), сравнивает эффективность скрининговых программ с использованием спиральной КТ и рентгенографией грудной клетки для ранней диагностики рака легких. К настоящему времени уже известно, что рентгенография грудной клетки не может быть рекомендована для скрининга рака легких.

- Низкодозовые КТ пока еще не могут использоваться для скрининга рака легких, за исключением клинических исследований [I,A].
- Тщательное стадирование имеет решающее значение для определения прогноза заболевания и тактики оптимальной терапии при ранних стадиях НМРЛ [II,C].
- Недавно Международная ассоциация по изучению рака легких (IASLC) опубликовала новую систему стадирования рака легкого, основываясь на данных TNM классификации.
- Для определения статуса лимфатических узлов средостения в настоящее время широко применяются КТ и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). Чувствительность и специфичность КТ в выявлении метастазов в лимфатических узлах средостения составляют 51% [доверительный интервал (ДИ) 47% -54%] и 85% (ДИ 84% -88%), в то время как чувствительность и специфичность ПЭТ составляет 74% (ДИ 69% -79%) и 85% (ДИ 82% -88%). Таким образом, ПЭТ является не только более точным методом выявления пораженных средостенных лимфатических узлов, но и более точным в поиске отдаленных метастазов. При обнаружении по данным КТ или ПЭТ патологических образований необходимо выполнить биопсию данных изменений. Выполнение ПЭТ рекомендуется для стадирования потенциально операбельных пациентов.
- Если по результатам ПЭТ обнаруживается патология в средостенных лимфатических узлах, рекомендуется выполнение расширенной биопсии медиастинальных узлов для подтверждения N2-N3 при помощи таких инвазивных методов, как медиастиноскопия TBNA, EBUS-NA [I,A].

Объем хирургического пособия при I и II стадиях

- Несмотря на то, что 5-летняя выживаемость при pI достигает более 50% (73% при pIA и 58% при pIB), роль хирургии в лечении ранних стадий НМРЛ остается спорной.
- Лобэктомия с лимфодиссекцией является стандартом лечения больных I и II стадий НМРЛ, приводя к 69-89% 5-летней выживаемости при pIA, 52-75% при pIB, 45-52% при pIIA и 33% при pIIB. Пневмонэктомия при этих стадиях выполняется крайне редко. Послеоперационная летальность при таких операциях составляет 3,7% (1-7,6%). В специализированных центрах этот показатель не превышает 2%.
- Сублобарная резекция при небольших периферических опухолях включает анатомическую сегментэктомию и обширную клиновидную резекцию. По результатам единственного рандомизированного контролируемого исследования при опухолях I стадии в группе пациентов, которым проводилась сегментэктомию, было зафиксировано большее количество местных рецидивов в сравнении с группой пациентов, подвергшихся сегментэктомии. При этом выживаемость в группе лобэктомии оказалась выше, но статистически значимых различий получено не было. Дальнейшие исследования, в том числе мета-анализ подтвердили, что 5-летняя выживаемость пациентов I стадии при разных объемах операций схожа. Поэтому выполнение сегментэктомии возможно у тех пациентов, которым не подходит лобэктомия. При размерах опухолей 5 см в последнее время все чаще стали применять минимально инвазив-

ную лобэктомию с видеоассистенцией. В недавно проведенном мета-анализе сообщалось о схожих показателях развития местных рецидивов у пациентов, подвергшихся лобэктomie с видеоассистенцией в сравнении с открытой лобэктomией. Однако в первой группе было замечено снижение системных рецидивов ($p=0.03$) и увеличение 5-летней выживаемости ($p=0.04$). Такие результаты могут отчасти быть связаны с тщательной селекцией пациентов в группу лобэктomии с видеоассистенцией. Тем не менее, применение лобэктomии с видеоассистенцией приводит к снижению смертности, сокращению времени пребывания в стационаре и облегчению переносимости последующей адъювантной химиотерапии.

- Лучевая терапия может быть предложена пациентам с противопоказаниями к операции из-за сопутствующей патологии или при отказе больного от хирургического вмешательства. Местные рецидивы при данной лечебной опции развиваются приблизительно у 40% пациентов, а медиана выживаемости достигает 18-33 месяцев. В последнее время данные результаты улучшились за счет применения современных методов лучевой терапии, назначения больших доз за меньшее количество фракцией и использования меньших полей с 3-мерным конформным облучением. В итоге частота местных рецидивов сократилась до 14,5%.
- Лобэктomia является методом выбора для пациентов с удовлетворительным соматическим статусом при I-II стадии болезни [I, A]. Облучение крупными фракциями или конформную стереотаксическую лучевую терапию следует назначать пациентам, не операбельным по медицинским показаниям [I, B].

Адъювантная химиотерапия у пациентов с начальной стадией НМРЛ

- Адъювантная химиотерапия давно являлась стандартом лечения пациентов после проведения операции по поводу рака молочной железы и колоректального рака, но только в последние 10 лет ее стали рекомендовать при лечении ранних стадий НМРЛ. Проведенный в 1995 году первый мета-анализ всех рандомизированных исследований, сравнивающих эффективность адъювантной химиотерапии в сравнении поддерживающим лечением (или наблюдением), показал достоверное улучшение 5-летней выживаемости на 4%. По результатам данного мета-анализа применение платиносодержащих режимов химиотерапии улучшает выживаемость, использование же алкилирующих агентов, напротив, приводит к худшим результатам в сравнении с наблюдением. В 1995 году был проведен мета-анализ BMJ рандомизированных исследований, включивших более 7000 пациентов. Результаты данного анализа оказались довольно противоречивыми, ознакомиться с ними можно в таблице 1. По итогам двух исследований, ESOГ (с применением режима цисплатин — этопозид плюс лучевая терапия) и ALPI-EORTC (с использованием режима митомицин — ифосфамид — цисплатин), не было показано преимуществ адъювантной терапии в сравнении с наблюдением у пациентов со стадиями I-II-IIIa после радикальной резекции. В исследовании ESOГ сочетанное назначение химиолучевого лечения может потребовать редукции интенсивной дозы цисплатина ниже терапевтического уровня. В исследовании ALPI-EORTC выбранный режим MIP, считавшийся на момент начала работы стандартом, может негативно повлиять на интенсивность дозы и выживаемость.
- В Великобритании было проведено аналогичное исследование (BLT) по изучению эффективности цисплатинсодержащей химиотерапии в сравнении с наблюдением у радикально прооперированных пациентов с I-II-III стадиями.
- В 2004 году International Adjuvant Lung Cancer Trial (IALT) опубликовал результаты крупнейшего исследования по изучению эффективности адъювантной

химиотерапии. 1867 радикально прооперированных пациентов с I-III стадиями НМРЛ были рандомизированы в группы, получающие 3 или 4 цикла химиотерапии по схеме цисплатин — винбластин, винорельбин — этопозид в сравнении с наблюдением; послеоперационная лучевая терапия назначалась на основании решения отдельных центров. Это исследование впервые показало достоверное преимущество адъювантной химиотерапии в увеличении как безрецидивной, так и общей выживаемости. В IALT 37% пациентов имели I стадию болезни, 24% — II стадию, 39% — III стадию, при этом польза от применения адъювантной химиотерапии наиболее активно наблюдалась в группе пациентов с III стадией. Более высокая кумулятивная доза цисплатина (240 мг/м²) и применение послеоперационной лучевой терапии у пациентов с III стадией в исследовании IALT объясняют лучший результат по сравнению с результатами ECOG, ALPIEORTC и BLT. В последних обновлениях исследователи IALT сообщили, что при медиане наблюдения, равной 90 месяцам, достоверных различий в пользу увеличения выживаемости в группе пациентов, получивших адъювантную химиотерапию, получено не было. Впоследствии результаты IALT были подтверждены в двух подобных работах, предназначенный для оценки эффективности комбинации цисплатина и еженедельного винорельбина на срок до 16 недель в качестве адъювантной терапии. Национальный Институт Рака в Канаде повторил тот же дизайн исследования в своей работе, включившей 482 радикально прооперированных пациентов с IB-II стадиями НМРЛ. При этом достоверное увеличение выживаемости наблюдалось только для больных II стадией. У 88% больных отмечалась нейтропения 3-4 степени, а у 7% развилась фебрильная нейтропения. В группе пациентов, получивших адъювантную химиотерапию, отмечалось достоверное увеличение выживаемости, равной 94 месяцам, в сравнении с 73 месяцами в группе наблюдения. Подгрупповой анализ не показал увеличения выживаемости в группе больных IB стадией.

- Тот же режим химиотерапии был оценен в проспективном рандомизированном исследовании, проведенным Adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) на 840 радикально прооперированных пациентов с IB-III стадиями: послеоперационная лучевая терапия была проведена 232 пациентам с позитивными лимфатическими узлами (33% в группе наблюдения и 22% в группе адъювантной химиотерапии). Ретроспективный анализ показал важную роль адъювантной лучевой терапии у пациентов III стадией. Результаты ANITA подтвердили неудовлетворительную переносимость режима винорельбин — цисплатин с развитием нейтропии 3-4 степени у 86% пациентов и фебрильной нейтропии у 9% пациентов. После медианы наблюдения, равной 76 месяцам, медиана общей выживаемости была достоверно выше в группе пациентов, получивших химиотерапию, однако подгрупповой анализ ограничил это улучшение только для больных II-III стадиями.
- В 2005 году CALGB представило предварительные результаты проспективного рандомизированного исследования применения адъювантной химиотерапии режимом карбоплатин-паклитаксел у пациентов IB стадии после радикальной операции, показывая значительное сокращение на 4 года. К сожалению, эти результаты не были подтверждены на момент 6-летнего периода наблюдения, за исключением подгруппового анализа среди пациентов с размером опухоли > 4 см. Этот факт затронул нерешенный вопрос о необходимости назначения адъювантной химиотерапии больным IB стадией. В связи с чем в новой UICC7 классификации T2N0 опухоли >5 см в диаметре будет классифицированы как стадия IIA стадия вместо IB.
- Недавно были опубликованы результаты испанского исследования NATCH, целью которого стало определение различий в эффективности между пред-

перационной химиотерапией, послеоперационной химиотерапией и только операций. В работу было включено 624 пациента, которые были рандомизированы в группы операции с или без адъювантной или неоадъювантной химиотерапии тремя циклами карбоплатина и паклитаксела. Различий в результатах получено не было, что возможно связано с преобладанием I стадии среди пациентов.

- Последние пять крупных рандомизированных исследований были объединены в общую базу данных LACE (Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation), включившей 4584 пациента, показав увеличение выживаемости в группе адъювантной химиотерапии с 64% до 67% для IV стадии, с 39% до 49% для II стадии и с 26% до 39% для III стадии НМРЛ при медиане наблюдения, равной 5,1 году. Так же мета-анализ подтвердил потенциальный вред от применения химиотерапии при IA стадии.
- В 2007 году было проведено обновление результатов мета-анализа 1995 NSCLC collaborative group, включившей 8147 пациентов из 30 рандомизированных исследований, получив достоверное увеличение 5-летней выживаемости на 4% (с 60% до 64%) в группе адъювантной цисплатинсодержащей химиотерапии. На основании этих данных принято единогласное решение, что применение дуплетных режимов адъювантной химиотерапии с цисплатином у пациентов II-III стадиями НМРЛ после радикальной операции улучшает безрецидивную и общую 5-летнюю выживаемость. Тем не менее не всем больным ранними стадиями НМРЛ можно назначать адъювантную химиотерапию: значительная часть НМРЛ диагностируется у пациентов >70 лет, и большинство из них имеют сердечно-сосудистые и легочные сопутствующие заболевания, нарушение обмена веществ, которые могут потребовать редукции доз химиопрепаратов, а также привести к развитию нежелательных побочных эффектов.
- В настоящее время наилучшим кандидатом для назначения адъювантной химиотерапии является относительно молодой пациент, в хорошем состоянии и без значительных сопутствующих заболеваний, претерпевший радикальную операцию в объеме лобэктомии на ранней стадии НМРЛ и быстро восстанавливающийся после нее. В связи с увеличением 5-летней выживаемости на 4-5% при применении адъювантного лечения, химиотерапия после радикальной операции рекомендуется при раке молочной железы, толстой кишки, а сегодня также и НМРЛ. Однако даже в группах хорошо отобранных пациентов для химиотерапии в последних рандомизированных исследованиях отмечалось развитие умеренных побочных эффектов, а у значительного количества больных требовалось редуцировать дозы препаратов, задерживать или даже прекращать лечение. Эти данные вновь возвращают нас к вопросу об определении наиболее подходящего метода системного лечения больных начальными стадиями НМРЛ, неоадъювантной или адъювантной химиотерапии.
- Три крупных рандомизированных исследования со схожими дизайнами и режимами химиотерапии показали значительное увеличение выживаемости в группе пациентов, получивших адъювантную химиотерапию, при II и III стадиях после радикальных операций с HR, от 0.70 до 0.80 и 0.86. Во всех исследованиях использовались дуплеты с цисплатином в дозе >80 мг/м² (чаще всего применялся режим цисплатин-винорельбин), при этом отмечалось стойкое увеличение выживаемости среди больных II-III стадиями.
- Последующий мета-анализ, основанный на данных 4584 пациентов, был опубликован на 13 лет позже, чем первый мета-анализ BMJ. Он подтвердил, что цисплатинсодержащая адъювантная химиотерапия увеличивает выживаемость с 64% до 67% для IV стадии, с 39% до 49% для II стадии и с 26% до 39% для III стадии НМРЛ. Эти данные были подкреплены недавно опубликованными результатами трех разных мета-анализов, изучающих эффективность

цисплатинсодержащей адъювантной химиотерапии. Основываясь на данных мета-анализа LACE, обновленных данных мета-анализа 1995 BMJ и данных опубликованных рандомизированных исследований, было подтверждено преимущество адъювантной цисплатинсодержащей химиотерапии, что в настоящее время представляют рациональную основу для клинических рекомендаций ESMO в пользу назначения адъювантной химиотерапии пациентам II-III стадиями после радикальной операции (Рекомендации IA).

Неоадъювантная химиотерапии при I-IIA стадиях НМРЛ

- Неоадъювантная или предоперационная химиотерапия до сих пор считается экспериментальным методом лечения, в основном потому, что ее активность была оценена лишь в небольшом числе рандомизированных исследований и в ряде небольших исследований II фазы по изучение безопасности и активности различных платиносодержащих схем. Теоретически неоадъювантный подход имеет ряд преимуществ: возможность уменьшить объем опухоли и облегчить контроль за распространением микрометастазов или даже предотвратить его; неоадъювантное лечение позволяет тщательно оценить ответ опухоли на химиотерапию, что дает важную информацию о биологии опухоли; эффективность химиотерапии у ранее не леченных больных выше, чем после операции, а интенсивность дозы выше. С другой стороны, токсичность и отсрочка в оперативном лечении могут стать недостатками данного подхода, однако эти вопросы до сих пор не изучались.
- Два небольших рандомизированных исследования, сравнивающих эффективность неоадъювантной химиотерапии и операции в сравнении с только хирургическим лечением при IIIA стадии, вызвали большой интерес и оказали глубокое воздействие на научное сообщество. Целью этих исследований стало сравнение активности платиносодержащей химиотерапии (с разными схемами) с последующей операцией против одного хирургического лечения. Roth et al. сравнили эффективность трех циклов цисплатин-этопозид и циклофосфамида и последующей операции с только хирургическим лечением у 60 больных IIIA стадией. В результате в группе пациентов, получивших комбинированное лечение, было отмечено впечатляющее достоверное увеличение медианы выживаемости до 64 месяцев в сравнении с 11 месяцами для групп, подвергшихся только оперативному лечению. Однако данные различия исчезли после 82 месяцев наблюдения, достигнув медианы выживаемости, равной 21 и 14 месяцев соответственно, с пограничными статистическими значениями.
- Аналогичные результаты были получены в работе Rosell et al., отчасти это объясняется тем, что неблагоприятные результаты в группе операции могут быть связаны с негативным преобладанием биологических прогностических факторов. Исследование было преждевременно прервано на основе промежуточно-го анализа, показавшего медиану выживаемости, равную 22 месяцам против 10 месяцев в пользу комбинированного лечения. В работе Pass et al., рандомизировавшей 27 пациента между хирургической резекции с предшествующей химиотерапией режимом цисплатин-этопозид или последующей лучевой терапией, наблюдалась медиана выживаемости, равная 29 месяцам против 16 месяцев, соответственно. Однако результаты этого исследования трудно интерпретировать из-за асимметрии в рандомизации. Другие небольшие рандомизированные исследования не выявили разницы в результатах между подходами с или без предоперационной химиотерапии. Эти ранние исследования имеют ряд недостатков в своих дизайнах: непостоянное использование адъювантной химио- и лучевой терапии; использование препаратов первого и второго поколения, некоторые из которых ассоциированы с негативным влиянием на выживаемость; использование классификации 1986, в которой III стадия

была более разнородной, чем в настоящее время, что привело к неравномерному распределению пациентов по рукам рандомизации.

- В 2001 году стали известны результаты французского рандомизированного исследования III фазы с назначением химиотерапии по схеме митомицин — ифосфамид — цисплатин пациентам с резектабельной опухолью IB, II и IIIA стадиями. 355 пациентов были рандомизированы на только оперативное лечение или комбинированное лечение, состоящее из двух курсов химиотерапии с последующей операцией. Ответившие на лечение пациенты получили еще два дополнительных цикла адъювантной химиотерапии. Группы были хорошо сбалансированы по характеристикам пациентов, за исключением меньшего количества клинического N2 в группе, подвергшихся только оперативному лечению (28% в сравнении с 40%). В группе комбинированного лечения было отмечено статистически не значимое увеличение послеоперационных осложнений (24/167 в сравнении с 22/171). Послеоперационная летальность в группе комбинированного лечения составила 7% в сравнении с 5% в группе, получивших только оперативное лечение ($p = 0.38$). Отмечалось улучшение медианы выживаемости на 11 месяцев (37 против 26 месяцев), а к 4 годам было зарегистрировано 9% увеличение выживаемости в группе химиотерапии, однако данные не достоверны. Не было получено данных в показателях местного рецидивирования. В пользу назначения химиотерапии свидетельствовал факт значительного снижения уровня возникновения отдаленных метастазов при ее применении. При медиане наблюдения, равной 60 месяцам, было показано стабильное увеличение выживаемости на 10% в 3- и 5-летней выживаемости. Статистически значимые преимущества в подгруппе пациентов с N0-1 были подтверждены на 5-летней выживаемости, равной 49% в сравнении с 34% в подгруппе N2.
- По меньшей мере, пять рандомизированных исследований дополнительно изучали роль неoadъювантной химиотерапии. Характерной особенностью данных исследований является то, что все они при появлении опубликованных результатов об эффективности адъювантной химиотерапии были вынуждены досрочно закрыться.
- Юго-западная Онкологическая Группа провела рандомизированное исследование III фазы S9900, сравнивающее назначение трех курсов химиотерапии по схеме паклитаксел — карбоплатин с последующей операцией с только хирургическим лечением у пациентов с IB, II и IIIA стадиями НМРЛ (за исключением верхней борозды и N2 заболевания) (табл. 3). При размере средостенных лимфатических узлов >1 см выполнялась медиастиноскопия. ПЭТ не являлась обязательной. Было запланировано включить 600 пациентов для выявления 33% увеличения медианы выживаемости или 10%-ного увеличения 5-летней выживаемости. Однако включение пациентов было преждевременно остановлено на количестве 354. Среди пациентов, рандомизированных на химиотерапию, 79% завершили три цикла химиотерапии, у 41% был зарегистрирован радиографический ответ и у 94% выполнена радикальная резекция. В контрольной группе радикальная резекция была выполнена 89% пациентов. При медиане наблюдения, равной 53 месяцам, медиана выживаемости и 5-летняя выживаемость составили 75 против 46 месяцев, и 50% против 43% для химиотерапии-операции и только операции, соответственно. Хотя применение химиотерапии было связано с 19% снижением риска смерти, это различие оказались не достоверными. Безрецидивная выживаемость составила 33 месяца в группе химиотерапии в сравнении с 21 месяцами при одной операции.
- В Европейском межгрупповом исследовании MRC-LU 22 EORTC-08012 NVALT-2, 519 пациентов с резектабельными ранними стадиями НМРЛ были рандомизированы либо в группу с только хирургическим лечением, либо в группу с тремя циклами платиносодержащей химиотерапии с последующей

операцией. Химиотерапия назначалась на основании выбора самих исследователей в зависимости от интенсивности предоперационного обследования, в результате чего только четверти пациентам была выполнена медиастиноскопия и/или ПЭТ. Это исследование также было преждевременно закрыто из-за медленного набора пациентов. Среди пациентов, рандомизированных в группу химиотерапии, 75% завершили три цикла химиотерапии, у 49% был зарегистрирован радиографический ответ и у 81% выполнена радикальная резекция. В контрольной группе радикальная резекция была выполнена 79% пациентов. При медиане наблюдения, равной 41 месяцу, медиана выживаемости и 5-летняя выживаемость составили 54 против 55 месяцев, и 44% против 45% для химиотерапии-операции и только операции, соответственно. Своеобразной находкой явилась неточность клинического стадирования: в то время как 18% пациентов, прооперированных без неоадьювантной химиотерапии, на самом деле имели меньшую патологическую стадию, чем клиническую, у 41% пациентов стадия была занижена. При оценке качества жизни оказалось, что пациенты не испытывали неудобств из-за применения химиотерапии и отсрочки проведения операции.

- Скандинавское рандомизированное исследование II фазы сообщало в абстрактах о HR, равном 0,89 в пользу неоадьювантной химиотерапии. В исследовании Ch.E.S., преждевременно закрытом в августе 2004 года, 236 пациентов с начальными стадиями НМРЛ были рандомизированы либо в группу только хирургического лечения, либо в группу трех циклов химиотерапии по схеме цисплатин — гемцитабин с последующей операцией. Предварительные результаты по 3-летней выживаемости свидетельствуют в пользу химиотерапии, но необходимо подтвердить эти данные к 5 годам.
- В испанском исследовании NATCH, 624 пациента были случайным образом распределены на группы с немедленной операцией или тремя циклами неоадьювантной химиотерапии по схеме карбоплатин — паклитаксел с последующей операцией. В результате данной работы не было получено различий в обеих группах, за исключением недостоверного улучшения безрецидивной выживаемости в группе пациентов, получивших неоадьювантную химиотерапию. При проведении подгруппового анализа данное увеличение стало достоверным у пациентов II стадии с T3N1 опухолями. Это исследование подтвердило преимущество назначения неоадьювантной химиотерапии (97%) в сравнении с адьювантной (61%), показав схожие показатели резектабельности, объемы оперативных вмешательств и показатели послеоперационной летальности в обеих группах.
- Все эти исследования имеют два недостатка: выживаемость в контрольной группе пациентов, подвергающихся только хирургическому лечению, оказывается выше, чем первоначально предполагалось, что связано с досрочным закрытием исследований; наибольшее количество включенных в исследование пациентов имеют I стадию болезни, что также связано с лучшими показателями выживаемости. Все еще нет достаточных достоверных данных для обязательного назначения адьювантной химиотерапии при I стадии болезни. В то время как очевидная польза применения неоадьювантной химиотерапии на более запущенных стадиях может привести к ее использованию и при начальных стадиях.
- Опубликованы данные двух обзоров на основе результатов рандомизированных исследований по назначению химиотерапии на ранних стадиях НМРЛ. Мета-анализ Berghmans et al. сообщил о шести рандомизированных исследованиях, включивших 590 пациентов, опубликованных в период между 1990 и 2003 гг. При этом HR по выживаемости составил 0.69 (95% CI 0.57—0.84) в пользу добавления неоадьювантной химиотерапии к операции. В мета-ана-

лизе Burdett et al. объединены данные 7 рандомизированных исследований, включивших 988 пациентов, опубликованных в период между 1990 и 2005 гг. Неоадьювантная химиотерапия улучшила выживаемость с HR, равным 0.82 (95% CI 0.69 – 0.97), что эквивалентно увеличению 5-летней выживаемости на 6%. Кроме того, это увеличение в выживаемости было разбито по стадиям: так для IA стадии оно составило +4%, для IB стадии +6%, для II-III стадий +7%. Однако взаимосвязи между различными видами платиносодержащих режимов химиотерапии или вида адьювантного лечения (химио- или лучевого) обнаружено не было. Gilligan et al. добавил Европейскому Межгрупповому Исследованию результаты своей работы, сдвинув HR к 0.87 с потерей статистической достоверности в улучшении результатов.

- Среди доступных результатов клинических исследований выявляется очевидная польза от назначения неоадьювантной химиотерапии, однако большинство этих работ не обнаружили статистически достоверного преимущества ее применения. Возможно, это связано с погрешностями в выполнении анализа. С другой стороны, результаты обоих системных обзоров свидетельствуют в пользу неоадьювантной химиотерапии. Надо иметь в виду, что обе популяции больных различны, так как только отдельным пациентам (после патологического стадирования) назначается адьювантная химиотерапия. Неудачная корреляция между клинико-патологическим стадированием, наблюдаемая в Европейском Межгрупповом Исследовании, иллюстрирует неоднородность больных, подвергающихся неоадьювантной химиотерапии. Неоадьювантная химиотерапия приводит к снижению клинической стадии у 40-60% пациентов, а к полному патологическому ответу у 5-10% больных. Как выяснилось, неоадьювантная химиотерапия лучше переносится, чем адьювантная: три полноценных курса химиотерапии способно перенести более >90% пациентов, в то время как адьювантная химиотерапия назначается только 45-60% пациентам. Полагаясь на современные знания, неоадьювантная химиотерапия должна быть представлена, по крайней мере, тремя циклами платиносодержащего режима. Как и при распространенном НМРЛ наиболее предпочтительным режимом химиотерапии является дуплет из цисплатина и препарата третьего поколения. Предоперационная химиотерапия должна рассматриваться у пациентов с IIIA – N2 стадией болезни.

Местнораспространенный НМРЛ (III стадия)

- Местнораспространенная форма или III стадия болезни встречается у 30% пациентов с НМРЛ. Лечение III стадии НМРЛ остается сложной и противоречивой задачей, что большей частью связано с разными степенями распространенности первичной опухоли, объединенными в III стадию по классификации TNM. Традиционно местнораспространенный рак разделяют на IIIA стадию с 24%-й 5-летней выживаемостью и IIIB стадию с неблагоприятным прогнозом и 9%-й 5-летней выживаемостью. Стадия IIIA объединяет гетерогенную группу пациентов с опухолью, ограниченной пораженным легким (T3N1), но и группу пациентов с метастазами в ипсилатеральных средостенных лимфатических узлах (T1 – 3N2).
- Среди первично диагностированного НМРЛ около 10-15% случаев составляет IIIA- N2 стадия. Эта стадия рака может быть представлена как операбельная опухоль с микрометастазами в лимфатических узлах, так и неоперабельная опухоль с громадными конгломератами лимфатических узлов. Принимая во внимание столь выраженную неоднородность данной группы, III стадия НМРЛ классифицируется на шесть подгрупп (таблица №1).

Таблица №1. Классификация III стадии.

IIIA-0	T3 N1 или T4 N0-1 без вовлечения N2
IIIA-1	Метастазы в дополнительных лимфатических узлах, обнаруженных при патологоанатомическом исследовании резецированного материала
IIIA-2	Метастазы в лимфатических узлах (одной группы), выявленные интраоперационно
IIIA-3	Метастазы в лимфатических узлах (одной или нескольких групп), выявленные при стадировании (медиастиноскопия, ПЭТ)
IIIA-4	Объемная поражение N2 разных групп
IIIB	Поражение N3 лимфатических узлов

- Плохая выживаемость пациентов этой группы, подвергшихся только хирургическому лечению, вынуждает добавлять химио- и/или лучевую терапию к схеме лечения. Как уже отмечалось в вышеупомянутом мета-анализ, адъювантная химиотерапия снижает риск смерти у пациентов рIIIA стадии (0-2 подгруппы) на 17% -20%, улучшая их 5-летнюю выживаемость до 13% — 15%.
- Было проведено двенадцать рандомизированных исследований, сравнивающих эффективность добавления неоадъювантной химиотерапии к хирургическому лечению с одной только операцией у пациентов с IIIAN2 стадией НМРЛ. Результаты некоторых этих исследований все еще не опубликованы как полные тексты статей. В Таблице 6 представлены имеющиеся данные этих работ. На основании которых можно сделать вывод, что назначение неоадъювантной химиотерапии увеличивает 5-летнюю выживаемость с 6% до 14%. В вышеупомянутом мета-анализе добавление неоадъювантной химиотерапии к схеме лечения у пациентов IIIA — N2 стадии с операбельным НМРЛ показало увеличение 5-летней выживаемости на 6-7%, улучшая ее показатель с 15-35% до 21-42%. Однако недостаточно данных по подгруппе пациентов IIIA — N2 стадии.
- В Европе и Северной Америке были проведены два рандомизированных исследования, направленные на оценку роли добавления хирургической резекции к индукционному лечению у пациентов с доказанной IIIA — N2 стадией НМРЛ (таблица №7). В исследование EORTC пациенты с доказанной IIIA стадией при нерезектабельном N2 НМРЛ получили индукционную химиотерапию тремя циклами платиносодержащей химиотерапии. В последующем 332 ответивших пациента были рандомизированы на выполнение хирургического или лучевого лечения, состоящего, по меньшей мере, из 60 Гр на первичную опухоль и 40-46 Гр на область средостения; послеоперационная лучевая терапия позже была проведена 62-м пациентам (40%) в группе хирургического лечения. Медиана выживаемости и 5-летия общая выживаемость составили 16,4 месяцев и 16% в группе, подвергшихся хирургическому лечению, и 17,5 месяцев и 14% в группе, получивших лучевую терапию. В первой группе только у 50% пациентов удалось выполнить радикальную резекцию. Авторы пришли к заключению, что в сравнении с лучевой терапией хирургическое лечение не улучшает общую и безрецидивную выживаемость у ответивших на индукционную химиотерапию пациентов с III A стадией нерезектабельного N2 НМРЛ.
- В III фазе рандомизированного Североамериканского Межгруппового Исследования 492 пациента с гистологически подтвержденной IIIA — N2 стадией НМРЛ были рандомизированы на проведение сочетанной химиолучевой терапии (два цикла цисплатин и этопозид плюс лучевая терапия в объеме 45 Гр) с последующей операцией (тримодальное лечение) или же на проведение химиолучевой терапии с суммарной дозой последней 61 Гр. С целью консоли-

дации в обеих группах дополнительно было проведено еще два курса химиотерапии цисплатин — этопозид. Добавление хирургического лечения не улучшило общую выживаемость, хотя безрецидивная выживаемость после операции была значительно выше, а частота местных рецидивов — ниже у пациентов, перенесших тримодальное лечение. Наиболее вероятной причиной наблюдаемого отсутствия улучшения результатов в группе пациентов, получивших тримодальное лечение, связано с чрезвычайно высокой частотой смертности после пневмонэктомии, в основном из-за развития острого респираторного дистресс-синдрома. Другой причиной может явиться необходимая редукция доз химиопрепаратов в адъювантном режиме у пациентов, перенесших операцию. Авторы провели сравнительный поисковый анализ между группами пациентов, подвергшихся операции и нет, который привел к гипотезе, что тримодальное лечение более эффективно при выполнении операции в объеме лобэктомии после индукционной химиотерапии, что может избежать столь высокого уровня послеоперационной летальности. Однако этот тип анализа склонен искажать результаты при неучитывании других возможных прогностических факторов, таких как пол, возраст, различные биомаркеры.

- При сравнении результатов исследований EORTC 08941 и InterGroup 0139 можно сделать следующие выводы.
- Оба исследования обнаруживают эквивалентные показатели общей выживаемости между хирургическим лечением и лучевой терапией. А также более высокие показатели послеоперационных осложнений и смертности. Поэтому предпочтение в выборе лечения должно быть уделено более безопасному подходу. Хотя это вовсе не означает, что операция должно уступать лучевой терапии. В отдельных подгруппах хирургическое лечение показывает высокую эффективность. В отсутствии качественных результатов сравнительных исследований выбор лечебного подхода должен определяться предпочтением лечебного учреждения.
- Низкий показатель рестадирования с занижением стадии после проведенного лечения подтверждает недостаточную точность радиологической оценки ответа на лечение и низкую активность индукционных режимов. Величина полной патологической ремиссии после неоадъювантной химиотерапии остается ниже, чем после сочетанной химиотерапии, что подтверждают результаты других исследований. Интересно, что рестадирование с занижением стадии после тримодального лечения в исследовании InterGroup было произведено у 48% пациентов, в то время, как только 15% из них имели полный патологический ответ после 45 Гр, что свидетельствует о недостаточной дозе лучевой терапии для стерилизации первичной опухоли.
- В обоих исследованиях местный контроль болезни лучше осуществлялся в группе пациентов, подвергшихся хирургическому лечению, нежели лучевой терапии. Так в исследовании EORTC уровень локорегионарного рецидива был выше в группе лучевой терапии.
- Сравнительный поисковый анализ между группами показал лучшие результаты выживаемости у пациентов, которым в ходе лечения производилось рестадирование с занижением стадии и/или которым выполнялась радикальная лобэктомия. Эта находка требует дальнейшего изучения в хорошо спланированном исследовании, в котором пациенты с рестадированием после проведенной химиолучевой терапии будут рандомизированы на группы с консолидирующей резекцией и без.

Неоперабельная местнораспространенная III стадия НМРЛ

- Ряд мета-анализов, проведенных в ходе исследований с пациентами IIIB стадии или IIIA — N2 стадии подгруппа 4, позволяют сделать следующие выводы:

- Добавление платино-содержащей химиотерапии к лучевой терапии значительно улучшает результаты лечения в сравнении с проведением одной лучевой терапии в традиционном режиме (разовая очаговая доза — 1.8-2.0 Гр в день, суммарная очаговая доза — 60-70 Гр за 6-7 недель).
- Сочетанная химиолучевая терапия приводит к более лучшим результатам, чем последовательное назначение химиотерапии и лучевой терапии, за счет умеренного повышения токсичности [I,A].
- Во всех мета-анализах эффект оценивался не зависимо от характеристик пациентов и опухоли, подстадий (IIA, IIIB) и периода времени, в котором проводились исследования.
- Суммарная доза облучения грудной клетки должны быть не меньше биологического эквивалента, равного 60 Гр, при разовой очаговой дозе 1.8-2.0 Гр. В идеале для этого требуется трехмерная (3D) конформная лучевая терапия.

Наблюдение после радикального лечения при начальных стадиях НМРЛ

- Вопрос о тактике ведения пациентов после радикального лечения при начальных стадиях НМРЛ остается открытым: как часто и какими методами обследовать, до сих пор не известно в связи с отсутствием доказательств того, что раннее начало лечения рецидива приводит к лучшим результатам. Существующие рекомендации предлагают проводить физикальный осмотр каждые 3 месяца (ASCO) или выполнять компьютерную томографию раз в год (American College of Radiology, NCCN и ACCP). Тем не менее, остается ряд нерешенных вопросов, в частности, лечение осложнений, рецидивов заболевания и метастатических опухолей.
- Согласно опубликованным данным наблюдение пациентов в удовлетворительном состоянии после радикального лечения НМРЛ следует проводить каждые 6 месяцев в течение первых двух лет, а затем ежегодно с оценкой физикального состояния и выполнением компьютерной томографии.
- Несмотря на более высокую чувствительность, специфичность и точность ПЭТ / КТ в ранней диагностике рецидива, эта методика пока не рекомендуется, главным образом, в связи с отсутствием доказательств того, что раннее выявление рецидива приводит к улучшению выживаемости. К тому же такая программа наблюдения намного дороже.
- Курящих пациентов после проведения радикального лечения следует отговорить о продолжении курения [I,A].

ЛИТЕРАТУРА

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2002; 2005(55): 74—108.
2. Lag Ries, Eisner Kosary CL et al. *SEER cancer statistics review, 1973—1977, tables and graphs*. NIH Pub. No 00-2789. Bethesda MD: National Institutes of Health 2000.
3. Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB et al. Lung cancer screening: the Mayo program. *J Occup Med* 1986; 28: 746—750.
4. Kubik A, Parkin DM, Khlat M et al. Lack of benefit from semi-annual screening for cancer of the lung: follow-up report of a randomized controlled trial on a population of high-risk males in Czechoslovakia. *Int J Cancer* 1990; 15(45): 26—33.
5. Jett JR, Midthun DE. Screening for lung cancer: current status and future directions: Thomas A. Neff lecture. *Chest* 2004; 125 (5 Suppl): 158S—162S.
6. Mulshine J. Commentary: lung cancer screening. Progress or peril. *Oncologist* 2008; 13: 435—438.
7. International Early Lung Cancer Action Program Investigators. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med* 2006; 335(17): 1763—1771.
8. Bach PD, Jett JR, Pastorino U et al. Computed tomography screening and lung cancer outcomes. *JAMA* 2007; 297: 953—961.
9. Goldstraw P. *Staging Manual in Thoracic Oncology*. An IASLC Publication. Orange Park, FL USA: Editorial Rx Press 2009.

10. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using update data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* 1995; 311: 899–909.
11. Okada M, Nishio W, Sakamoto T et al. Evolution of surgical outcomes for non small cell lung cancer: time trends in 1,465 consecutive patients undergoing complete resection. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 1926–1930.
12. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 615–622.
13. Rami-Porta R, Tsuboi M. Sublobar resection for lung cancer. *Eur Respir J* 2009; 33: 426–435.
14. Yan TD, Black D, Bannon PG et al. Systematic review and meta-analysis of randomized trials on safety and efficacy of video-assisted thoracic surgery lobectomy for early-stage non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2553–2562.
15. Villamizar NR, Darraibe MD, Burfeind WR et al. Thorascopic lobectomy is associated with lower morbidity compared with thoracotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138: 419–425.
16. Flores RM, Park BJ, Dycoco J et al. Lobectomy by video-assited thoracic surgery (VATS) versus thoracotomy for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138: 11–18.
17. Peterson RP, Pham D, Burfeind WR et al. Thorascopic lobectomy facilitates the delivery of chemotherapy after resection for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 1245–1249.
18. Quiao X, Tullgren O, Lux I et al. The role of radiotherapy in treatment of stage I non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003; 41: 1–11.
19. Onishi H, Araki T, Shirato H et al. Stereotactic hypofractionated high dose irradiation for stage I NSCLC: clinical outcomes in 245 pts in a Japanese ultinstitutional study. *Cancer* 2004; 101: 1623–1631.
20. Keller SM, Adak S, Wagner H et al. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small-cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1217–1222.
21. Scagliotti GV, Fossati R, Torri V et al. Adjuvant Lung Project Italy/European Organisation for Research Treatment of Cancer-Lung Cancer Cooperative Group Investigators. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1453–1461.
22. Waller D, Peake MD, Stephens RJ et al. Chemotherapy for patients with nonsmall cell lung cancer: the surgical setting of the Big Lung Trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26: 173–182.
23. Arriagada R, Bergman B, Dunant A et al. International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 351–360.
24. Le Chevalier T, Dunant A, Arriagada R et al. for the International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Long-term results of the International Adjuvant Lung Cancer Trial (IALT) evaluating adjuvant cisplatin-based chemotherapy in resected non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26 (15 Suppl): 398 (Abstr 7507).
25. Winton T, Livingston R, Johnson D et al. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group; National Cancer Institute of the United States Intergroup JBR.10 Trial Investigators. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2589–2597.
26. Douillard JY, Rosell R, De Lena M et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 719–727.
27. Strauss GM, Herndon JE 2nd, Maddaus MA et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5043–5051.
28. Felip E, Massutti B, Alonso G et al. Surgery alone, or surgery followed by adjuvant (adj) paclitaxel/carboplatin (PC) chemotherapy (CT) or preoperative (preop) PC followed by surgery, in early stage non-small cell lung cancer: results of the multicenter, randomized, phase III NATCH trial. *J Clin Oncol* 2009; 27 (15 Suppl): 382 (Abstr 7500).
29. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV. LACE Collaborative Group. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 200 26: 3552–3559.
30. Stewart LA et al. on behalf of the NSCLC Collaborative Group –Surgery and Adjuvant Chemotherapy compared to surgery alone in non-small cell lung cancer: meta-analyses using individual patient data (IPD) from randomized clinical trial (RCT). *J Clin Oncol* 2007; 25 (18 Suppl): 397 (Abstr 7552).
31. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H et al. Role of adjuvant chemotherapy in patients with resected non-small cell lung cancer: Reappraisal with a meta-analysis of randomised controlled trials. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3860–3867.
32. Sedrakyan A, van Der Meulen J, OByrne K et al. Postoperative chemotherapy for non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128: 414–419.

33. Bria E, Gralla RJ, Raftopoulos H et al. Does adjuvant chemotherapy improve survival in non-small cell lung cancer (NSCLC)? A pooled analysis of 6494 patients in 12 studies, examining survival and magnitude of benefit. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7140.
34. D'Addario G, Felip E. on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Nonsmall- cell lung cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008; 19 (Suppl. 2): ii39–ii40.
35. Roth JA, Fossella F, Komaki R et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIa non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 673–680.
36. Roth JA, Atkinson EN, Fossella T et al. Long-term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 1998; 21: 1–6.
37. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with nonsmall- cell lung cancer. *N Engl J Med* 1994; 330: 153–158.
38. Rosell R, Gumez-Codina J, Camps C et al. Preresectional chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer: a 7-year assesment of a randomized controlled trial. *Lung Cancer* 1999; 26: 7–14.
39. Felip E, Rosell R, Alberola V et al. Preoperative high-dose cisplatin versus moderate-dose cisplatin combined with ifosfamide and mitomycin in stage IIIA (N2) non small-cell lung cancer: results of a randomized multicenter trial. *Clin Lung Cancer* 2000; 1: 287–293.
40. Pass HI, Pogrebniak HW, Steinberg SM et al. Randomized trial of neoadjuvant therapy for lung cancer: interim analysis. *Ann Thorac Surg* 1992; 53: 992–8.
41. Nagai K, Tsuchiya R, Mori T et al. A randomised trial comparing induction chemotherapy followed by surgery with surgery alone for patients with stage IIIa N2 non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 254–260.
42. Dautzenberg B, Benichou J, Allard P et al. Failure of the perioperative PCV neoadjuvant polychemotherapy in resectable bronchogenic nonsmall cell carcinoma. Results from a randomized phase II trial. *Cancer* 1990; 65: 2435–2441.
43. Waller D, Peake MD, Stephens RJ et al. Chemotherapy for patients with nonsmall cell lung cancer: The surgical setting of the Big Lung Trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26: 173–182.
44. Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D et al. Pre-operative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II and IIIA non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 247–253.
45. Depierre A, Westeel V, Milleron B et al. 5 year results of the French Randomized study comparing pre-operative chemotherapy followed by surgery and primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II and IIIA non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003; 41 (Suppl 2): S62.
46. Pisters KMW, Vallieres E, Crowley JJ et al. Surgery with or without preoperative paclitaxel and carboplatin in early-stage non-small-cell lung cancer: Southwest Oncology Group Trial S9900, an intergroup, randomized, phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1843–1849.
47. Gilligan D, Nicolson M, Smith I et al. on behalf of the trial collaborators. Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/NVALT 2/EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of systematic review. *Lancet* 2007; 369: 1929–1937.
48. Sorensen JB, Riska H, Ravn J et al. Scandinavian phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in NSCLC stages IB-IIIa/T3. *J Clin Oncol* 2006; 24 (Suppl): 7146.
49. Scagliotti GV, Pastorino U, Vansteenkiste J et al. A phase III randomized study of surgery alone plus preoperative gemcitabine-cisplatin in early stage NSCLC: follow up data of Ch.E.S.T. *J Clin Oncol* 2008; 26 (15 Suppl): 399s (Abstr 7508).
50. Burdett S, Stewart L, Rydzewska J et al. A systematic review and meta-analysis of the literature: chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2006; 1: 611–621.
51. Berghmans T, Paesmans M, Meert AP et al. Survival improvement in resectable non-small cell lung cancer with (neo)adjuvant chemotherapy: results of a metaanalysis of the literature. *Lung Cancer* 2005; 49: 13–23.
52. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K et al. International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee; Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 706–714.
53. Lally BE, Zelterman D, Colasanto JM et al. Postoperative radiotherapy for stage II or III nonsmall-cell lung cancer using the Surveillance, Epidemiology, and End Results Database. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2998–3006.
54. Radiation therapy in treating patients with non-small cell lung cancer that has been completely removed by surgery. (ClinicalTrials.gov no NCT 00410683.). Bethesda MD: National library of Medicine, 2008at <http://www.clinicaltrials.gov/NCT00410683> (accessed 2 January 2008).

55. Van Meerbeeck Jan P, Kramer G, Van Schil P et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage III A-N2 non small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 442–450.
56. Albain KS, Swann RS, Rusch VW et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 379–386.
57. Rolland E, Le Chevalier T, Aupé rin A. Sequential radio-chemotherapy (RT-CT) versus radiotherapy alone (RT) and concomitant RT-CT versus RT alone in locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Two meta-analyses using individual patient data (IPD) from randomised clinical trials (RCTs). *J Thorac Oncol* 2007; 2: S309–S310.
58. Aupé rin A, Le Pé choux C, Pignon JP. Concomitant radio-chemotherapy based on platin compounds in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A meta-analysis of individual data from 1,764 patients. *Ann Oncol* 2006; 17: 473–483.
59. Aupé rin A, Le Pé choux C, Rolland E et al. on behalf of the NSCLC Collaborative Group. Concomitant versus sequential radiotherapy and chemotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis using individual patient data from randomized clinical trials. *In press*.
60. Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H, Stevens CW. treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2nd edition. 132. 2007; 243–265.
61. Lim E, Harris G, Patel A, Adachi I, Edmonds L, Song F. Preoperative versus postoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: systematic review and indirect comparison meta-analysis of randomised trials. *J Thorac Oncol* 2008; 3: S56 (Abstr 150O).
62. Le Pé choux C, Tribodet H, Pignon JP. Surgery (S) and radiotherapy (RT) plus adjuvant chemotherapy (CT) versus surgery and radiotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis using individual patient data (IPD) from randomised clinical trials (RCTs). *J Clin Oncol* 2007; 25: 392s (Abstr 7521).
63. PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 (issue 2) CD002142.
64. Rubins J, Unger M, Colice GL. Follow-up and surveillance of the lung cancer patient following curative intent therapy. *Chest* 2007; 132: 355S–367S.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: март 2010 г.
Перевод с английского: Е. А. Бурова

Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при метастатическом немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ)

G. D'Addario¹, M. Fruh², M. Reck³, P. Baumann⁴, W. Klepetko⁵ & E. Felip⁶

¹Onkologie Schaffhausen, Schaffhausen;

²Department of Oncology, Kantonsspital St Gallen, St Gallen, Switzerland;

³Department of Thoracic Oncology, Grosshansdorf Hospital, Grosshansdorf, Germany;

⁴Karolinska University Hospital and Karolinska Institute, Stockholm, Sweden;

⁵Department of Cardiothoracic Surgery, Medical University of Vienna, Vienna, Austria;

⁶Medical Oncology Service, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain

Заболеваемость

- Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) встречается у 80-85% больных раком легкого. Развитие рака легкого связано с курением у приблизительно у 90% заболевших мужчин и у 80% заболевших женщин. На момент диагностики у большинства пациентов определяется распространенная форма болезни.
- Заболеваемость в разных странах Европы значительно разнится. Показатели варьируют: 22 — 63 случаев на 100 тыс. населения в год среди мужчин и 5 — 33 на 100 тыс. населения в год среди женщин. В большинстве Европейских стран отмечается увеличение показателей заболеваемости и смертности среди женщин и уменьшение их среди мужчин. Такая тенденция начала отмечаться сперва в Северной Европе, затем в Южной и Восточной частях. В Европе 5-летняя выживаемость больных раком легкого все еще остается низкой и составляет 11%. В центральной Европе этот показатель несколько выше по сравнению с другими регионами.
- Основными гистологическими типами НМРЛ являются: плоскоклеточный, аденокарцинома и крупноклеточный рак. Различия в проявлении той или иной гистологической формы рака легкого в разных регионах связана с частотой встречаемости такой вредной привычки, как курение. Увеличение встречаемости аденокарциномы связано с применением легких сигарет, содержащих небольшое количество смол, но большое количество нитрозаминов. При курении таких сигарет производится более глубокий вдох, достигающий до периферических отделов легкого. С другой стороны, наблюдается снижение частоты возникновения плоскоклеточного рака легкого.

Диагностика

- Морфологический диагноз должен соответствовать классификации ВОЗ. Материал для морфологического исследования может быть получен из первичной опухоли, лимфатических узлов, отдаленных метастазов или плеврального выпота. Наименее инвазивная процедура является предпочтительной. Тем не менее, следует учитывать, что количество и качество полученного морфологического материала должны быть достаточными для определения гистологического подтипа и определения мутации рецептора эпидермального фактора роста (EGFR).
- Активация мутации EGFR (19, 21 экзоны) является предиктором для ответа на лечение ингибиторами тирозинкиназы — гефитинибом и эрлотинибом. Встречаемость мутации EGFR среди белокожей популяции составляет 10%. Более высокий уровень наблюдается среди никогда не куривших пациентов, пациентов из Восточной Азии, пациентов с аденокарциномой и у женщин. Описаны и другие прогностические и предсказывающие молекулярные маркеры, однако проспективно они не оценивались.

Стадирование и оценка риска

- История настоящего заболевания, включая вредные привычки, такие как курение, анамнез с сопутствующими заболеваниями, потеря веса, общее состояние и физикальный осмотр.
- Общий и биохимический анализы крови, включая почечные функциональные тесты.
- КТ исследование грудной клетки и верхнего отдела брюшной полости (с внутривенным контрастированием для исследования печени и надпочечников).
- МРТ головного мозга при наличии неврологической симптоматики (МРТ предпочтительнее КТ в связи с более высокой чувствительностью).
- Сканирование костей скелета при наличии костных болей, повышенном уровне сывороточного кальция или щелочной фосфатазы.
- При наличии единственного метастаза по данным визуальных методов исследования, необходимо его верифицировать при помощи биопсии (исключением является метастаз в головном мозге).
- Плевральные и перикардальные выпоты следует цитологически верифицировать.
- При наличии солитарного метастаза в головной мозг, легкое или надпочечник: после выполнения медиастинального стадирования следует выполнить исследование головного мозга визуальными методами и ПЭТ.
- Система стадирования рака легкого была недавно исправлена Международной Ассоциацией по Изучению Рака Легкого (IASLC) и принята UICC. Стадирование пациентов с НМРЛ осуществляется в соответствии с классификацией UICC (7-е издание) с распределением больных в группы риска (см. таблицу 1 и 2).

Таблица №1. TNM классификация

Tx	Раковые клетки обнаруживаются только при цитологии
T1 T1a T1b	≤ 3 см ≤ 2 см > 2-3 см
T2 T2a T2b	Вовлечение главного бронха ≥ 2 см от карины, инвазия висцеральной плевры, неполный ателектаз. > 3-5 см > 5-7 см
T3	> 7 см. Инвазия грудной стенки, диафрагмы, париетального перикарда, медиастинальной плевры, главного бронха < 2см от карины, ателектаз всего легкого. Сателлитная опухоль/опухоли в той же доле, где расположено первичное новообразование.
T4	Прорастание средостения, сердце, крупные сосуды, карину, трахею, пищевод, тела позвонков. Сателлитная опухоль/опухоли в других ипсилатеральных долях.
N1	Со стороны поражения перибронхиальные и прикорневые лимфатические узлы
N2	Субкаринные, медиастинальные со стороны поражения лимфатические узлы
N3	Контралатеральные медиастинальные или прикорневые, прескаленные или надключичные лимфатические узлы
M1 M1a M1b	Отдаленные метастазы. Отдельные сателлитные опухоли в контралатеральной доле; узлы по плевре, канцероматоз плевры, перикардальный выпот. Отдаленные метастазы.

Лечение больных IV стадией

- Решение о тактике лечения конкретного пациента принимается в соответствии с гистологическим типом, возрастом, общим состоянием больного, сопутствующими заболеваниями и личными предпочтениями больного. Тактика лечения должна быть обсуждена в консилиуме с участием клинического онколога, радиолога, пульмонолога, торакального хирурга и патологоанатома. Системную терапию должен проводить опытный клинический онколог. При выборе терапевтических препаратов необходимо учитывать индивидуальные особенности пациента, поставленную цель и потенциальные побочные эффекты.
- При любой стадии НМРЛ следует отговорить больного от продолжения курения, так как прекращение курения может увеличить эффективность лечения и снизить риск развития осложнений.

Первая линия терапии

- Платиносодержащие режимы в комбинации с винорельбином, гемцитабином, таксанами, иринотеканом или пеметрекседом при неплоскоклеточном варианте увеличивают продолжительность жизни, улучшают качество жизни и контролируют симптомы у пациентов с удовлетворительным соматическим статусом [I, A].
- Комбинация пеметрекседа с гемцитабином у пациентов с неплоскоклеточным вариантом в рандомизированном исследовании продемонстрировала увеличение выживаемости [II, B].
- В соответствии с результатами проведенных мета-анализов при противопоказаниях к назначению платиносодержащей терапии назначаются безплатиновые комбинации с агентами третьего поколения. При этом большинство исследований показало более низкий уровень ответа, но схожие показатели выживаемости [I, A].
- Результаты некоторых мета-анализов показали более высокий уровень ответа для цисплатинсодержащих режимов в сравнении с карбоплатинсодержащими комбинациями. В одном из мета-анализов была продемонстрирована значительно более высокая общая выживаемость в группе пациентов с неплоскоклеточным раком, получавших цисплатин в комбинации с препаратами третьего поколения [I, A].
- Согласно двум рандомизированным исследованиям бевацизумаб может быть добавлен к комбинации паклитаксел — карбоплатин или гемцитабин — цисплатин у пациентов с неплоскоклеточным раком при соматическом статусе 0-1. Комбинация паклитаксел — карбоплатин показала увеличение продолжительности жизни. Назначать бевацизумаб следует крайне осторожно в связи с его специфической токсичностью [II, C].
- В рандомизированном исследовании добавление цетуксимаба к цисплатину и винорельбину способствовало увеличению общей выживаемости у больных с опухолевой экспрессией EGFR и соматическим статусом 2, независимо от гистологического варианта [II, B].
- Применение тирозинкиназных ингибиторов (эрлотиниб или гефитиниб) в первой линии является вариантом выбора у пациентов с определенной активной мутацией EGFR в 19 и/или 21 экзонах [III, B].
- В настоящее время другие молекулярные маркеры не следует учитывать при выборе лечения.
- Для пожилых пациентов с соматическим статусом 2 рекомендовано использование монотерапии каким-либо из препаратов [II, A]. Для пожилых пациентов в удовлетворительном состоянии или непожилым пациентам с соматическим статусом 2 может быть назначена комбинированная химиотерапия. Согласно подгрупповому анализу большого количества рандомизированных исследований пожилые пациенты в удовлетворительном состоянии имеют схожие

результаты лечения платиновыми дуплетами что и молодые пациенты за счет возросшей токсичности [II, B].

- Лечение рекомендовано начинать, пока больные находятся в хорошем общем состоянии. Не более 6 циклов химиотерапии рекомендовано у пациентов с достигнутой на фоне лечения регрессией [II, B].
- Роль поддерживающего лечения (доцетаксел, пеметрексед, эрлотиниб) окончательно не доказана. Принятие решения о нем должно основываться на индивидуальных особенностях пациента. В исследованиях III фазы для пеметрекседа и эрлотиниба в первой линии наблюдалось увеличение выживаемости среди пациентов с достигнутой регрессией и стабилизацией. Преимущество постоянной поддерживающей терапии по сравнению с отложенной до рецидива не доказано.
- Пациентам с тяжелым соматическим статусом 3-4 рекомендовано проведение паллиативной терапии [II, B]. Возможно назначение тирозинкиназных ингибиторов (эрлотиниб или гефитиниб) пациентам с соматическим статусом 3 при наличии EGFR мутации [V, D].

Вторая линия терапии

- Терапии второй линии уменьшает проявление симптомов болезни и увеличивает продолжительность жизни у пациентов с соматическим статусом 0-2 (доцетаксел, пеметрексед для неплоскоклеточного рака, гефитиниб). При непереносимости химиотерапии возможно назначение эрлотиниба.
- В недавно проведенном мета-анализе комбинированные режимы второй линии показали более высокий уровень ответа и увеличение безрецидивной выживаемости, но без увеличения общей выживаемости в сравнении с монотерапией каким-либо препаратом [I, A].

Оценка эффективности

- После 2-3 циклов химиотерапии в обязательном порядке проводится оценка эффекта путем повторного выполнения первоначальных радиографических исследований.

Таблица №2. Стадирование НМРЛ по системе TNM.

Окультная карцинома	Tx	N0	M0
Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия IA	T1a,b	N0	M0
Стадия IB	T2a	N0	M0
Стадия IIA	T2b	N0	M0
	T1a,b	N1	M0
	T2a	N1	M0
Стадия IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Стадия IIIA	T1a,b,T2a,b	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
Стадия IIIB	любая T	N3	M0
	T4	N2	M0
Стадия IV	любая T	любая N	M1

Роль хирургии и эндоскопии

Хирургическое и эндоскопическое вмешательство может назначаться с паллиативной целью в следующих ситуациях:

- Тальковый плевродез при повторяющемся плеврите является стандартным пособием. Другие склерозирующие агенты, такие как блеоцин или тетрациклин, менее эффективны [II, B].
- Неконтролируемая внутрилегочная инфекция, которая препятствует назначению системной противоопухолевой терапии.
- Серьезные осложнения, связанные как с самой опухолью, так и с метастазами (например, компрессия спинного мозга, патологический костный перелом).
- Выраженный стеноз дыхательных путей с диспноэ или вызванная обструкцией инфекция, требующие эндоскопическое бужирование лазером, криотерапию или стентирование.
- Резекция единственного метастаза у отобранных пациентов.

Роль радиотерапии

Радиотерапия может быстро обеспечить контроль за симптомами болезни. Показаниями являются:

- Боль, обусловленная наличием обширной опухоли в грудной клетке, костными метастазами или компрессией нервных стволов.
- Кровохарканье.
- Кашель и одышка, связанные с локальной обструкцией дыхательных путей.
- Синдром сдавления верхней полой вены.
- Компрессия спинного мозга.
- Патологические костные переломы (или риск костного перелома).

Лечение солитарных метастазов

Солитарный метастаз в головной мозг

- Иссечение или стереотаксическая радиохирургия (СРХ) являются первостепенными вариантами выбора.
- Добавление к иссечению или СРХ облучение всего головного мозга улучшает местный контроль болезни, но не общую выживаемость. Поэтому назначение лучевой терапии принимается индивидуально.
- При резектабельной первичной опухоли (T1-3 N0-1): хирургия с/без химиотерапии является стандартной опцией у хорошо отобранных пациентов. В качестве альтернативы для пациентов с локализованной патологией в грудной клетке можно предложить лучевую терапию или химиотерапию. В других случаях рекомендуется проведение химиотерапии [III, C].

Солитарный метастаз в надпочечник

- Рекомендуется проведение химиотерапии.
- При резектабельной первичной опухоли у хорошо отобранных пациентов возможно рассмотрение вопроса об адреналэктомии.

Солитарный метастаз в легкое

- Солитарное поражение в контралатеральном легком следует рассматривать как проявление второй опухоли и прилагать соответствующее лечение, если обе опухоли потенциально операбельны.

Наблюдение

- Сохраняются противоречия в отношении оптимального подхода, в том числе роли радиографического исследования, при наблюдении за больными НМРЛ

после завершения терапии. В связи с агрессивной природой рака легкого рекомендуется тщательное динамическое наблюдение. Методы исследования, например радиографического, должны выбираться индивидуально в зависимости от проведенного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Karim-Kos HE, de Vries E, Soerjomataram I et al. Recent trends of cancer in Europe: a combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s. *Eur J Cancer* 2008; 44: 1345–1389.
2. Borra s JM, Fernandez E, Gonzalez JR et al. Lung cancer mortality in European regions. *Ann Oncol* 1955–1997; 2003(14): 159–161.
3. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H et al. the EURO CARE-4 Working Group. Recent cancer survival in Europe: a 2000–02 period analysis of EURO CARE-4 data. *Lancet Oncol* 2007; 8: 784–796.
4. Bray FI, Weiderpass E. Lung cancer mortality trends in 36 European countries: secular trends and birth cohort patterns by sex and region 1970–2007. *Int J Cancer* 2009; 126: 1454–1466.
5. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK et al. WHO Classification: Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: IARC Press 2004.
6. Sequist LV, Martins RG, Spigel D et al. First-line gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring somatic EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2442–2449.
7. Inoue A, Suzuki T, Fukuhara T et al. Prospective phase II study of gefitinib for chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer with epidermal growth factor receptor gene mutations. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3340–3346.
8. Rosell R, Moran T, Queralt C et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 958–967.
9. Kobayashi K, Inoue A, Maemondo M et al. First-line gefitinib versus first-line chemotherapy by carboplatin (CBDCA) plus paclitaxel (TXL) in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts) with EGFR mutations: a phase III study (002) by North East Japan Gefitinib Study Group. *J Clin Oncol* 2009; 27 (15 Suppl): Abstr 8016.
10. Tsurutani J, Mitsudomi T, Mori S et al. A phase III, first-line trial of gefitinib versus cisplatin plus docetaxel for patients with advanced or recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring activating mutation of the epidermal growth factor receptor (EGFR) gene. *ESMO/ECCO 2009 Abstr O-9002*.
11. Mok TS, Wu Y, Thongprasert S et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947–957.
12. IASLC Staging Manual in Thoracic Oncology Staging 2009.
13. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3543–3551.
14. Ciuleanu T, Brodowicz Z, Zielinski C et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009; 374: 1432–1440.
15. D'Addario G, Pintilie M, Leighl NB et al. Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2926–2936.
16. Rajeswaran A, Trojan A, Burnand B et al. Efficacy and side effects of cisplatin and carboplatin-based doublet chemotherapeutic regimens versus nonplatinum-based doublet chemotherapeutic regimens as first-line treatment of metastatic non-small cell lung carcinoma: a systematic review of randomized controlled trials. *Lung Cancer* 2008; 59: 1–11.
17. Hotta K, Fujiwara Y, Matsuo K et al. Recent improvement in the survival of patients with advanced non-small cell lung cancer enrolled in phase III trials of first-line, systemic chemotherapy. *Cancer* 2007; 109: 939–948.
18. Jiang J, Liang X, Zhou X, Huang R, Chu Z. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing carboplatin-based to cisplatin-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2007; 57: 348–358.
19. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M et al. For the CISCA (CISplatin versus CARboplatin) Meta-analysis Group. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 847–857.
20. Sandler A, Gray R, Perry MC et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2542–2550.
21. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1227–1234.

22. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A et al. FLEX Study Team. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an openlabel randomised phase III trial. *Lancet* 2009; 373: 1525–1531.
23. Gridelli C, Perrone F, Gallo C et al. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: The Multicenter Italian Lung cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 362–372.
24. Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study (ELVIS) Group. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 66–72.
25. Langer CJ, Manola J, Bernado P et al. Cisplatin-based therapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: Implications of Eastern Cooperative Oncology Group 5592, a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 173–181.
26. Fidias PM, Dakhir SR, Lyss AP et al. Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 591–598.
27. Cappuzzo F, Coudert BP, Wierzbicki et al. Efficacy and safety of erlotinib as firstline maintenance in NSCLC following non-progression with chemotherapy: results from the phase III SATURN study; World Conference on Lung Cancer 2009 Abstr A2.1.
28. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2095–2103.
29. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1589–1597.
30. Kim ES, Hirsh V, Mok T et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated nonsmall-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet* 2008; 22(372): 1809–1818.
31. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T et al. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 123–132.
32. Di Maio M, Chiodini P, Georgoulas V et al. Meta-analysis of single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1836–1843.
33. Tan C, Serdaky A, Browne J et al. The evidence on the effectiveness of management for malignant pleural effusion: a systematic review. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29: 829–838.
34. Burt M, Wronski M, Arbit E et al. Resection of brain metastases from non-smallcell lung carcinoma. Results of therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103: 399–410.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: февраль 2002 г.

Обновленная версия: декабрь 2009 г.

Перевод с английского: Е. А. Бурова

Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при мелкоклеточном раке легкого (МРЛ)

M. Sørensen¹, M. Pijls-Johannesma², E. Felip³

¹Department of Oncology, The Finsen Centre, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark;

²Department of Radiation Oncology, MAASTRO Clinic, GROW Research Institute, Maastricht University Medical Center, Maastricht, The Netherlands;

³Medical Oncology Service, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain

Заболееаемость

- Наиболее распространенной причиной смерти от онкологических заболеваний в Европе в 2006 году являлся рак легких (по оценкам, 334 800 случаев летального исхода). После рака предстательной железы рак легких является наиболее частым заболеванием, встречающимся среди мужчин.
- Стандартизированные показатели заболеваемости и смертности в 2006 году составили 75,3 и 64,8 на 100 тыс. человек в год соответственно у мужчин и 18,3 и 15,1 на 100 тыс. человек в год у женщин. На мелкоклеточный рак легких (МРЛ) приходится 15% — 18% всех случаев заболеваемости раком легких. В последние годы заболеваемость МРЛ снизилась.
- МРЛ строго ассоциирован с курением табака.

Диагноз

- Морфологический диагноз определяется на основании данных, полученных в результате биопсии при помощи бронхоскопии, медиастиноскопии, торакоскопии или трансторакальной аспирационной пункционной биопсии и должен соответствовать классификации ВОЗ.

Стадирование и оценка распространенности процесса

- В дополнение к сбору анамнеза и физикальному осмотру больного процедура стадирования должна в себя включать: рентгенологическое исследование органов грудной клетки, общий и биохимический анализы крови, показатели функции печени и почек, определение уровня ЛДГ и натрия в сыворотке крови, компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки и брюшной полости.
- У пациентов с симптомами, предполагающими наличие метастазов, дополнительными диагностическими тестами являются: сканирование костей скелета, МРТ или КТ исследование головного мозга, пункция костного мозга. Если данные одного из вышеперечисленных дополнительных диагностических тестов оказываются положительными, проведение последующих дополнительных тестов считается нецелесообразным. При наличии плеврального или перикардального выпота необходимо выполнение, как минимум, двух аспираций для подтверждения отсутствия опухолевых клеток при цитологическом исследовании [V,D]. Выполнение КТ/МРТ исследования головного мозга целесообразно у пациентов с отсутствием отдаленных метастазов, которым возможно проведение химиолучевой терапии. Значение комбинированного ПЭТ-КТ-исследования до конца не определено.
- Распределение больных по стадиям, как правило, осуществляется в соответствии с 2-х стадийной классификацией, разработанной Veterans Administration Lung Cancer Study Group, которая предусматривает локализованный и распространенный характер опухолевого процесса. Ограниченная стадия болезни подразумевает наличие опухолевой ткани, которая может быть расположена в

области одного поля предполагаемого облучения, распространенная стадия болезни включает в себя опухоль, выходящую за пределы одного поля облучения.

- В 1989 году Международная Ассоциация по изучению рака легкого (МАИРЛ) пересмотрела классификацию, разработанную Veterans Administration Lung Cancer Study Group, которая определяет локализованный характер болезни, как опухоль, ограниченную одним гемитораксом с метастазами в регионарных лимфоузлах, включающих ипсилатеральные и контралатеральные прикорневые лимфоузлы, надключичные и медиастинальные лимфоузлы, также как ипсилатеральный плевральный выпот. В большинстве клинических исследований пациенты с ограниченной стадией болезни, наличием контралатеральной прикорневой лимфаденопатии или поражением надключичных лимфоузлов, так же как злокачественный плевральный и перикардальный выпот, исключаются из исследования. В настоящее время в виду актуальности и сложности данной патологии остается спорным вопрос в отношении планирования лечения.
- МАИРЛ предлагает применять седьмое издание классификации TNM в стадировании МРЛ. Это предложение основано на анализе, показывающем, что выживаемость с ограниченной стадией болезни с N2 и N3 существенно отличается от N0 и N1 стадии болезни. Пациенты с плевральным выпотом имеют промежуточный прогноз между ограниченной и распространенной стадиями болезни с гематогенным распространением. Кроме того, обследование методами конформного излучения и ЯМРТ требуют более точного стадирования по критерию N.

Лечение больных с локализованным опухолевым процессом

- При ограниченном характере опухолевого процесса используются комбинации этопозид/платиновые производные [I,C], более предпочтительна комбинация этопозид/цисплатин в сочетании с лучевой терапией [I,A].
- Пациенты с ограниченной стадией болезни являются потенциально курабельными, о чем свидетельствует показатель 5-летней выживаемости 20 — 25% по данным крупных мета-анализов и рандомизированных клинических исследований с ранним использованием химиолучевой терапии на основе платины.
- Основания в пользу использования химиотерапии рассматриваются в разделе, касающемся распространенной стадии болезни.
- Лучевая терапия увеличивает локальный контроль болезни и выживаемость больных с ограниченной стадией болезни. Мета-анализ 13 рандомизированных клинических исследований, в том числе индивидуальные данные 2140 пациентов показал, что лучевая терапия увеличивает 3-летнюю выживаемость с 8,9% до 14,3%.

Сроки лучевой терапии

- Сроки лучевой терапии были сведены к данным, по крайней мере, восьми отдельных клинических исследований и ряду мета-анализов. Анализ отличается определением ранней и поздней лучевой терапии. Тридцать дней или 9 недель после начала химиотерапии были наиболее распространенным вариантом для дифференцировки между ранней и поздней лучевой терапией.
- Fried с соавторами сообщили о значительном увеличении выживаемости в течение 2-х лет, которая исчезает к 3-му году. В мета-анализе Cochrane, когда были проанализированы данные всех исследований, было показано, что 2-х и 5-ти летняя выживаемость существенно не различались. Однако, при исключении одного исследования с использованием неплатиновой химиотерапии, соотношение показателей в 5-летней выживаемости значительно снижается: 20,2% — для ранней, по сравнению с 13,8% для поздней лучевой терапии.

- Один мета-анализ показал, что раннее начало лучевой терапии увеличивает выживаемость только в том случае, когда достигается достаточная кумулятивная доза химиопрепаратов. Наконец, в другом мета-анализе, завершение лучевой терапии в срок <30 дней после начала химиотерапии, ассоциировалось со значительным повышением 5-летней выживаемости (RR: 0.62, 95% CI 0.49 – 0.80, P = 0.0003).
- В заключение следует отметить, часть данных свидетельствует о том, что раннее начало лучевой терапии с сопутствующей химиотерапией на основе платины превосходит эффективность позднего начала лучевой терапии [II, B].

Фракционированная лучевая терапия

- В исследовании Северо-американской интергруппы изучалось общее время лечения лучевой терапией, в том числе и фракционированными дозами; сравнивалась лучевая терапия дважды в день и один раз в день. Это исследование показало наибольшую 5-летнюю выживаемость, о которой когда-либо сообщалось в больших рандомизированных исследованиях, т.е. 26% больных, у которых облучение проходило фракционированной дозой дважды в день, СОД 45 Гр, закончили лечение через 3 недели по сравнению с 16% больных, получавших однократную фракцию в день, СОД 45 Гр, в течение 5 недель. Однако, лучевая терапия с фракционированной дозой дважды в день не стала применяться в качестве стандартного лечения, по-видимому, из-за его неудобства.
- Номинальная доза 45 Гр при облучении 1 раз в день соответствует низкой биологической эффективной дозе и облучение 2 раза в день было не столь токсичным, как сообщалось: тяжелая степень эзофагита наблюдалась в 27% по сравнению с 11% при однократном облучении. Действительно, максимально допустимая доза при облучении дважды в день и однократное облучение с сопутствующей химиотерапией была определена как 45 Гр за 30 фракций в течение 3 недель и 70 Гр за 35 фракций в течение 7 недель, соответственно.
- Исследование, представленное Северной Центральной Группой по изучению рака, не показало никакого преимущества лучевой терапии с фракционированной дозой дважды в день СОД 48 Гр за 32 фракции по сравнению с лучевой терапией один раз в день СОД 50,4 Гр за 28 фракций с общей продолжительностью лечения 5,6 недель в обоих случаях. Однако, позднее начало лучевой терапии и введение на 2,5 недели с разделением на дважды в день может отрицательно сказаться на эффективности режима 2 раза в день. В заключение еще предстоит определить, является ли режим с дозой фракционирования два раза в день лучше режима один раз в день при использовании биологически эквивалентных доз.
- В настоящее время продолжают клинические исследования, в которых сравниваются фракционированная доза 2 раза в день в течение 3-х недель с режимом облучения один раз в день (66 Гр за 33 фракции в течение 6,6 недель). В исследовании Северо-американской интергруппы предполагалось, что продолжительность лучевой терапии может быть важна для отдаленной выживаемости.

Дозы лучевой терапии

- Оптимальная доза лучевой терапии все еще не установлена, как и нет прямого сравнения полученной дозы в рандомизированных исследованиях. Тем не менее, ретроспективные анализы показывают, что увеличение дозы повышает локальный контроль. Дозы облучения в диапазоне 60-70 Гр, полученные в течение 6-7 недель, были изучены в недавних исследованиях.
- В настоящее время в Европе и США продолжают клинические исследования третьей фазы по изучению полученной суммарной дозы и общей продолжи-

тельности лечения, однако, в настоящее время нет данных о пользе высокодозного облучения грудной клетки вне рамок клинических исследований.

Объем лучевой терапии

- Оптимальный объем еще предстоит определить, поскольку основные ретроспективные исследования, доступные для принятия определенных рекомендаций, являются несоответствующими.
- Отказ от избирательного облучения лимфоузлов, основанный на данных КТ, должен быть использован с осторожностью [III, C], поскольку эта стратегия привела к неудачам у 27 пациентов. В отличие от последних, недавние проспективные данные из одной группы показывают, что селективное облучение лимфоузлов, основанное на предварительном заключении ФДГ-ПЭТ, являлось следствием низкого уровня безуспешных попыток в облучении лимфоузлов, например, 2 неудачи среди 60 больных.

Хирургическое лечение

- У пациентов с ограниченной стадией болезни (T1–2, N0) хирургическая резекция может быть дополнена адъювантной химиотерапией и профилактическим облучением головного мозга. Предоперационная подготовка должна включать в себя медиастиноскопию [III, D].
- Ни одно рандомизированное исследование не сравнивало эту стратегию с конкурентной химиолучевой терапией.

Лечение больных с распространенным опухолевым процессом

- При распространенном опухолевом процессе используются комбинации этопозид/платиновые производные [I, C].
- Прогноз заболевания плохой с медианой выживаемости 10 месяцев и 2-летней выживаемости 10%. Отдаленная выживаемость крайне редка.
- Одно из крупнейших и самых последних рандомизированных исследований, включающее пациентов с ограниченной и распространенной стадией болезни, одобряет использование цисплатина и этопозид в отношении улучшения выживаемости. Однако, мета-анализ по пациентам с распространенной и ограниченной стадией болезни за последние 3 десятилетия показал противоречивые результаты. Мета-анализ 19 рандомизированных исследований с общим числом больных 4054 показал, что у пациентов, получавших лечение на основе платиносодержащих препаратов, объективный ответ и выживаемость была выше.
- Для сравнения, в последнем обзоре Cochrane 29 рандомизированных исследований сообщается об отсутствии статистически значимой разницы между 6-ти, 12-ти и 24 месячной выживаемостью при сравнении платинового и неплатинового режимов химиотерапии, хотя в соотношениях рисков преобладают платиносодержащие режимы. Полный ответ был значимо выше при платиносодержащих режимах. В мета-анализе 36 клинических исследований сравнивались этопозид и/или цисплатин содержащие режимы с режимами, не содержащими ни один из двух препаратов. Сообщалось об увеличении выживаемости при использовании этопозид в монорежиме или в комбинации с цисплатином. Таким образом, большинство данных подтверждает рекомендации использования этопозид/платина в качестве стандарта лечения, хотя существует несоответствие [I, C]. Карбоплатин является приемлимым вариантом при инкурабельных случаях распространенного процесса, в то время как цисплатин рекомендован для лечения ограниченной стадии болезни [II, C].
- Исследования, в которых сравниваются этопозид с топотеканом или иринотеканом в комбинации с платиной, показали противоречивые результаты.

Исследование, проведенное Японской Объединенной Онкологической Группой (JGOG), было преждевременно остановлено из-за результата запланированного внутреннего промежуточного анализа, который показал преимущество 3,4-месячной выживаемости в схеме иринотекан/цисплатин по сравнению с режимом этопозид/цисплатин. Однако, 2 аналогичных исследования потерпели неудачу при попытке воспроизвести японские данные. Hanna с соавторами использовали несколько модифицированную схему, в то время как исследование SWOG было истинной копией японского исследования JCOG с использованием точно таких же режимов. Оба этих исследования были существенно больше ($n = 331$ и $n = 651$), чем японское ($n = 152$). Не было выявлено существенных различий в общей выживаемости, времени до прогрессирования и ответе на лечение. Этопозид оказывал более выраженную миелотоксичность, а иринотекан — гастроинтестинальную токсичность. Данные норвежского исследования 210 пациентов с использованием перорального этопозид в комбинации с карбоплатином в качестве сравнения показали небольшое, но значимое увеличение выживаемости с 7,1 до 8,5 месяцев в пользу режима иринотекан/карбоплатин.

- Оральное и внутривенное введение топотекана сравнивалось с этопозидом и цисплатином в двух недавних больших рандомизированных исследованиях. Было показано, что выживаемость в обоих исследованиях не увеличивается, но предположительно пероральное и внутривенное использование топотекана не уступало этопозиду в отношении выживаемости, соответствуя установленным критериям. Время до прогрессирования с внутривенным использованием топотекана было больше, чем при использовании этопозид. Однако, в противоположность этому пероральное использование, где время до прогрессирования было меньше по сравнению с этопозидом. Ни иринотекан, ни топотекан не рекомендуются в качестве составляющей первой линии терапии [II, C].
- Добавление третьего препарата к стандартному режиму, состоящему из двух препаратов, один из которых — платина, не показало своего преимущества в лечении местно-распространенного или диссеминированного процесса. Два рандомизированных исследования с добавлением к терапии ифосфамида показали противоречивые результаты. Одно из исследований показало увеличение выживаемости, в то время как второе — наоборот. В обоих исследованиях ифосфамид повышал миелотоксичность. Добавление паклитаксела к схеме этопозид-цисплатин не увеличило выживаемость больных в большом рандомизированном исследовании ($n = 587$). Паклитаксел повышал негематологическую токсичность, также увеличивалась и смертность от токсичности. Другое аналогичное исследование после включения 133 пациентов было преждевременно завершено вследствие высокой смертности по причине развития тяжелой токсичности 13%.

Длительность и интенсивность химиотерапии

- Два исследования показали, что поддерживающая химиотерапия после 6 курсов индукционного лечения не увеличивает выживаемость у больных, ответивших на индукционную химиотерапию. Также, назначение 7 дополнительных циклов поддерживающей химиотерапии у пациентов без прогрессирования процесса после проведения 5 курсов, не увеличивает выживаемость. По данным некоторых исследований поддерживающая терапия увеличивает выживаемость без прогрессирования. Однако, клиническое значение данного увеличения все еще дискуссионно. Поддерживающая таргетная терапия с включением анти-GD3 иммунизации, антиангиогенное лечение талидомидом и ингибитором меллопротеиназа с маримастатом не увеличивало выживаемость.
- Рекомендуется проведение 4-6 циклов химиотерапии как при локализованной, так и при распространенной стадиях болезни [II, B]. Не рекомендуется проведение поддерживающего лечения [II, B].

- Роль повышения интенсивности доз лекарственных препаратов остается нерешенной. Существует ряд исследований с изучением дозоинтенсивных режимов с использованием ГКСФ и поддерживающей терапией. В большинстве исследованиях увеличение дозы препарата достигалось за счет увеличения интервала между курсами. Недавно два крупных рандомизированных исследования ($n = 300$, $n = 403$) показали увеличение выживаемости при применении дозоинтенсивных режимов. Однако, более поздние исследования ($n = 318$, $n = 244$) не смогли подтвердить эти результаты при сравнении дозоинтенсивного режима со стандартным лечением. Для сравнения, аналогичное по дизайну недавнее исследование показало значительное преимущество в выживаемости пациентов ~1 года. Но данное исследование было проведено только в 1 центре с включением 83 пациентов.
- Дозоинтенсивные режимы лечения не рекомендуются для лечения местно-распространенного или диссеминированного рака легких, за исключением лечения в рамках клинических исследований.

Профилактическое облучение головного мозга

- Пациенты с любым ответом на химиотерапию первой линии вне зависимости от стадии болезни должны получать профилактическое облучение головного мозга после завершения I линии терапии [I, A].
- Мета-анализ, основанный на обработке индивидуальных данных 987 пациентов с ограниченной стадией и полной ремиссией болезни, показал увеличение 3-летней выживаемости при профилактическом облучении головного мозга с 15,3% до 20,7%. Риск метастазирования в головной мозг снижался до 54%. Увеличение дозы облучения с 8 до 40 Гр ассоциировалось с уменьшением риска метастазирования в головной мозг.
- В недавнем исследовании было показано преимущество профилактического облучения головного мозга и при распространенных стадиях болезни. У таких пациентов с хорошим ответом на химиотерапию назначение профилактической лучевой терапии снижало риск метастазирования в головной мозг на 73% и увеличивало выживаемость.
- Наиболее часто используемые схемы в клинических исследованиях 20 Гр за 5 фракций или 30 Гр за 10 фракций. Было проведено рандомизированное исследование с включением 720 пациентов с полной ремиссией и локализованной стадией болезни, одной группе которых проводилось профилактическое облучение головного мозга в дозе 25 Гр за 10 фракций, а другой — 36 Гр за 18 или 24 фракции. Было отмечено, что в группе больных, получавших облучение менее 36 Гр, возрастала смертность, но риск метастазирования не снижался. Рекомендации по профилактическому облучению головного мозга с применением специфической программы не оправдались.
- Не существует информации по безопасности профилактического облучения головного мозга с одновременным применением химиотерапевтического лечения.

Терапия второй линии

- Больные с рецидивом заболевания после эффективной терапии первой линии должны рассматриваться в качестве кандидатов для проведения химиотерапии второй линии [III, B].
- Кандидаты для проведения II линии химиотерапии отбираются в зависимости от ответа на терапию I линии, интервала, прошедшего после окончания I линии, токсичности от проведения I линии и клинического состояния пациента, поскольку ответ на II линию химиотерапии зависит от этих факторов [III, C].
- Пациенты с низкой вероятностью ответа должны рассматриваться как кандидаты для проведения паллиативной лучевой терапии [III, C].

- В недавно проведенном небольшом (n = 141) рандомизированном клиническом исследовании было показано увеличение выживаемости пациентов, получавших вторую линию химиотерапии. Применение перорального топотекана увеличивало выживаемость с 14 до 26 недель по сравнению с лучшим паллиативным лечением. Значительное увеличение выживаемости оказалось в подгруппе пациентов с интервалом без лечения менее 60 дней. В группе больных, получавших химиотерапию, зафиксировано несколько меньше ранних случаев смерти (менее 30 дней от рандомизации), лучший симптоматический контроль и медленное ухудшение качества жизни.
- В двух рандомизированных исследованиях показано отсутствие разницы при применении перорального топотекана в сравнении с внутривенным его введением. Также в рандомизированном исследовании III фазы продемонстрирована одинаковая выживаемость при внутривенном применении топотекана в монорежиме в сравнении его комбинации с циклофосфамидом, адриамицином и винкристином.
- Ни одни доступные данные клинических исследований не оправдали применение специфического режима химиотерапии. Выбор препаратов второй линии зависит от предпочтений и удобств для пациента и ожидаемой токсичности.

Оценка эффективности лечения

- Оценка эффективности проводится в процессе и по завершении лечения и предусматривает повторное выполнение первоначальных радиографических исследований [V,D].

Наблюдение

- Не существует доказательств, указывающих на необходимость проведения контрольного обследования при отсутствии симптомов болезни. Обследование проводится по клиническим показаниям.
- Пациентам рекомендуется бросить курить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ferlay J, Autier P, Boniol M et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007; 18: 581–592.
2. Fischer BM, Mortensen J, Langer SW et al. A prospective study of PET/CT in initial staging of small-cell lung cancer: comparison with CT, bone scintigraphy and bone marrow analysis. *Ann Oncol* 2007; 18(2): 338–345.
3. Stahel R, Ginsberg R, Havemann K et al. Staging and prognostic factors in small cell lung cancer: a consensus report. *Lung Cancer* 1989; 5: 119–126.
4. Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P et al. The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 1067–1077.
5. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 327: 1618–1624.
6. De Ruysscher D, Pijls-Johannesma M, Vansteenkiste J et al. Systematic review and meta-analysis of randomised, controlled trials of the timing of chest radiotherapy in patients with limited-stage, small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2006; 17: 543–552.
7. Pijls-Johannesma M, De Ruysscher D, Vansteenkiste J et al. Timing of chest radiotherapy in patients with limited stage small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Cancer Treat Rev* 2007; 33: 461–473.
8. Pijls-Johannesma MC, De Ruysscher D, Lambin P et al. Early versus late chest radiotherapy for limited stage small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; issue 1: CD004700.
9. Fried DB, Morris DE, Poole C et al. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage smallcell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4837–4845.
10. Spiro SG, James LE, Rudd RM et al. Early compared with late radiotherapy in combined modality treatment for limited disease small-cell lung cancer: a London Lung Cancer Group multicenter randomized clinical trials and metaanalysis. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3823–3830.

11. De Ruysscher D, Pijls-Johannesma M, Bentzen SM et al. Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest radiation is the most important predictor of survival in limited-disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1057–1063.
12. Turrisi AT, Kyungmann K, Blum R et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 1999; 17: 265–271.
13. Choi NC, Herndon JE 2nd, Rosenman J et al. Phase I study to determine the maximum-tolerated dose of radiation in standard daily and hyperfractionated-accelerated twice-daily radiation schedules with concurrent chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3528–3536.
14. Bonner JA, Sloan JA, Shanahan TG et al. Phase III comparison of twice-daily split-course irradiation versus once-daily irradiation for patients with limited stage small-cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2681–9261.
15. Choi NC, Carey RW. Importance of radiation dose in achieving improved locoregional tumor control in limited stage small-cell lung carcinoma: an update. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 307–310.
16. Bogart JA, Herndon JE 2nd, Lyss AP et al. 70 Gy thoracic radiotherapy is feasible concurrent with chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer: analysis of Cancer and Leukemia Group B study 39808. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 460–468.
17. Komaki R, Swann RS, Ettinger DS et al. Phase I study of thoracic radiation dose escalation with concurrent chemotherapy for patients with limited small-cell lung cancer: Report of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) protocol 97-12. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 342–350.
18. De Ruysscher D, Bremer RH, Koppe F et al. Omission of elective node irradiation on basis of CT-scans in patients with limited disease small cell lung cancer: a phase II trial. *Radiother Oncol* 2006; 80: 307–312.
19. van Loon J, De Ruysscher D, Wanders R et al. Selective nodal irradiation on basis of 18FDG-PET scan in limited disease small cell lung cancer: A prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009 Sep 24 [Epub ahead of print].
20. Sundstrom S, Bremnes RM, Kaasas S et al. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphanide, epirubicin, and vincristine regimen in small cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years follow-up. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4665–4672.
21. Pujol JL, Carestia L, Daures JP. Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatincontaining regimen versus a regimen without this alkylating agent. *Br J Cancer* 2000; 83: 8–15.
22. Amarasena IU, Walters JA, Wood-Baker R, Fong K. Platinum versus nonplatinum chemotherapy regimens for small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; issue 8: CD006849.
23. Masciaux C, Paesmans M, Berghmans T et al. A systematic review of the role of etoposide and cisplatin in the chemotherapy of small cell lung cancer with methodology assessment and meta-analysis. *European Lung Cancer Working Party (ELCWP)*. *Lung Cancer* 2000; 30: 23–26.
24. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 85–91.
25. Hanna N, Bunn PA Jr, Langer C et al. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2038–2043.
26. Lara PN Jr, Natale R, Crowley J et al. Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2530–2535.
27. Hermes A, Bergman B, Bremnes R et al. Irinotecan plus carboplatin versus oral etoposide plus carboplatin in extensive small-cell lung cancer: a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4261–4267.
28. Eckardt JR, von Pawel J, Papai Z et al. Open-label, multicenter, randomized, phase III study comparing oral topotecan/cisplatin versus etoposide/cisplatin as treatment for chemotherapy-naïve patients with extensive-disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2044–2051.
29. Heigener DF, Freitag L, Eschbach C et al. Topotecan/cisplatin (TP) compared to cisplatin/etoposide (PE) for patients with extensive disease-small cell lung cancer (ED-SCLC): Final results of a randomised phase III trial. *J Clin Oncol* 2008; 26(20 Suppl): Abstr 7513.
30. Souhami RL, Spiro SG, Rudd RM et al. Five-day oral etoposide treatment for advanced small-cell lung cancer: randomized comparison with intravenous chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 577–580.
31. Girling DJ. Comparison of oral etoposide and standard intravenous multidrug chemotherapy for small-cell lung cancer: a stopped multicentre randomised trial. *Medical Research Council Lung Cancer Working Party*. *Lancet* 1996; 348: 563–566.
32. Loehrer PJ Sr, Ansari R, Gonin R et al. Cisplatin plus etoposide with and without ifosfamide in extensive small-cell lung cancer: a Hoosier Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2594–2599.
33. Miyamoto H, Nakabayashi T, Isobe H et al. A phase III comparison of etoposide/cisplatin with or without added ifosfamide in small-cell lung cancer. *Oncology* 1992; 49: 431–435.
34. Niell HB, Herndon JE, Miller AA et al. Randomized phase III intergroup trial of etoposide and cisplatin with or without paclitaxel and granulocyte colonystimulating factor in patients with extensive-stage small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B Trial 9732. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3752–3759.

35. Mavroudis D, Papadakis E, Veslemes M et al. Greek Lung Cancer Cooperative Group. A multicenter randomized clinical trial comparing paclitaxel-cisplatin-etoposide versus cisplatin-etoposide as first-line treatment in patients with small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2001; 12: 463–470.
36. Sculier JP, Paesmans M, Bureau G et al. Randomized trial comparing induction chemotherapy versus induction chemotherapy followed by maintenance chemotherapy in small-cell lung cancer. European Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2337–2344.
37. Controlled trial of twelve versus six courses of chemotherapy in the treatment of small-cell lung cancer. Report to the Medical Research Council by its Lung Cancer Working Party. *Br J Cancer* 1989; 59: 584–590.
38. Giaccone G, Dalesio O, McVie GJ et al. Maintenance chemotherapy in small-cell lung cancer: long-term results of a randomized trial. European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1230–1240.
39. Bleehen NM, Girling DJ, Machin D et al. A randomised trial of three or six courses of etoposide cyclophosphamide methotrexate and vincristine or six courses of etoposide and ifosfamide in small cell lung cancer (SCLC). I: survival and prognostic factors. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *Br J Cancer* 1993; 68: 1150–1156.
40. Spiro SG, Souhami RL, Geddes DM et al. Duration of chemotherapy in small cell lung cancer: a Cancer Research Campaign trial. *Br J Cancer* 1989; 59: 578–583.
41. Schiller JH, Adak S, Cella D et al. Topotecan versus observation after cisplatin plus etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer: E7593—a phase III trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2114–2122.
42. Giaccone G, Debruyne C, Felip E et al. Phase III study of adjuvant vaccination with Bec2/bacille Calmette Guerin in responding patients with limited-disease small-cell lung cancer (European Organisation for Research and Treatment of Cancer 08971–08971B; Silva Study). *J Clin Oncol* 2005; 23: 6854–6864.
43. Lee SM, Woll PJ, Rudd R et al. Anti-angiogenic therapy using thalidomide combined with chemotherapy in small cell lung cancer: a randomized doubleblind placebo-controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 1049–1057.
44. Shepherd FA, Giaccone G, Seymour L et al. Prospective, randomized, doubleblind, placebo-controlled trial of marimastat after response to first-line chemotherapy in patients with small-cell lung cancer: a trial of the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group and the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4434–4439.
45. Lorigan P, Woll PJ, O'Brien ME et al. Randomized phase III trial of dose-dense chemotherapy supported by whole-blood hematopoietic progenitors in better prognosis small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 666–674.
46. Buchholz E, Manegold C, Pilz L et al. Standard versus dose-intensified chemotherapy with sequential reinfusion of hematopoietic progenitor cells in small cell lung cancer patients with favorable prognosis. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 51–58.
47. Steward WP, von Pawel J, Gatzemeier U et al. Effects of granulocytemacrophage colony-stimulating factor and dose intensification of V-ICE chemotherapy in small-cell lung cancer: a prospective randomized study of 300 patients. *J Clin Oncol* 1998; 16: 642–650.
48. Thatcher N, Girling DJ, Hopwood P et al. Improving survival without reducing quality of life in small-cell lung cancer patients by increasing the dose-intensity of chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor support: results of a British Medical Research Council Multicenter Randomized Trial. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol* 2000; 18: 395–404.
49. Ardizzoni A, Tjan-Heijnen VC, Postmus PE et al. Standard versus intensified chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor support in small-cell lung cancer: a prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer-Lung Cancer Group Phase III Trial-08923. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3947–3955.
50. Pujol JL, Douillard JY, Riviere A et al. Dose-intensity of a four-drug chemotherapy regimen with or without recombinant human granulocytemacrophage colony-stimulating factor in extensive-stage small-cell lung cancer: a multicenter randomized phase III study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2082–2089.
51. Auferin A, Arriagada R, Pignon JP et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 476–484.
52. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 664–672.
53. Le Péchoux C, Dunant A, Senan S et al. Prophylactic Cranial Irradiation (PCI) Collaborative Group. Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99–01, EORTC 22003–08004, RTOG 0212, and IFCT 99–01): a randomised clinical trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 467–474.
54. O'Brien ME, Ciuleanu TE, Tsekov H et al. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5441–5447.

55. Eckardt JR, von Pawel J, Pujol JL et al. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer. *Clin Oncol* 2007; 25: 2086–2092.
56. von Pawel J, Gatzemeier U, Pujol JL et al. Phase II comparator study of oral versus intravenous topotecan in patients with chemosensitive small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1743–1749.
57. von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 658–667.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: февраль 2002 г.

Обновленная версия: декабрь 2009 г.

Перевод с английского: Д. А. Чекини

Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при злокачественной мезотелиоме плевры

R. A. Stahel¹, W. Weder², Y. Lievens³ & E. Felip⁴

¹Clinic and Policlinic of Oncology; ²Department of Thoracic Surgery,
University Hospital of Zürich, Zürich, Switzerland;

³Radiation Oncology Department, Leuven University Hospitals, Leuven, Belgium

⁴Medical Oncology Service, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain

Заболеваемость

- Злокачественная мезотелиома плевры (ЗМП) — редкая опухоль. Заболеваемость составляет 1,25 на 100 тысяч в Великобритании и 1,1 на 100 тысяч в Германии. Предполагается, что в большинстве стран в течение последующих 20 лет заболеваемость удвоится. Экспозиция к асбесту является установленным этиологическим фактором в развитии ЗМП, 70-80% всех случаев ЗМП являются следствием профессиональной экспозиции к асбесту.

Диагноз

- Обычно пациенты отмечают появление одышки, вследствие накопления плеврального выпота или болей в грудной клетке при запущенных стадиях. Диагноз подтверждается при помощи дополнительных рентгенологических методов исследования (одностороннее опухолевое поражение плевры, плевральный выпот). Должен быть собран и профессиональный анамнез.
- С диагностической целью может быть проведено цитологическое исследование выпота, но очень часто результаты этих исследований сомнительны. Поэтому «золотым» стандартом является гистологическое исследование, включая иммуногистохимическое исследование.
- Плевроскопия, видеоассистированная торакоскопия или открытая биопсия плевры, после удаления плеврального выпота, могут быть необходимой процедурой для получения достаточного материала, с целью точного гистологического диагноза. Существует три основных гистологических типа (эпителиальный, саркоматоидный и смешанный), при этом на долю эпителиального типа приходится около 60 % всех мезотелиом.
- Данные указывают на возможное использование мезотелин-подобных белков сыворотки крови и остеопонтина как маркеров при диагностировании мезотелиомы, однако их роль в качестве маркеров должна быть еще подтверждена.

Стадирование и прогноз

- Клиническое стадирование проводится с помощью КТ-исследования грудной клетки. Однако стадирование по системе TNM, основанное на данных КТ, не является окончательным.
- Медиастиноскопия и видео-ассистированная торакоскопия могут быть полезны для определения стадии заболевания.
- Точное первичное стадирование — основа, обеспечивающая прогностическую информацию, и руководство для выбора наиболее подходящей лечебной тактики. Существует несколько отличающихся систем стадирования. Международная система стадирования ЗМП (IMIG) придает особое значение степени распространения болезни в рамках традиционной системы TNM и стратификации больных по схожим прогностическим категориям (таблица №1).

- Могут быть использованы прогностические критерии, разработанные Европейской организацией по изучению и лечению рака (EORTC). К ним относятся: общее состояние, пол, возраст, достоверность гистологического заключения, гистологический тип и число лейкоцитов.
- ЗМП редко метастазирует в отдаленные органы, но основная группа пациентов поступает с далеко зашедшей местно-распространенной формой заболевания. Использование позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), для исключения экстраторакальных метастазов у пациентов, с предполагаемым радикальным лечением, продолжает изучаться и является перспективным методом обследования.

Лечение

Хирургическое лечение

- Разнообразные хирургические вмешательства применялись с различным успехом. Экстраплевральная пневмонэктомия (ЭПП) с резекцией половины диафрагмы и перикарда единым блоком обеспечивает возможность радикального удаления опухоли и данный подход, как правило, применяется в комбинации с химиотерапией или радиотерапией. Хирургическое лечение, правомерность которого все еще исследуется, может выполняться только у отдельных больных опытными торакальными хирургами, работающими в мультидисциплинарной команде [III, A].
- Критериями отбора для ЭПП являются: удовлетворительное состояние пациента по ECOG, ранняя стадия заболевания при не более чем незначительном вовлечении передней грудной стенки и при адекватной функции легких и сердца. Данные по проведению ЭПП у больных с N2 или саркоматоидным вариантом болезни противоречивы.
- Плеврэктомия/декортикация может быть показана больным с ранней стадией или при макроскопически определяемой опухоли, оставленной после ЭПП.
- К паллиативным местным оперативным вмешательствам относятся парие탈ная плеврэктомия, или плевродез, которые выполняются для уменьшения одышки и болевого синдрома.

Таблица №1. Стадирование больных

Стадия	TNM	Комментарии
Стадия IA	T1aN0M0	Первичная опухоль ограничена ипсилатеральной париеталной плеврой
Стадия IB	T1bN0M0	Также как при стадии IA плюс локальное вовлечение висцеральной плевры
Стадия II	T2N0M0	Также как при стадии IA или IB плюс сливающееся вовлечение диафрагмы или висцеральной плевры или вовлечение легкого
Стадия III	T3 N любое M0,	Местно распространенная, потенциально резектабельная опухоль.
	T любое N1 M0,	Вовлечение ипсилатеральных, бронхопульмональных лимфоузлов, лимфоузлов корня легкого.
	T любое N2 M0,	Вовлечение трахеобронхиальных и ипсилатеральных медиастинальных лимфоузлов
Стадия IV	T4 N любое M0,	Местно распространенная, технически нерезектабельная опухоль.
	T любое N3 M0,	Вовлечение контралатеральных медиастинальных, внутренних маммарных и ипсилатеральных или контралатеральных надключичных лимфоузлов.
	T любое N любое M1	Отдаленные метастазы

Радиотерапия

- Использование конвенциональной радиотерапии с лечебной целью ограничено по причине сложности облучения, так как большой объем облучаемых тканей высокими дозами невозможен без превышения толерантности прилежащих тканей, особенно (гомолатерального) легкого.
- Истинная роль лучевой терапии при мультидисциплинарном подходе в лечении ЗМП в настоящее время исследуется. Тем не менее, применение 3D конформного облучения и лучевой терапии с модулированием интенсивности (IMRT), позволяет подвести дозы облучения более 45 Гр, в попытке улучшения местного контроля после ЭПП. Однако необходимо соблюдать осторожность в отношении облучения контралатерального легкого низкими дозами радиации, особенно при применении IMRT [III, B]. Конвенциональная доза может быть подведена местно с паллиативной целью для контроля болевого синдрома [IV, C].
- Мезотелиома распространяется по каналу, образуемому при торакоскопической манипуляции, применение профилактической радиотерапии на канал введения (PIT) позволяет снижать частоту возникновения метастазов в области пункций. В отсутствии недвусмысленных проспективных исследований — результаты рандомизированных исследований с небольшим числом больных, с различными гистологическими вариантами и различными техниками лучевого облучения — становится невозможно дать определенное заключение по эффективности данного метода лечения [II, C].

Химиотерапия

- Производные платины, доксорубин и некоторые антиметаболиты (метотрексат, ралитрексед, пеметрексед), применяемые в монорежимах, показали умеренную терапевтическую активность [III, B].
- В рандомизированном исследовании как комбинация пеметрекседа с цисплатином, так и менее распространенная комбинация ралитрекседа с цисплатином улучшили выживаемость, функцию легких и качество жизни, по сравнению с применением цисплатина в монорежиме [II, A]. Другой эффективной комбинацией является схема пеметрексед/карбоплатин [III, A].
- Исследование III фазы по изучению эффективности 2-й линии терапии ралитрекседом в сравнении с наилучшим симптоматическим лечением, у больных, которые ранее не получали данный препарат, продемонстрировало улучшение времени до прогрессирования в группе больных, получавших ралитрексед.
- Так как винорельбин или гемцитабин обладают активностью в монорежиме и в первой линии терапии, они могут быть рациональным выбором и при второй линии. В одном исследовании, 63 пациента получили терапию винорельбином, что позволило достичь 16% объективного эффекта, а медиана продолжительности жизни составила 9,6 месяцев [III, A].
- Если планируется выполнение ЭПП, следует обсуждать назначение цисплатин-содержащей предоперационной и адъювантной химиотерапии.

Оценка эффекта лечения

- Рекомендуется проводить оценку эффективности лечения с помощью КТ после 2-3 курсов химиотерапии, для оценки следует применять модифицированные RECIST критерии. Измерение объема опухоли находится на этапе исследования.

Наблюдение

- Наблюдение состоит из клинической оценки, с особым вниманием к проявлению симптомов болезни или появлению рецидива в грудной стенке, и при необходимости, выполнения КТ-исследования органов грудной клетки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Peto J, Decarli A, La Vecchia C et al. The European mesothelioma epidemic. *Br J Cancer* 1999; 86: 1970–1971.
2. Pelucchi C, Malvezzi M, La Vecchia C et al. The mesothelioma epidemic in Western Europe: an update. *Br J Cancer* 2004; 90: 1022–1024.
3. Robinson BW, Creaney J, Lake R et al. Mesothelin-family proteins and diagnosis of mesothelioma. *Lancet* 2003; 362: 1612–1616.
4. Pass HI, Wali A, Tang N et al. Soluble mesothelin-related peptide level elevation in mesothelioma serum and pleural effusions. *Ann Thorac Surg* 2008; 85(1008): 265–272.
5. Fennell DA, Parmar A, Shamash J et al. Statistical validation of the EORTC prognostic model for malignant pleural mesothelioma based on three consecutive phase II trials. *J Clin Oncol* 2005; 23: 184–189.
6. Edwards JG, Abrams KR, Leverment JN et al. Prognostic factors for malignant mesothelioma in 142 patients: validation of CALGB and EORTC prognostic scoring systems. *Thorax* 2000; 55: 731–735.
7. Weder W, Stahel RA, Bernhard J et al. Multicenter trial of neoadjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2007; 18: 1196–1202.
8. Krug LM, Pass HI, Rusch V et al. Multicenter trial of neoadjuvant pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy and radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3007–3013.
9. De Perrot M, Feld R, Cho J et al. Trimodality therapy with induction chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1413–1418.
10. McAleer MF, Tsao AS, Liao Z. Radiotherapy in malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75: 326–337.
11. Nakas A, Ucar M, Edwards JG, Waller DA. The role of video-assisted thoracoscopic pleurectomy/de-corticication in the therapeutic management of malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 33: 83–88.
12. Rice DC, Stevens CW, Correa AM et al. Outcomes after extrapleural pneumonectomy and intensity-modulated radioation therapy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 1685–1692.
13. ORourke N, Garcia JC, Paul J et al. A randomized controlled trial of intervention site radiotherapy in malignant pleural mesothelioma. *Radiother Oncol* 2007; 84: 18–22.
14. Lee C, Bayman N, Swindell R, Faivre-Finn C. Prophylactic radiotherapy to intervention sites in mesothelioma: A systematic review and survey of UK practice. *Lung Cancer* 2009; 66: 150–156.
15. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2636–2644.
16. van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C et al. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6881–6889.
17. Castagneto B, Bota M, Aitini E et al. Phase II study of pemetrexed in combination with carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2008; 19: 370–373.
18. Ceresoli GL, Zucali PA, Favaretto AG et al. Phase II study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1443–1448.
19. Jassem J, Ramlau R, Santoro A et al. Phase III trial of pemetrexed plus best supportive care compared with best supportive care in previously treated patients with advanced malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1698–1704.
20. Stebbing J, Powles T, McPherson K et al. The efficacy and safety of weekly vinorelbine in relapsed malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2009; 63: 94–97.
21. Byrne MJ, Nowak AK. Modified RECIST criteria for assessment of response in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2004; 15: 257–260.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: декабрь 2004 г.

Обновленная версия: март 2010 г.

Перевод с английского: к.м.н. М. Ю. Федянин

Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при почечноклеточном раке

B. Escudier¹ & V. Kataja²

¹*Institute Gustave Roussy, France;*

²*Department of Oncology, Kuopio University Hospital, Kuopio, Finland*

Заболеваемость

- В среднем в мире ежегодно регистрируется приблизительно 209 тыс. новых случаев заболевания ПКР, что составляет 2-3% в структуре злокачественных новообразований у взрослых. Ежегодно погибает от этой патологии 102 тыс. больных.

Стадирование и диагноз

- Чаще ПКР развивается у мужчин (2:1) и диагностируется на 6 и 7-й декадах жизни (средний возраст – 60 лет).
- У больных могут наблюдаться различные локальные или общие симптомы заболевания, хотя в большинстве случаев ПКР диагностируется случайно, благодаря широкому использованию УЗИ и КТ исследования. В результате отмечается миграция стадий заболевания в сторону локальных форм, и все реже опухолевое поражение почки выявляется синхронно с отдаленными метастазами.
- Локальные симптомы обычно включают в себя гематурию, болевой синдром или пальпируемое образование в брюшной полости, каждый из которых является неблагоприятным прогностическим фактором. Системные симптомы могут проявляться в результате уже имеющегося метастатического поражения или развития таких проявлений паранеопластического синдрома как гиперкальциемия, лихорадка, эритроцитоз или астения.
- Диагноз ПКР предварительно устанавливается на основании данных УЗИ или КТ исследования, которые учитывают степень локальной инвазии, вовлечения лимфоузлов и наличие отдаленных метастазов.
- Морфологическое исследование первичной опухоли или метастаза позволяет классифицировать опухоль на следующие гистологические варианты: светлоклеточный рак (наиболее часто встречаемый), папиллярный рак (1 или 2 тип), хромофобный, рак из собирательных трубочек, медулярный и неклассифицируемые варианты. Градация по системе Fuhrman является важным фактором прогноза. Саркоматоидный подтип не является самостоятельным гистологическим вариантом и в той или иной степени может встречаться при любых гистологических формах ПКР, одновременно указывая на неблагоприятный прогноз.
- Различные прогностические модели были разработаны для стратификации больных в рандомизированных исследованиях 3 фазы и для оценки возможной эффективности лечения. Наиболее широко используемой прогностической моделью является модель, основанная на результатах лечения больных диссеминированным ПКР в Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC). Актуальность данной модели подтверждена другими независимыми клиническими исследованиями.
- Факторами риска, негативно влияющими на выживаемость больных, являются следующие: низкий общесоматический статус по шкале Карновского (<70%), повышение ЛДГ, низкий уровень гемоглобина, повышенный уровень

скорректированного Ca^{2+} в сыворотке крови и интервал от первичной постановки диагноза ПКР до начала терапии менее 1 года.

- Все пациенты диссеминированным ПКР подразделяются в 3 группы:
 - благоприятного прогноза (нет факторов риска, медиана выживаемости 30 мес.),
 - промежуточного (один или 2 фактора риска, медиана выживаемости 14 мес.),
 - плохого прогноза (3 и более факторов риска, медиана выживаемости 6 мес.).
- Поскольку модель риска MSKCC была разработана у пациентов, получающих лечение цитокинами, новые попытки для выявления прогностических факторов в эпоху таргетной терапии продолжаются, но по-прежнему требуют внешней валидации.
- Для стадирования ПКР используется система TNM 2002 года (таблица №1).

Таблица №1. Стадирование больных ПКР

T	Первичная опухоль
Tx	Невозможно оценить первичную опухоль
T0	Нет данных за первичную опухоль
T1	Опухоль ≤ 7.0 см в наибольшем измерении, ограничена почкой
T1a	Опухоль ≤ 4.0 см
T1b	Опухоль > 4.0 см и ≤ 7.0 см
T2	Опухоль > 7.0 см в наибольшем измерении, ограничена почкой
T2a	Опухоль > 7.0 см и ≤ 10.0 см
T2b	Опухоль > 10.0 см
T3	Опухоль прорастает крупные вены, надпочечник или за пределы капсулы почки, но не выходит за пределы фасции Герота.
T3a	Инвазия в надпочечник, паранефральную клетчатку, но в пределах фасции Герота
T3b	Распространение опухоли в почечную вену или нижнюю полую вену ниже уровня диафрагмы
T3c	Распространение опухоли в нижнюю полую вену выше уровня диафрагмы или инвазия стенки НПВ
T4	Распространение опухоли за пределы фасции Герота
N	Регионарные лимфоузлы
Nx	Регионарные лимфоузлы не могут быть оценены
N0	Отсутствие метастазов в регионарных лимфоузлах
N1	Метастазы в одном регионарном лимфоузле
N2	Метастазы в 2 и более регионарных лимфоузлах
M	Отдаленные метастазы
M0	Отсутствие отдаленных метастазов
M1	Наличие отдаленных метастазов

Лечение

Локализованные стадии болезни

- Хирургическое лечение в объеме нефрэктомии или резекции почки (в зависимости от размера первичной опухоли) является стандартным подходом при локализованных формах ПКР [I, A]. Лапароскопическая радикальная нефрэк-

томия в настоящее время является стандартной процедурой при больших опухолях, частичная нефрэктомия открытым доступом является стандартом при опухолях небольших размеров (4 см) [II, B]. Возможность использования минимально инвазивной техники (абляция, криодеструкция) в настоящее время активно изучается.

- Адьювантная и неоадьювантная терапии также изучаются в клинических исследованиях. Ни одно лечение в настоящее время не является достаточно активным.

Диссеминированные стадии болезни

- *Хирургическое лечение* в объеме паллиативной (циторедуктивной) нефрэктомии является преимущественным для многих больных вмешательством и рассматривается как стандартный подход у пациентов, получающих цитокинотерапию [I, A]. Однако, роль циторедуктивной нефрэктомии нуждается в переоценке в нынешнюю эру таргетной терапии. Удаление метастазов может рассматриваться в качестве возможного лечебного подхода у больных с солитарными метастазами ПКР [III, A].
- *Лучевая терапия* может быть использована с паллиативной целью у больных с симптомными метастазами в кости.
- *Системная терапия* (таблица №2). В настоящее время одобрены следующие препараты для применения в клинической практике: интерлейкин-2, интерферон-α, сорафениб, сунитиниб, темзиролимус и бевацизумаб в комбинации с интерфероном; эверолимус и пазопаниб (одобрены только в США и ожидают одобрения в Европе). Только интерфероны в 90-е годы и позднее темзиролимус (у пациентов с плохим прогнозом) показали статистически значимое повышение общей выживаемости. В большинстве исследований данные препараты изучались у больных светлоклеточным вариантом ПКР.

Светлоклеточный рак почки

- В качестве первой линии терапии светлоклеточного рака почки применяются сунитиниб или комбинация интерферона с бевацизумабом у больных с благоприятным и промежуточным прогнозом, в то время как темзиролимус должен использоваться у больных с неблагоприятным прогнозом в соответствии с классификацией MSKCC [I, A]. Их ряды должен пополнить пазопаниб, если он будет одобрен в Европе, поскольку был рекомендован 18 февраля 2010 года Комитетом по применению медицинских продуктов у человека (FDA). Значение ИЛ-2 в высоких дозах остается неясным, но он все еще может быть использован у пациентов с хорошим прогнозом.
- В качестве второй линии терапии при прогрессировании болезни после терапии цитокинами должен использоваться сорафениб [I, A] или пазопаниб (если одобрен). Сунитиниб остается в качестве возможной опции для этих больных, учитывая результаты клинических исследований 2 фазы.
- Эверолимус, как было одобрено в 2009 году, является стандартом лечения у больных при прогрессировании болезни на фоне тирозинкиназных ингибиторов [I, A].

Несветлоклеточный рак почки

- На сегодняшний день очень мало данных об эффективности терапии при несветлоклеточном варианте рака почки. Сунитиниб и сорафениб рассматриваются в качестве возможного лекарственного подхода с ограниченной эффективностью, но темзиролимус может быть альтернативой, основанной на анализе III стадии клинических исследований [III, B]. При этом темзиролимус может являться альтернативой по результатам подгруппового анализа данных клинического исследования 3 фазы.

- В настоящее время продолжаются проспективные исследования, изучающие эффективность новых препаратов, распознающих мишени, таких как ингибиторы c-met, с целью определения их эффективности при несветлоклеточном варианте рака почки.

Наблюдение

- Пока не существует доказательств, что какие-либо варианты динамического наблюдения при ранних стадиях ПКР оказывают влияние на выживаемость больных. Не существует также стандартных рекомендаций по наблюдению за больными с распространенными стадиями ПКР.
- Радиологическое и другие исследования должны проводиться с учетом клинической ситуации и наличия у больного тех или иных симптомов.

Таблица №2. Алгоритм лечения больных диссеминированным раком почки

Гистологический вариант и линия терапии	Прогноз (группы риска)	Стандарт	Возможная опция
Светлоклеточный рак, 1-я линия	Хороший/промежуточный	сунитиниб; Интерферон + бевацизумаб (пазопаниб)	Цитокины, (включая ИЛ-2 в высоких дозах), сорафениб
	Плохой	темзиролимус	сунитиниб
Светлоклеточный рак, 2-я линия	После цитокинов	сорафениб (пазопаниб)	сунитиниб
	После ингибиторовТКИ*	эверолимус	-
Несветлоклеточный вариант	Нет данных		Темзиролимус, сунитиниб сорафениб

*ТКИ — ингибиторы рецепторной тирозинкиназы VEGFR

ЛИТЕРАТУРА

1. Gupta K, Miller JD, Li JZ et al. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review. *Cancer Treat Rev* 2008; 34: 193–205.
2. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982; 6: 655–663.
3. Heng DY, Xie W, Regan MM et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5794–5799.
4. Polcari AJ, Gorbonos A, Milner JE, Flanigan RC. The role of cytoreductive nephrectomy in the era of molecular targeted therapies. *Int J Urol* 2009; 16: 227–233.
5. Motzer R, Hutson TE, Tomczak P et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 115.
6. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007; 370: 2103–2111.
7. Hudes G, Carducci M, Tomczak P et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 2271–2281.
8. Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004. 22(3): p. 454–63.
9. Sternberg C, Davis ID, Mardiak J et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1061–1068.
10. Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA et al. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol* 1995; 13: 688–696.
11. Escudier B, Eisen T, Stadler WM et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 125–134.

12. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006; 295: 2516–2524.
13. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S et al. Everolimus for advanced renal cell carcinoma. *Lancet* 2008; 372: 449–456.
14. Choueri T, Plantade A, Elson P et al. Efficacy of sunitinib and sorafenib in metastatic papillary and chromophobe renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 127–131.
15. Snyder S, Pendergraph B. Detection and evaluation of chronic kidney disease. *Am Fam Physician* 2005; 72: 1723–1732.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: сентябрь 2008 г.

Обновленная версия: март 2010 г.

Перевод с английского: Д. А. Чекини

Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при инвазивном раке мочевого пузыря

J. Bellmunt¹, A. Orsola², X. Maldonado³ & V. Kataja⁴

¹Department of Medical Oncology, University Hospital del Mar-IMIM, Barcelona, Spain;

²Department of Urology, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain;

³Department of Radiation Oncology, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain;

⁴Department of Oncology, Vaasa Central Hospital, Vaasa, Finland and Kuopio University Hospital, Kuopio, Finland

Заболеваемость

- В среднем заболеваемость раком мочевого пузыря в Европе составляет 19,5, а смертность — 7,9 случаев на 100 тыс. человек в год. У 70% больных рак мочевого пузыря диагностируется в возрасте старше 65 лет.

Диагноз

- Морфологический диагноз устанавливается в соответствии с классификацией ВОЗ на основании данных биопсии, полученной с помощью трансуретральной (ТУР) резекции первичной опухоли (таблица №1).
- Также в соответствии с последними критериями ВОЗ опухоли должны классифицироваться как высоко- и низкодифференцированные опухоли, но могут подразделяться и согласно классификации 1973 года на высокодифференцированные, умереннодифференцированные и низкодифференцированные опухоли мочевого пузыря. В 90% случаев диагностируется переходно-клеточный рак мочевого пузыря.

Таблица №.1 ВОЗ/МОУП 1998 консенсус ВОЗ, 2004

Уротелиальная папиллома
Папиллярная уротелиальная неоплазма с низким злокачественным потенциалом
Низкодифференцированная уротелиальная карцинома
Высокодифференцированная уротелиальная карцинома

ВОЗ — всемирная организация здравоохранения; МОУП — международное общество урологической патологии.

Стадирование и факторы риска

- Должны быть представлены полный анамнез, физикальное обследование, общий анализ крови, уровень креатинина в сыворотке крови, рентгенография органов грудной клетки, КТ-исследование органов брюшной полости и малого таза, цитологическое исследование мочи.
- Дополнительные диагностические тесты (сканирование костей скелета) проводятся, при наличии клинических показаний.
- Стандартным является проведение цистоскопии, ТУР с биопсией, бимануального осмотра под анестезией с определением количества и размеров образования и наличия экстравезикального распространения или инвазии окружающих органов.

- Оптимальным считается отправка патоморфологу образцов опухоли, взятых у ее основания и по краям, чтобы в них обязательно присутствовали собственная пластинка и мышечная оболочка, которые помогают в точной постановке диагноза.
- Также, при локализации опухоли в области треугольника или шейки мочевого пузыря или при отсутствии опухоли мочевого пузыря, биопсии должны быть взяты из простатической части уретры и данная процедура выполняется для цитологического подтверждения, так как опухоль может быть расположена в уретелии, выстилающем простатическую часть мочеиспускательного канала или протоки.
- Стадирование рака мочевого пузыря базируется на результатах морфологического исследования, включающего в себя гистологический вариант рака, степень дифференцировки и глубины инвазии.
- Стратификация риска должна использоваться для неинвазивного рака мочевого пузыря в соответствии с размером, степенью дифференцировки и наличием в анамнезе опухоли (таблица №2а).
- Стадирование инвазивного рака мочевого пузыря проводится в соответствии с классификацией TNM, на основании которой больные распределяются в следующие группы риска (таблица №2b).

Таблица №2а. Классификация групп риска неинвазивного рака мочевого пузыря

Группа низкого риска	Первичная, низкодифференцированная, опухоль < 3 см
Группа промежуточного риска	Низкодифференцированная, рецидивирующая, множественная или опухоль >3 см
Группа высокого риска	Любая высокодифференцированная неинвазивная опухоль или карцинома <i>in situ</i>

Таблица №2b. Стадирование инвазивного рака мочевого пузыря

Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T2a-б	N0	M0
Стадия III	T3a-T4a	N0	M0
Стадия IV	T4b	N0	M0
	Любая T	N 1-3	M0
	Любая T	Любая N	M1

Лечение неинвазивного рака мочевого пузыря (I стадия)

- Трансуретральная резекция (ТУР) является методом выбора у больных с начальной стадией болезни. ТУР должна сопровождаться в последующем однократным введением химиопрепаратов при низком риске рецидива, многократным — при промежуточном прогнозе и введением бацилл Кальметта-Герена (БЦЖ-вакцина) при высоком риске рецидива.
- Повторная ТУР является разумным выбором в группе высокого риска либо до начала внутрипузырной терапии [II, B], либо после ее окончания [III, B].
- В случае карциномы *in situ* или безуспешной вакцинотерапией высокодифференцированной T1 опухоли пациентам выполняется цистэктомия в связи с высоким риском прогрессирования болезни [III, B].

Лечение инвазивного рака мочевого пузыря (II и III стадии)

- Радикальная цистэктомия с выполнением расширенной лимфодиссекции является стандартом лечения.
- Расширенная лимфаденэктомия показала преимущество и может являться лечебной у пациентов с метастазами или микрометастазами в нескольких лимфоузлах.
- Реконструкция может быть выполнена либо в подвздошном канале, либо перемещением мочевого пузыря, в зависимости от характеристик опухоли и желания пациента.
- Дистанционная лучевая терапия может рассматриваться в качестве лечебного мероприятия только в случае, если пациенту невозможно выполнить цистэктомию или органосохраняющую операцию.
- Результаты двух рандомизированных исследований и мета-анализа поддерживают использование неоадьювантной химиотерапии перед цистэктомией у больных T2-T3 стадией. Неоадьювантная химиотерапия комбинациями на основе платиновых производных перед радикальной цистэктомией или лучевой терапией способствует улучшению показателей выживаемости [I,A].
- Данные о целесообразности проведения адьювантной химиотерапии по-прежнему противоречивы. Адьювантная химиотерапия не может быть рекомендована для рутинного использования в клинической практике. Однако, данные, основанные на ретроспективном анализе, демонстрируют некоторое преимущество в проведении адьювантной химиотерапии у пациентов с «положительными» лимфоузлами, это дополнительное лечение может быть рассмотрено в данном контексте.
- Органосохраняющие подходы с выполнением полной ТУР и одновременной химиолучевой терапией, или дистанционная лучевая терапия в полных дозах являются обоснованной альтернативой для пациентов, не подлежащих хирургическому лечению или отказывающихся от цистэктомии [II,A].
- Одновременное применение цисплатина и лучевой терапии является наиболее распространенным химиолучевым методом.
- В случае отсутствия остаточной опухоли после обследования малого таза и биопсии (pT0), в дополнение к хирургическому методу лечения рекомендуется облучение.
- При проведении контрольной цистоскопии до 70% пациентов являются здоровыми (т.е. у них отсутствует опухоль). Однако в дальнейшем у 1/4 больных развивается новое поражение, требующее дополнительного лечения.
- Идеальным пациентом для выполнения органосохраняющей операции является пациент со стадией T2, размером <5 см, без карциномы in situ, pT0 после повторной ТУР мочевого пузыря, с отсутствием гидронефроза, в хорошем соматическом статусе, с хорошим объемом и функцией мочевого пузыря [II, A]. В обоих случаях рекомендуется ТУР для того, чтобы обеспечить ответ и рестадировать опухоль.

Лечение метастатического рака мочевого пузыря (IV стадия)

- Платиносодержащая комбинированная химиотерапия (метотрексат, винбластин, адриамицин, цисплатин или гемцитабин + цисплатин) увеличивает продолжительность жизни больных [I,A].
- Добавление третьего препарата (паклитаксел) к гемцитабину и цисплатину продемонстрировало преимущество только в той подгруппе пациентов, у которых мочевой пузырь являлся первичным местом возникновения болезни и должен рассматриваться в качестве исследуемого. У пациентов, которым невозможно проведение химиотерапии, основанной на цисплатине, могут быть использованы комбинации на основе карбоплатина либо применение такса-

нов или гемцитабина в монорежиме. У пациентов со статусом ECOG 2 и плохой функцией почек польза от проведения химиотерапии ограничена, и такие пациенты нуждаются в выработке новых стратегий лечения.

- Отдельные больные с T4b и/или N1 стадией могут являться кандидатами для выполнения цистэктомии и лимфодиссекции или лучевой терапии после предшествующей системной химиотерапии.
- Роль антиангиогенных препаратов в качестве первой и второй линий терапии продолжает изучаться в клинических исследованиях. Винфлюнин появился в качестве альтернативы использования во второй линии у пациентов при прогрессировании болезни после первой линии терапии на основе платины [I, B], обеспечивая увеличение выживаемости у данной категории больных.
- Лучевая терапия с паллиативной целью может использоваться для уменьшения симптомов, ассоциированных с опухолевым процессом. Определяется роль консолидирующей лучевой терапии после проведения химиотерапии у пациентов с локорегионарными рецидивами.

Оценка эффективности

- Оценка эффективности лечения с проведением повторной цистоскопии и цитологическим исследованием является обязательной процедурой у больных после БЦЖ терапии и органосохраняющего лечения. Рекомендуются оценка эффективности в процессе проведения химиотерапии с выполнением изначальных радиологических исследований.

Наблюдение

- Для пациентов, получавших дистанционную лучевую терапию, цистоскопия и цитологическое исследование мочи должны проводиться каждые 3 месяца в течение первых 2 лет и далее каждые 6 месяцев. После цистэктомии клинический контроль должен осуществляться каждые 3 месяца в течение первых 2 лет и в последующем каждые 6 месяцев в течение 5 лет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Eble JN, Sauter G, Epstein JI et al. *World Health Organization Classification of Tumors. Tumors of the Urinary System and Genital Organs. Pathology and Genetics. Lyon: IARC Press, 2004.*
2. Epstein JI. The new World Health Organization/International Society of Urological Pathology (WHO/ISUP) classification for TA, T1 bladder tumors: is it an improvement? *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 47: 83–89.
3. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R et al. *EAU guidelines on non-muscleinvasive urothelial carcinoma of the bladder. Eur Urol* 2008; 54: 303–314.
4. Divrik RT, Yildirim U, Zorlu F et al. The effect of repeat transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with T1 tumors of the bladder who received intravesical mitomycin: a prospective, randomized clinical trial. *J Urol* 2006; 175: 1641–1644.
5. Orsola A, Cecchini L, Raventos CX et al. Risk factors for positive findings in patients with high-grade T1 bladder cancer treated with transurethral resection of bladder tumour (TUR) and bacille Calmette-Guerin therapy and the decision for a repeat TUR. *BJU Int* 2009; 205: 202–207.
6. Sylvester RJ, van der Meijden A, Witjes JA et al. High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *Urology* 2005; 66: 90–107.
7. Turner WH, Markwalder R, Perrig S et al. Meticulous pelvic lymphadenectomy in surgical treatment of the invasive bladder cancer: an option or a must? *Eur Urol* 1998; 33 (Suppl 4): 21–22.
8. Karl A, Carroll PR, Gschwend JE et al. The impact of lymphadenectomy and lymph node metastasis on the outcomes of radical cystectomy for bladder cancer. *Eur Urol* 2009; 55: 826–835.
9. Gospodarowicz MK, Blandy JP. *Radiation therapy for organ-conservation for invasive bladder carcinoma. Baltimore: Lippincott, Williams and Wilkins, 2000.*
10. Neoadjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; CD005246.
11. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data Advanced Bladder Cancer (ABC) Metaanalysis Collaboration. *Eur Urol* 2005; 48: 189–201.
12. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer (individual patient data). *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD006018.

13. Bellmunt J, Hautmann RE. Open to debate. The motion: perioperative chemotherapy in muscle invasive bladder cancer improves survival. *Eur Urol* 2008; 54: 1192–1197.
14. Solsona E, Climent MA, Iborra I et al. Bladder preservation in selected patients with muscle-invasive bladder cancer by complete transurethral resection of the bladder plus systemic chemotherapy: long-term follow-up of a phase 2 nonrandomized comparative trial with radical cystectomy. *Eur Urol* 2008; 55: 911–919.
15. Shipley WU, Zietman AL, Kaufman DS et al. Selective bladder preservation by trimodality therapy for patients with muscularis propria-invasive bladder cancer and who are cystectomy candidates—the Massachusetts General Hospital and Radiation Therapy Oncology Group experiences. *Semin Radiat Oncol* 2005; 15: 36–41.
16. Herr HW. Outcome of patients who refuse cystectomy after receiving neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2008; 54: 126–132.
17. Bellmunt J, de Wit R, Albiol S et al. New drugs and new approaches in metastatic bladder cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 47: 195–206.
18. Bellmunt J, von der Maase H, Mead GM et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine (PCG) and gemcitabine/cisplatin (GC) in patients with locally advanced (LA) or metastatic (M) urothelial cancer without prior systemic therapy. EORTC30987/Intergroup Study. ASCO Annual Meeting Proceedings part I. *J Clin Oncol* 2007.
19. De Santis M, Bellmunt J, Mead G et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/ carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer unfit for cisplatin-based chemotherapy: phase II—results of EORTC Study 30986. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5634–5639.
20. Schultz PK, Herr HW, Zhang ZF et al. Neoadjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: prognostic factors for survival of patients treated with M-VAC with 5-year follow-up. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1394–1401.
21. Fossa SD, Sternberg C, Scher HI et al. Survival of patients with advanced urothelial cancer treated with cisplatin-based chemotherapy. *Br J Cancer* 1996; 74: 1655–1659.
22. Bellmunt J, Maroto P, Mellado B et al. Phase II study of sunitinib as first line treatment in patients with advanced urothelial cancer ineligible for cisplatin-based chemotherapy. ASCO Genitourinary Cancers Symposium 2008 (Abstr 291).
23. Bellmunt J, Theodore C, Demkov T et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4454–4461.
24. Maldonado J, Bellmunt J, Reyes V et al. Improvement in locoregional control rate adding radiotherapy in combination with chemotherapy in the handling of relapsed or incompletely resected transitional bladder cancer. *Radiother Oncol* 2004; 459.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: август 2002 г.

Обновленная версия: декабрь 2009 г.

Перевод с английского: Д. А. Чекини

Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при раке предстательной железы

A. Horwich¹, C. Parker¹, C. Bangma² & V. Kataja³

¹Institute of Cancer Research and Royal Marsden Hospital, Sutton, UK;

²Department of Urology, Erasmus Medical Center, Rotterdam, The Netherlands;

³Department of Oncology, Kuopio University Hospital,
Kuopio and Vaasa Central Hospital, Vaasa, Finland

Заболеваемость

- Заболеваемость раком простаты в европейских странах составляет 78,9 случаев на 100 тыс. мужчин, а смертность от этой патологии — 30,6 случаев на 100 тыс. мужчин в год [II,C]. Это наиболее частая патология среди мужского населения. Хотя заболеваемость и выживаемость широко варьируют в различных странах Евросоюза, показатели смертности существенно не различаются [II,C].
- Субклинические формы рака предстательной железы характерны для большинства мужчин старше 50 лет [II,A]. Популяционный скрининг здорового мужского населения в возрасте 55-69 лет с помощью простат-специфического антигена (ПСА) снижает расчетную смертность от этой патологии на 20%. Скрининг повышает выявляемость и обеспечивает раннюю диагностику бессимптомных форм, которые могут не проявиться клинически в течение жизни. Европейские скрининговые исследования свидетельствуют о снижении смертности от рака простаты на 0,71 на 1000 мужчин, правда, за счет 48 дополнительно пролеченных по радикальной программе пациентов на 1 сохраненную жизнь. Снижения общей смертности при этом не отмечается. Выводы об эффективности популяционного скрининга будут сделаны по результатам более длительного наблюдения за больными и анализа «стоимость-эффективность», а также после оценки качества жизни [I,B].

Диагностика

- Определение ПСА и пальцевое ректальное обследование (ПРО) должны проводиться при наличии клинических симптомов, подозрительных в отношении рака простаты, а также среди пациентов, желающих участвовать в скрининговых программах.
- Решение о биопсии предстательной железы должно приниматься с учетом параметров ПСА (свободный ПСА, скорость роста и концентрация ПСА), данных ПРО, размеров предстательной железы, этнической принадлежности, возраста, сопутствующей патологии, отношения пациента к этой процедуре и данных предыдущих биопсий [II, B].
- Биопсия предстательной железы должна выполняться на фоне приема антибиотиков под контролем трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ), при этом должны быть получены не менее 8 образцов ткани [III,A].
- При морфологическом исследовании должны быть определены распространенность опухолевого процесса, а также общая и наихудшая степени дифференцировки по классификации Глисона для каждого образца ткани [IV].

Стадирование и оценка риска

- Должны быть оценены общее состояние больного и сопутствующая патология. Пациенты, которые не могут рассматриваться в качестве кандидатов для радикальных программ лечения вследствие неудовлетворительного общего состояния, обычно не нуждаются в проведении тщательного стадирующего обследования [V]. Клиническая T стадия может быть установлена с помощью ПРО, дополненного при необходимости УЗИ/МРТ.
- Для мужчин с клинически локализованным процессом должна быть установлена категория риска: низкая (T1-2a, показатель Глисона <7 и ПСА <10), высокая (T3-4, показатель Глисона >7 и ПСА >20) или промежуточная (все остальные). Другие прогностические номограммы могут помочь в информированном выборе пациентов.
- *Низкий риск.* Как правило, нет необходимости в тщательном обследовании. В этой группе большее количество позитивных биопсийных образцов, протяженность вовлечения какого-либо из них в опухолевый процесс, концентрация ПСА и более низкое соотношение свободного и общего ПСА ассоциируются с риском занижения стадии по сравнению с данными, полученными в результате простатэктомии [III, A].
- *Промежуточный риск.* Сканирование костей необходимо выполнять при клинических симптомах поражения костной системы, показателе Глисона $>4+3$ или уровне ПСА >15 $\mu\text{г/л}$. Роль обследования органов малого таза с помощью КТ или МРТ до конца не ясна [III, B].
- *Высокий риск.* Должно быть рассмотрено выполнение КТ/МРТ таза, а также скинтиграфия костей [III, B].

Лечение

- Единой концепции относительно того, какой метод является наилучшим, нет. Больной должен быть информирован о возможных пользе и вреде различных лечебных опций и проконсультирован хирургом и радиологом. Необходимо предупредить пациента о возможных нарушениях в результате лечения сексуальной функции, фертильности, а также недержании мочи. Наружное облучение должно проводиться с использованием конформных методик. Криотерапия, HIFU и фокальная терапия не рекомендованы в качестве стандартных методик на первом этапе лечения и остаются предметом дальнейших исследований [II, C].

Локализованный рак предстательной железы

- *Низкий риск.* Лечение может включать в себя радикальную простатэктомию, наружное облучение, брахитерапию с перманентными имплантатами или высокодозную брахитерапию, а также активное наблюдение. Немедленная гормонотерапия в самостоятельном варианте на первом этапе не рекомендуется. Тактика тщательного наблюдения с отсроченной гормонотерапией при прогрессировании с появлением клинических симптомов возможна у больных, которым не может быть проведено радикальное лечение, а также у больных, которые не расположены к проведению радикального лечения. Не существует каких-либо завершенных рандомизированных исследований, которые бы сравнивали перечисленные выше лечебные опции в группе низкого риска. Проспективные нерандомизированные исследования содержат информацию о смертности при использовании каждого из лечебных подходов и могут быть использованы в клинической практике. 10-летняя специфическая выживаемость приближается к 100% для каждого из лечебных подходов, включая активное наблюдение для отдельных больных [III, A].

- *Промежуточный риск.* Лечебные опции включают радикальную простатэктомию, наружное облучение, брахитерапию с перманентными имплантатами. Немедленная гормонотерапия в самостоятельном варианте на первом этапе не рекомендуется. Тактика тщательного наблюдения с отсроченной гормонотерапией при прогрессировании с появлением клинических симптомов может быть использована у больных, которым не может быть проведено радикальное лечение, а также у больных, которые не расположены к проведению радикального лечения [III,A].

Четвертое исследование Скандинавской группы по изучению рака простаты (SPCG) является единственным, сравнивающим радикальную простатэктомию с активным наблюдением. В исследование включались мужчины моложе 75 лет с впервые установленным диагнозом клинически локализованного рака простаты, отрицательными результатами сканирования костей, уровнем ПСА <50 нг/мл и ожидаемой продолжительностью жизни ≥ 10 лет. Эти больные были включены в исследование в Скандинавии в начале 90-х годов, когда определение уровня ПСА не было рутинной процедурой, поэтому результаты могут быть неприменимы к случаям, выявленным в результате скрининга. Многие из 695 больных соответствовали группе высокого риска, у 18% уровень ПСА превышал 20 нг/мл, а у 13% показатель Глисона соответствовал 8-10. При медиане времени наблюдения 11 лет в группах хирургического лечения и активного наблюдения умерли 137 и 156 больных соответственно ($p=0,09$). Актуальный риск смерти от рака простаты на протяжении 12 лет составил 12,5 и 17,9% в группах хирургического лечения и выжидательной тактики соответственно ($p=0,03$). Иными словами, для того чтобы избежать одного летального исхода, связанного с раком простаты, требовалось прооперировать 18,5 человек. Положительное влияние оперативного лечения на специфическую смертность было ограничено группой мужчин в возрасте ≤ 65 лет. Радикальная простатэктомия увеличивала частоту эректильной дисфункции на 35% (80% vs 45%) и подтекания мочи на 28% (49% vs 21%) в сравнении с наблюдением, хотя эти показатели не могут быть автоматически перенесены на крупные хирургические стационары с большим опытом подобных операций и не означают ухудшения качества жизни в целом по сравнению с выжидательной тактикой.

- *Высокий риск или местно-распространенный процесс.* Лечебные опции включают радикальную простатэктомию или наружное облучение в сочетании с (нео)адьювантной терапией. Немедленная гормонотерапия в самостоятельном варианте на первом этапе не рекомендуется. Выжидательная тактика с отсроченной гормонотерапией возможна у больных, которым не может быть проведено радикальное лечение, а также у больных, которые не расположены к проведению радикального лечения. Подходы к локальному лечению местно-распространенного рака простаты базируются на результатах единственного рандомизированного контролируемого исследования SPCG-7, в котором приняли участие 875 мужчин (T2-3, ПСА <70, N0M0), получавших в течение 3 мес. комбинированную андрогенную блокаду (КАБ) с последующей монотерапией флутамидом и рандомизированных на 2 группы — получавших и не получавших лучевую терапию по радикальной программе. Было отмечено положительное влияние радикальной лучевой терапии на специфическую (11,9% vs 23,9%; $p<0,001$) и общую (29,6% vs 39,4%; $p=0,004$) смертность [I,B].

Неоадьювантная и адьювантная терапия

- Неоадьювантная гормонотерапия агонистами LHRH в течение 3-6 мес. рекомендуется для пациентов группы высокого риска, получающих лучевую терапию по радикальной программе, и должна быть рассмотрена в группе больных промежуточного риска [I,A]. В исследовании TROG 96-01 818 больных местно-распространенным раком простаты были рандомизированы в группы 1)

лучевой терапии, 2) лучевой терапии в сочетании с 3-месячной неоадъювантной и конкурентной КАБ и 3) лучевой терапии в сочетании с 6-месячной КАБ. 5-летняя выживаемость без маркерного рецидива составила 38% (95%CI 32-44) в группе хирургического лечения, 52% (95%CI 45-58) — в группе 3-месячной КАБ и 56% (95%CI 50-63) — в группе 6-месячной КАБ. По сравнению с лучевой терапией в самостоятельном варианте 6-месячная гормонотерапия существенно улучшила 5-летнюю специфическую выживаемость с 91% до 94% (HR 0,56; 95%CI 0,32-0,98; $p=0,04$). В исследовании RTOG 86-10 456 больных с T2-4 получали КАБ в течение 2 мес. до и во время лучевой терапии или только лучевую терапию. Отмечено статистически значимое снижение 10-летней специфической смертности (23% vs 36%; $p=0,01$) при добавлении КАБ.

- Адъювантная гормонотерапия в течение 2-3 лет рекомендуется больным группы высокого риска, получающим неоадъювантную гормонотерапию и лучевую терапию по радикальной программе [I,A].
- В исследовании RTOG 9202 1554 больных в течение 4 мес. получали неоадъювантную и конкурентную КАБ в сочетании с радикальной лучевой терапией и затем были рандомизированы в группы дополнительной 2-летней адъювантной андрогенной депривации или наблюдения. По данным незапланированного подгруппового анализа адъювантная терапия улучшила общую выживаемость в подгруппе больных с показателем Глисона 8-10 (81,0% vs 70,7%; $p=0,044$). В исследовании EORTC 22961 970 больных были рандомизированы в группы 6 мес. и 36 мес. андрогенной депривации в дополнение к радикальной лучевой терапии. 5-летняя общая смертность в группах короткой и длительной адъювантной терапии составила 19,0% и 15,2% соответственно.
- Бикалутамид 150 мг/сут. является альтернативой аналогам LHRH у мужчин, желающих сохранить сексуальную функцию в период лечения. У мужчин, начинающих длительный (>6 мес.) прием бикалутамида, необходимо рассмотреть проведение профилактического облучения грудных желез в течение первого месяца терапии (однократная фракция 8 Гр при использовании ортовольтажа или лучевая терапия электронным пучком) [I,B].
- Мужчины, начинающие терапию аналогами LHRH, должны быть проинформированы о том, что регулярные упражнения уменьшают слабость и улучшают качество жизни [II, B].
- Послеоперационная лучевая терапия в ближайшие сроки после радикальной простатэктомии в рутинной практике не рекомендуется. Адъювантная гормонотерапия после радикальной простатэктомии не рекомендуется [I,A].
- В трех рандомизированных исследованиях (EORTC 22911, SWOG 8794, ARO 96092) было проведено сравнение послеоперационной лучевой терапии и наблюдения после радикальной простатэктомии. В каждом исследовании было показано преимущество послеоперационной радиотерапии в отношении снижения ПСА, однако отдаленные результаты известны лишь для исследования SWOG, в котором приняли участие 425 мужчин с pT₃ стадией. Общая выживаемость была лучше в группе адъювантной лучевой терапии (HR 0,72; 95% CI 0,55-0,96; $p=0,023$). В то же время среди 211 больных, рандомизированных в группу наблюдения, только 70 (33%) в дальнейшем понадобилась лучевая терапия спасения. В исследовании SWOG 8794 в широком смысле было проведено сравнение радикального (адъювантная лучевая терапия) и паллиативного (отсроченная гормонотерапия) подходов. Не следует полагать, что преимущества в выживаемости при проведении адъювантной лучевой терапии будут распространяться на пациентов, у которых проводится мониторинг уровня ПСА с ранним назначением лучевой терапии спасения при повышении уровня маркера.

- Лучевая терапия на ложе простаты чревата развитием ряда осложнений со стороны мочевыводящих путей, кишечника и сексуальной функции. Например, в исследовании SWOG 8794 сообщается о развитии стриктуры уретры у 17,8% мужчин в группе адьювантной лучевой терапии в сравнении с 9,5% в группе наблюдения (RR 1,9; 95% CI 1,1-3,1; $p=0,02$). Общая частота недержания мочи составила 6,5% и 2,8% соответственно (RR 2,3; 95% CI; 0,9-5,9; $p=0,11$), осложнения со стороны прямой кишки составили 3,3% и 0% соответственно ($p=0,02$).

Лечение рецидивов после радикальной терапии

- После радикальной простатэктомии больные должны наблюдаться с определением уровня ПСА с помощью чувствительной методики; при повышении ПСА рекомендуется назначение лучевой терапии спасения на ложе предстательной железы [II, B].
- В настоящее время отсутствуют какие-либо рандомизированные исследования, сравнивающие радиотерапию спасения и наблюдение у мужчин с повышением уровня ПСА. Ретроспективный анализ группы пациентов с повышением ПСА после хирургического лечения позволяет сравнить отдаленные результаты при наблюдении без лечения ($n=397$) и проведении лучевой терапии спасения ($n=160$). В общей сложности в этой группе зарегистрированы 116 летальных исходов, пригодных для анализа. Лучевая терапия спасения ассоциировалась с существенным снижением смертности от рака простаты (HR 0,32; 95% CI 0,19-0,54; $p<0,001$). Снижение смертности от рака простаты, связанное с лучевой терапией спасения, было максимальным в подгруппе больных с периодом удвоения уровня ПСА <6 мес.
- Биопсия ложа простаты у больных, перенесших радикальную простатэктомию по поводу рака простаты, не показана [V].
- Биопсия простаты после лучевой терапии должна выполняться только у мужчин, страдающих раком простаты, которые рассматриваются в качестве кандидатов для местной терапии спасения (т.е. HIFU, криотерапия, хирургия спасения) [V].
- Гормонотерапия у мужчин, страдающих раком простаты и имеющих маркерный рецидив, в рутинной практике не рекомендуется за исключением следующих случаев:
 - местное прогрессирование с наличием симптомов или
 - доказанные метастазы или
 - время удвоения ПСА <3 мес. [III, A].

Наблюдение после радикального лечения

- Рутинное ПРО не рекомендуется до тех пор, пока ПСА остается на исходном уровне [III, A].
- При наличии стойких симптомов, подозрительных в отношении постлучевой энтеропатии, необходимо полное обследование, включая сигмоскопию, для исключения колита или колоректального рака.

Метастатическая болезнь

- Стандартом первой линии терапии является андрогенная супрессия, осуществляемая с помощью билатеральной орхэктомии или агонистов LHRH. Для профилактики синдрома «вспышки» перед началом терапии агонистами LHRH должен быть назначен короткий курс лечения антиандрогенами. Современные аналоги LHRH, по-видимому, обеспечивают адекватное снижение уровня тестостерона и не требуют назначения антиандрогенов для контроля выброса тестостерона. Ожидаются последние результаты оценки прерывистой гормонотерапии, хотя предшествующие данные свидетельствуют о

сходной эффективности такого подхода и постоянной гормональной абляции. Больные с рефрактерной к кастрации болезнью должны продолжать лечение с помощью андрогенной супрессии [I,A].

- Многочисленные исследования посвящены оценке эффективности максимальной андрогенной блокады, состоящей из антиандрогенов, добавляемых к аналогам LHRH (или орхэктомии). В мета-анализе 27 исследований сообщается о 5-летней выживаемости, равной 25,4% при максимальной андрогенной блокаде и 23,6% при андрогенной депривации в самостоятельном виде ($p=0,11$). Вместе с тем, анализ исследований с использованием комбинаций нестероидных антиандрогенов с андрогенной депривацией свидетельствует о некотором преимуществе такого подхода (27,6% vs 24,7%; $p=0,05$). Более выраженные различия зафиксированы в ранних исследованиях, когда поставки препаратов LHRH были менее надежными; в более поздних исследованиях сравнение орхэктомии и орхэктомии в сочетании с флутамидом не показало преимуществ максимальной андрогенной блокады при более низком качестве жизни в этой группе. С учетом отсутствия выраженных преимуществ в выживаемости, стоимости и токсичности антиандрогенов, стандартом первой линии гормонотерапии рака простаты должна быть андрогенная депривация.
- Больные с рефрактерной к кастрации болезнью должны получать вторую линию (антиандрогены), третью линию (кортикостероиды) и возможно четвертую линию (эстрогены или кетоконазол) гормонотерапии [II,C].
- Антиандроген флутамид был изучен при резистентной к кастрации болезни и позволил достичь объективных эффектов примерно у 15% больных без улучшения показателей выживаемости.
- Низкие дозы кортикостероидов снижают функцию надпочечников, включая продукцию андрогенов, а также преднизона или дексаметазона и могут использоваться при резистентном к кастрации раке простаты с предполагаемой частотой достижения эффектов примерно в 1/3 случаев.
- Эстрогены эффективны также примерно в 20-40% случаев рака простаты, прогрессирующего на фоне гормональной депривации, правда, могут обуславливать побочные эффекты в виде раздражения желудочно-кишечного тракта, задержки жидкости и венозных тромбозов, что встречается не часто.
- Больные, у которых добавление антиандрогенов оказалось эффективным, в дальнейшем могут получить пользу от отмены этих препаратов.
- При рефрактерной к кастрации болезни с наличием симптомов может быть рассмотрено назначение доцетаксела 1 раз в 3 нед.
- В ряде случаев эффект при проведении химиотерапии может сопровождаться первоначальным подъемом уровня ПСА. Использование наилучшего значения ПСА в качестве суррогатного маркера оценки выживаемости является спорным.
- Митоксантрон может рассматриваться при противопоказаниях к назначению доцетаксела, однако уступает последнему в способности контролировать симптомы и не увеличивает выживаемость [I,B].
- В большом рандомизированном многоцентровом исследовании III фазы (TAX327) сравнивались два различных режима доцетаксела и комбинация митоксантрона и преднизолона. В общей сложности 1006 больных были рандомизированы в группы: 1) доцетаксел 30 мг/м² еженедельно 5 введений каждые 6 недель; 2) доцетаксел 75 мг/м² каждые 3 нед. и 3) митоксантрон 12 мг/м² каждые 3 нед. Пациенты всех трех групп получали преднизон. Медиана продолжительности жизни составила 19,2 мес. в группе 3-недельного доцетаксела, 17,8 мес. — в группе еженедельного доцетаксела и 16,3 мес. — в группе митоксантрона. Менее 1/4 больных, получавших лечение доцетакселом, отметили существенное улучшение качества жизни. Примерно у половины больных,

получавших доцетаксел, отмечено снижение уровня ПСА на 50%. Побочные эффекты доцетаксела включали нейтропению III-IV степени у 32% больных, получавших доцетаксел каждые 3 нед., и только у 1,5% больных, получавших этот препарат еженедельно. Среди других побочных эффектов встречались слабость, алоpecia, диарея, нейропатия, периферические отеки, снижение половой функции. Был сделан вывод о преимуществе трехнедельного режима введения доцетаксела с точки зрения паллиативного эффекта и продолжительности жизни. Комбинация доцетаксела с эстрамустином также является эффективным режимом, но более токсична.

- Паллиативная дистанционная лучевая терапия должна быть назначена больным с рефрактерной к кастрации болезнью при метастазах в кости с болевым синдромом. Фракционирование 1x8 Гр эквивалентно по анальгетическому эффекту мультифракционным схемам [I,A].
- Проспективное рандомизированное исследование с участием 288 пациентов с болевым синдромом показало отсутствие преимуществ как в отношении скорости достижения, так и продолжительности анальгетического эффекта при облучении в дозе 30 Гр за 10 фракций по сравнению с однократной фракцией 8 Гр. Этот факт нашел подтверждение в ряде исследований и обзоров.
- Введение радиоактивных изотопов (стронций-89, самарий-153) может рассматриваться у больных с рефрактерной к кастрации болезнью при наличии метастазов в костях с болевым синдромом [I,B].
- Монотерапия стронцием-89 более эффективна по сравнению с плацебо в отношении уменьшения болевого синдрома, связанного с метастазами в костях, у больных с рефрактерной к кастрации болезнью. В Канадском исследовании были проанализированы результаты лечения 126 мужчин, получавших с паллиативной целью дистанционную лучевую терапию по поводу метастазов в костях. Было показано, что стронций обеспечивает увеличение времени до возобновления болевого синдрома. Самарий-153 также изучался в клинических исследованиях с участием больных раком простаты.
- Внутривенное введение бисфосфонатов должно быть рассмотрено при болях в костях и неэффективности паллиативной лучевой терапии и стандартных обезболивающих средств [I,B].
- Saad с соавторами сообщили о результатах рандомизированного исследования с тремя группами сравнения у больных с рефрактерным к кастрации метастатическим раком простаты, которые получали 1) золедроновую кислоту 4 мг в/в каждые 3 нед.; 2) золедроновую кислоту 8 мг в/в каждые 3 нед. и 3) плацебо. Все больные продолжали гормональную депривацию или другие виды противоопухолевого лечения по показаниям. В каждую группу было включено более 200 пациентов. Основным оценивавшимся показателем было связанное с костной системой событие (СКСС), например патологический перелом, компрессия спинного мозга, потребность в хирургическом или лучевом лечении костных метастазов, а также необходимость в смене специфической терапии. Высокие дозы золедроната вызывали нарушение функции почек, и больным, которые были рандомизированы в группу золедроновой кислоты в дозе 8 мг, требовалось уменьшение дозы препарата до 4 мг. При сроке наблюдения 15 мес. меньшее количество СКСС было зафиксировано в группе золедроната 4 мг по сравнению с плацебо (33% vs 44%; $p = 0,02$). В то же время различия между группами золедроната 8 мг и плацебо были статистически не значимыми. Не обнаружено различий между сравниваемыми группами и по таким показателям как время до прогрессирования, общее состояние и качество жизни. При использовании золедроновой кислоты у этой категории больных следует взвешивать ожидаемую пользу и возможный риск побочных эффектов, к которым в случае бисфосфонатов относятся анемия, лихорадка, отеки, слабость, миалгии и остеонекрозы челюсти.

- При метастатическом поражении позвоночника с болевым синдромом у больных с рефрактерным к кастрации РПЖ должна выполняться МРТ для исключения субклинической компрессии спинного мозга [III,В].
- Компрессия спинного мозга существенно ухудшает прогноз, и раннее распознавание этого осложнения является залогом успешного лечения. Ретроспективный анализ результатов лечения больных метастатическим раком простаты с отсутствием симптомов компрессии спинного мозга показал, что у 16% больных с помощью МРТ удалось диагностировать это осложнение, при этом радиологические признаки компрессии спинного мозга в дальнейшем возникли у 11% больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ et al. ESRPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009; 360: 1320–1328.
2. Thompson IM, Ankerst DP, Chi C et al. Assessing prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 529–534.
3. D'Amico AV, Whittington R, Schultz D et al. Outcome based staging for clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1997; 158: 1422–1426.
4. Shariat SF, Karakiewicz PI, Roehrborn CG, Kattan MW. An updated catalog of prostate cancer predictive tools. *Cancer* 2008; 113: 3075–3099.
5. Suardi N, Capitanio U, Chun FK et al. Currently used criteria for active surveillance in men with low-risk prostate cancer. An analysis of pathologic features. *Cancer* 2008; 113: 2068–2072.
6. Gleave ME, Coupland D, Drachenberg D et al. Ability of serum prostate-specific antigen levels to predict normal bone scans in patients with newly diagnosed prostate cancer. *Urology* 1996; 47: 708–712.
7. O'Sullivan J, Norman AR, Cook GJ et al. Broadening the criteria for avoiding staging bone scans in prostate cancer: a retrospective study of patients at the Royal Marsden Hospital. *BJU Int* 2003; 92: 685–689.
8. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD et al. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2007; 8: 459–460.
9. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N Engl J Med* 2008; 358: 1250–1261.
10. Van den Bergh RC, Roemeling S, Roobol MJ et al. Outcomes of men with screen-detected prostate cancer eligible for active surveillance who were managed expectantly. *Eur Urol* 2009; 102: 1068–1073.
11. Klotz L. Active surveillance with selective delayed intervention: using natural history to guide treatment in good risk prostate cancer. *J Urol* 2004; 172: S48–S51.
12. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Filén F et al. Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1144–1154.
13. Steineck G, Helgesen F, Adolffson J et al. Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. *N Engl J Med* 2002; 347: 790–796.
14. Johansson E, Bill-Axelsson A, Holmberg L et al. Scandinavian Prostate Cancer Group Study No. 4. Time, symptom burden, androgen deprivation, and self-assessed quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting: the Randomized Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4 (SPCG-4) clinical trial. *Eur Urol* 2009; 55: 422–430.
15. Widmark A, Klepp O, Solberg A et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer: an open randomised phase III trial. *Lancet* 2009; 373: 301–308.
16. Denham JW, Steigler A, Lamb DS et al. Short-term androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: results from the Trans-Tasman Radiation Oncology Group 96.01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2005; 6: 841–845.
17. Pilepich MV, Winter K, John MJ et al. Phase III radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 86–10 of androgen deprivation adjunct to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 1243–1252.
18. D'Amico AV, Manola J, Loffredo M et al. 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 821–827.
19. Roach M 3rd, Bae K, Speight J et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol* 2008; 26: 585–591.
20. Hanks GE, Pajak TF, Porter A et al. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cyoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3972–3978.

21. Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 2516–2527.
22. McLeod DG, Iversen P, See WA et al. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. *BJU Int* 2006; 97: 247–254.
23. Widmark A, Fossa SD, Lundmo P et al. Does prophylactic breast irradiation prevent antiandrogen induced gynecomastia? Evaluation of 253 patients in the randomized Scandinavian trial SPCG-7/SFUO-3. *Urology* 2003; 61: 145–151.
24. Segal RJ, Reid RD, Courneya KS et al. Resistance exercise in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1653–1659.
25. Bolla M, van Poppel H, Collette L et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911. *Lancet* 2005; 366: 572–578.
26. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term follow up of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009; 181: 956–962.
27. Wiegel T, Bottke D, Steiner U et al. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2924–2930.
28. Trock BJ, Han M, Freedland SJ et al. Prostate cancer specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2008; 299(18): 2760–2769.
29. Doneux A, Parker CC, Norman A et al. The utility of digital rectal examination after radical radiotherapy for prostate cancer. *Clin Oncol* 2005; 17: 172–173.
30. Calais da Silva FE, Bono AV, Whelan P et al. Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomised phase 3 study of the South European Urological Group. *Eur Urol* 2009; 55: 1269–1277.
31. Prostate Cancer Trialists Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000; 355: 1491–1498.
32. Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED et al. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 1998; 339: 1036–1042.
33. McLeod DG, Benson RC Jr, Eisenberg MA et al. The use of flutamide in hormone refractory metastatic prostate cancer. *Cancer* 1993; 72: 3870–3873.
34. Fossa SD, Slee PH, Brausi M et al. Flutamide versus prednisone in patients with prostate cancer symptomatically progressing after androgen-ablative therapy: a phase II study of the European organisation for research and treatment of cancer genitourinary group. *J Clin Oncol* 2001; 19: 62–71.
35. Tannock I, Gospodarowicz M, Meakin W et al. Treatment of metastatic prostatic cancer with low dose prednisone: evaluation of pain and quality of life as pragmatic indices of response. *J Clin Oncol* 1989; 7: 590–597.
36. Venkitaraman R, Thomas K, Huddart RA et al. Efficacy of low dose dexamethasone in castration refractory prostate cancer. *BJU Int* 2008; 101: 440–443.
37. Smith DC, Redman BG, Glaherty LE et al. A phase II trial of oral diethylstilbestrol as a second line hormonal agent in advanced prostate cancer. *Urology* 1998; 52: 257–260.
38. Scher HI, Kelly WK. Flutamide withdrawal syndrome: its impact on clinical trials in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1566–1572.
39. Tannock IF, de Witt R, Berry WR et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1502–1512.
40. Berthold DR, Pond GR, Soban F et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 242–245.
41. Petrylak DP, Tangen C, Hussain M et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1513–1520.
42. Price P, Hoskin PJ, Easton D et al. Prospective randomised trial of single and multifraction radiotherapy schedules in the treatment of painful bony metastases. *Radiother Oncol* 1986; 6: 247–255.
43. Chow E, Harris K, Fan G et al. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1423–1436.
44. Quilty PM, Kirk D, Bolger JJ et al. A comparison of the palliative effects of strontium-89 and external beam radiotherapy in metastatic prostate cancer. *Radiother Oncol* 1994; 31: 33–40.
45. Porter AT, McEwan AJ, Powe JE et al. Results of a randomized phase-III trial to evaluate the efficacy of strontium-89 adjuvant to local field external beam irradiation in the management of endocrine resistant metastatic prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25: 805–813.
46. Serafini AN, Houston SJ, Resche I et al. Palliation of pain associated with metastatic bone cancer using samarium-153 lexidronam: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1574–1581.
47. Saad F, Gleason DM, Murray R et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 879–882.

48. Small EJ, Smith MR, Seaman JJ et al. Combined analysis of two multicentre, randomized, placebo-controlled studies of pamidronate disodium for the palliation of bone pain in men with metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4277–4284.
49. Loblaw DA, Perry J, Chambers A, Laperriere NJ. Systematic review of the diagnosis and management of malignant extradural spinal cord compression: the Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiatives Neuro-Oncology Disease Site Group. *J Clin Oncol* 2003; 23: 2028–2037.
50. Venkitaraman R, Sohaib SA, Barbachano Y et al. Detection of occult spinal cord compression with magnetic resonance imaging of the spine. *Clin Oncol* 2007; 19: 528–531.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: февраль 2002 г.

Обновленная версия: март 2010 г.

Перевод с английского: г.м.н. М. Б. Стенина

Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при смешанных и несеминомных герминогенных опухолях

H.-J. Schmoll¹, K. Jordan¹, R. Huddart², M. P. Laguna Pes³, A. Horwich²,
K. Fizazi⁴ & V. Kataja⁵

¹Department of Oncology/Haematology/Haemostaseology,
University Hospital Halle, Halle, Germany;

²Department of Academic Radiotherapy, Institute of Cancer Research,
Royal Marsden Hospital, Sutton Hospital, UK;

³Department of Urology, AMC University Hospital, Amsterdam, The Netherlands;

⁴Department of Medicine, Institute Gustave Roussy, Villejuif, France;

⁵Department of Oncology, Kuopio University Hospital,
Kuopio and Vaasa Central Hospital, Vaasa, Finland

Заболеваемость

- Заболеваемость опухолями яичка в Европе удваивается каждые 20 лет. В среднем заболеваемость раком яичка в Европе составляет 6,3 на 100 тыс. чел. мужского населения, достигая наивысших показателей в странах севера Европы — 6,8 на 100 тыс. чел. При этом смертность остается крайне низкой — 0,38/100 тыс. мужчин.
- Около 60% герминогенных опухолей являются несеминомными или смешанной гистологии, 40% — семиномы. Инвазивный рак яичка развивается из внутриканальцевой неоплазии (TIN), которая часто обнаруживается в окружающей опухоль здоровой паренхиме яичка. При выполнении биопсии контралатерального яичка у 2—5% пациентов в нем также обнаруживается TIN, что согласуется с развитием билатеральных опухолей у 2-3% больных.

Диагностика

- Диагноз устанавливается на основании гистологического исследования яичка после выполнения орхофуникулэктомии или резекции яичка [IV,B].
- У пациентов с клинической картиной внегонадной герминогенной опухоли диагноз устанавливается на основании биопсии или высокого уровня α -фетопротейна (АФП) или β -хорионического гонадотропина (β -ХГ).
- Пациентам с обширным метастатическим поражением легких или других органов по жизненным показаниям показано немедленное начало химиотерапии. Диагноз в этих случаях может быть установлен без выполнения биопсии на основании сочетания типичной клинической картины и повышенных уровнях АФП или β -ХГ [IV,B].

Стадирование и оценка прогноза

- Всем пациентам выполняется полный общий анализ крови, биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, электролиты, «печеночные» ферменты).
- У всех пациентов исследуются опухолевые маркеры (АФП, β -ХГ, ЛДГ) перед и через 7-10 дней после орхофуникулэктомии, КТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза. Ультразвуковое исследование обоих яичек выполняется с использованием датчика 7,5 МГц [III,B].
- Необходимо выполнение МРТ головного мозга у больных с плохим прогнозом по IGCCCG или при клинических симптомах [IV,B].

- Сцинтиграфия костей скелета выполняется при наличии клинических симптомов [IV,B].
- ПЭТ не дает дополнительной информации, и рутинное применение не рекомендуется [I,B].
- Если пациент планирует в дальнейшем отцовство, то рекомендуется до начала химиотерапии определить уровни тестостерона, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), выполнить спермограмму и заморозку спермы.
- Если по данным КТ выявляются подозрительные на метастазы забрюшинные лимфоузлы (до 1см), то КТ следует повторить через 6 недель для принятия решения о дальнейшей тактике лечения.
- В случае если у пациента по данным обследования нет метастазов, но имеются повышенные уровни опухолевых маркеров, то необходимо мониторировать их уровень до нормализации. Прекращение снижения уровня маркеров свидетельствует о диссеминации процесса.
- Обязательна уже на раннем этапе консультация химиотерапевта.
- Возможно выполнение биопсии здорового контралатерального яичка, особенно при его атрофии (объем <12 мл) в молодом возрасте (до 30 лет) [III,A].
- Стадирование осуществляется в соответствии с классификацией TNM. Для больных с метастазами обязательно определение прогностической группы согласно классификации International Germ Cell Consensus Group (IGCCCG), таблица №1.
- Патоморфологическое заключение должно строиться на основании классификации ВОЗа и включать в себя описание: локализации опухоли, ее размера, распространение (описание сосудистой инвазии или врастание в оболочки яичка), наличие внутрипротоковой карциномы. При смешанных опухолях необходимо описать каждый компонент с указанием его доли.

Таблица №1. Прогностическая классификация IGCCCG (International Germ Cell Consensus Classification) для больных с несеминомой метастатической опухолью

<p><u>Хороший прогноз:</u> при наличии всего нижеприведенного:</p> <ul style="list-style-type: none"> • АФП <1000 нг/мл и b-ХГ <5000 МЕ/л (<1000 нг/л) и ЛДГ <1,5 x ВГН* и • Локализация первичной опухоли в яичке/забрюшинном пространстве и • Отсутствие нелегочных висцеральных метастазов
<p><u>Промежуточный прогноз:</u> при наличии всего из нижеприведенного:</p> <ul style="list-style-type: none"> • АФП 1000 — 10000 нг/мл или b-ХГ 5000 — 50000 МЕ/л или ЛДГ <1,5 — 10 x ВГН и • Локализация первичной опухоли в яичке/забрюшинном пространстве и • Отсутствие нелегочных висцеральных метастазов
<p><u>Плохой прогноз:</u> при наличии любого из нижеприведенного:</p> <ul style="list-style-type: none"> • АФП >10000 нг/мл или b-ХГ >50000 МЕ/л или • ЛДГ >10 x ВГН или • Локализация первичной опухоли в средостении или • Наличие нелегочных висцеральных метастазов

*ВГН — верхняя граница нормы

Таблица №2. Классификация TNM герминогенных опухолей яичка

pTis	внутриканальцевая				
pT1	яичко и придаток яичка, без сосудистой/лимфоидной инвазии				
pT2	яичко и придаток яичка, с сосудистой/лимфоидной инвазией или поражение белочной оболочки				
pT3	прорастание в семенной канатик				
pT4	прорастание в кожу мошонки				
К категории N относят регионарные (забрюшинные) лимфоузлы.					
N1	≤2 см				
N2	>2 до 5 см				
N3	≥5 см				
M1a	метастазы в нерегионарные лимфоузлы или легкое				
M1b	нелегочные висцеральные метастазы				
	ЛДГ		ХГ (ед/мл)		АФП (нг/мл)
S1	<1,5 ВГН	и	<5000	и	<1000
S2	1,5-10 ВГН	или	5000-50000	или	1000-10000
S3	>10 ВГН	или	>50000	или	>10000
Группировка по стадиям:					
Стадия 0	pTis	N0	M0	S0, Sx	
Стадия I	pT1-4	N0	M0	Sx	
Стадия IA	pT1	N0	M0	S0	
Стадия IB	pT2, pT3, pT4	N0	M0	S0	
Стадия IS	любое pT/Tx	N0	M0	S1	
Стадия II	любое pT/Tx	N1-3	M0	Sx	
Стадия IIA	любое pT/Tx	N1	M0	S0, S1	
Стадия IIB	любое pT/Tx	N2	M0	S0, S1	
Стадия IIC	любое pT/Tx	N3	M0	S0, S1	
Стадия III	любое pT/Tx	любое N	M1, M1a	Sx	
Стадия IIIA	любое pT/Tx	любое N	M1, M1a	S0, Sx	
Стадия IIIB	любое pT/Tx	N1-3	M0	S2	
	любое pT/Tx	любое N	M1, M1a	S2	
Стадия IIIC	любое pT/Tx	N1-3	M0	S3	
	любое pT/Tx	любое N	M1, M1a	S3	
	любое pT/Tx	любое N	M1b	любое S	

Лечение первичной опухоли

- Стандартом лечения первичной опухоли является орхофуникулэктомия. Органосохранное лечение возможно только в особых случаях (единственное яичко) и в опытных центрах [II, B]. Орхофуникулэктомию необходимо выполнить до начала другой терапии. Лишь при тяжелом состоянии больного, обу-

словленном распространенностью заболевания, показано немедленное начало химиотерапии. Орхофуникулэктомия выполняется позже при улучшении общего состояния больного.

- В случае если маркеры повышены после орхофуникулэктомии необходимо повторно определить их уровень через 7 дней для расчета их скорости снижения. Необходим последующий мониторинг их уровней каждые 7-14 дней до нормализации или прекращения падения.

Орхофуникулэктомия

- Орхофуникулэктомия выполняется через паховый доступ [II,A]. Крайне важно избегать повреждения кожи мошонки (при выполнении биопсии или удалении яичка). Пораженное опухолью яичко удаляется с семенным канатиком на уровне внутреннего кольца пахового канала. В сомнительных случаях (маленькая опухоль) рекомендовано интраоперационное срочное гистологическое исследование, особенно при решении вопроса об органосохранном лечении.

Органосохранное лечение/ резекция яичка

- В некоторых случаях вместо орхофуникулэктомии возможно выполнение резекции яичка. Такие вмешательства должны выполняться только в опытных учреждениях. Показанием к резекции яичка могут являться: синхронные билатеральные опухоли яичка, метакронная контралатеральная опухоль яичка, опухоль единственного яичка (при условии его достаточной гормональной активности), атрофии контралатерального яичка. Следует помнить, что после резекции яичка в оставшейся ткани яичка всегда имеется внутрипротоковая карцинома, требующая проведения лучевой терапии. Если больной планирует отцовство, ее можно отложить, но на максимально короткий срок.

Диагностика и лечение внутрипротоковой карциномы (ВПК)

- Внутрипротоковая карцинома является предраковым заболеванием. У пациентов с ВПК кумулятивный риск развития ГО яичка в течение 7 лет составляет 70%. У 3%-5% больных с ГО яичка в контралатеральном «здоровом» яичке имеется ВПК, обнаруживаемая с помощью открытой биопсии в 99% случаев. В атрофичном яичке (объем <12 мл) в возрасте до 30 лет риск обнаружения ВПК составляет >34%. Таким образом, у пациентов с высоким риском развития ВПК должна обсуждаться биопсия контралатерального яичка. Данная процедура выполняется одномоментно с орхофуникулэктомией.
- У больных с внегонадной герминогенной забрюшинной опухолью ВПК обнаруживается в 34%, но после проведенной химиотерапии — лишь в 10%. При отсутствии специфического лечения у 70% больных с ВПК в течение 7 лет развивается инвазивная опухоль яичка. Поэтому больные должны быть информированы о потенциальном риске обнаружения ВПК и им необходимо предложить биопсию контралатерального яичка. Учитывая, что длительная выживаемость этих больных близка к 100% вне зависимости от выбранного лечения, пациенту необходимо самому дать возможность принять решение, выполнять ли биопсию здорового яичка или ограничиться клиническим наблюдением. В случае если больной уже получил химиотерапию, биопсию не имеет смысла выполнять в течение первых 2 лет после ее окончания.
- Существуют три основные лечебные опции — орхофуникулэктомия, лучевая терапия и наблюдение — которые должны быть обсуждены с каждым пациентом. Орхофуникулэктомия и лучевая терапия позволяют окончательно вылечить ВПК, но ценой потери фертильности. Так как интервал между обнаружением ВПК и развитием опухоли яичка обычно долгий, для больных, желающих

завести детей, можно предложить наблюдение. При этом необходимо регулярно выполнять УЗИ яичка.

- Лучевая терапия в дозе 20Гр (по 2Гр, 5 фракций в неделю) способна уничтожить все фокусы ВПК. С целью сохранения продукции тестостерона исследовалась возможность снижения суммарной дозы до <20Гр. Не ясно, привело ли это к желаемому результату, однако была отмечена несколько меньшая частота полных эрадикаций ВПК.
- После лучевой терапии необходим регулярный мониторинг уровня тестостерона, так как возможно повреждение функции клеток Лейдига. Аналогичный мониторинг применим и для пациентов после органосохраняющей операции. Всем больным со сниженным уровнем тестостерона и клиническими признаками дефицита андрогенов должна быть предложена заместительная гормональная терапия.
- ВПК может быть обнаружена случайно при биопсии яичка по поводу неопухолевой патологии (бесплодие или внегонадная ГО). При нормальном контрлатеральном яичке орхофуникулэктомия является методом выбора, так как при лучевой терапии возможно повреждение рассеянной радиацией здорового яичка с нарушением фертильности.
- Если у больного с ВПК планируется проведение химиотерапии, лучевая терапия должна быть отложена из-за высокого риска повреждения клеток Лейдига в результате комбинированного лечения. Более того, химиотерапия устраняет ВПК у 2/3 таких больных. Поэтому повторная биопсия должна выполняться не ранее, чем через 2 года после завершения химиотерапии. Рекомендуется выполнять биопсию из двух участков, так как количество опухолевых клеток может уменьшиться в результате эффекта химиотерапии и вероятность «пропустить» их будет высока. Больным с персистирующей ВПК после химиотерапии лечение проводится по описанным выше принципам.

Послеоперационное лечение

- Лечение больных должен проводить онколог, имеющий достаточный опыт в этой патологии. При ранних стадиях заболевания существуют несколько вариантов лечения с различным спектром токсичности, что требует обсуждения с пациентом. При условии правильной терапии возможно вылечить 99% больных с I стадией, 98% — с IIА/В стадией, 90% — с благоприятным прогнозом, 80% — с промежуточным и 60% — с неблагоприятным прогнозом по IGCCCG.

Лечение больных несеминомой I клинической стадии

- Длительная выживаемость больных несеминомой с I клинической стадией составляет 98-100% независимо от выбранной тактики лечения при обязательном соблюдении всех условий правильного его проведения. При наблюдении после орхофуникулэктомии частота рецидивов составляет 27-30% в сроки до 20 лет, хотя 96% рецидивов реализуется в первые 2 года наблюдения. Метастазирование чаще всего возникает в забрюшинном пространстве (54-78%), реже в легких (13-31%), поражение более чем одного висцерального органа крайне редко. Сосудистая инвазия в первичной опухоли является наиболее важным прогностическим признаком. При ее наличии риск метастазирования достигает 48% в сравнении с 14-22% при ее отсутствии. Поэтому выбор тактики лечения пациентов с I стадией основывается, прежде всего, на этом признаке. 2 курса химиотерапии по программе ВЕР наиболее эффективно снижают риск развития рецидива заболевания, однако ассоциированы с отдаленной токсичностью. В настоящее время изучается возможность применения 1 курса ВЕР. Предварительные данные свидетельствуют о схожей эффективности одного и двух курсов (II,А).

- Больные с низким риском рецидива заболевания (без сосудистой инвазии) должны наблюдаться, хотя стандартных рекомендаций по наблюдению пока не существует. При этом подходе 78-86% пациентам после орхофуникулэктомии не потребуется дальнейшее лечение. В случае прогрессирования заболевания назначение химиотерапии приводит к выздоровлению практически 100% больных. Если существуют обстоятельства, мешающие организации должного наблюдения (отдаленное местожительство, характерологические особенности пациента и др.), то рекомендуется проведение 2 курсов химиотерапии по программе ВЕР.
- Для больных с высоким риском рецидива (наличие сосудистой инвазии) существуют два равнозначных подхода: 2 курса адъювантной химиотерапии по программе ВЕР или наблюдение. При первом подходе длительная безрецидивная и общая выживаемости составляют 97% и ~99% соответственно. Недостатком адъювантной химиотерапии в данном случае является то, что половина больных с высоким риском напрасно получают химиотерапию с сопутствующей ей токсичностью, а также возможным нарушением фертильности и потенциальным риском развития вторичных опухолей, что имеет место при больших дозах химиопрепаратов.
- С другой стороны, при наблюдении за пациентами высокого риска часть из них испытывают сильный психологический стресс. Рецидивы могут развиваться через много лет, и последующее лечение может быть более интенсивным. Тем не менее, если наблюдение проводится правильно, >98% рецидивов будут отнесены к хорошему прогнозу и будут вылечены химиотерапией.

Роль нервосберегающей забрюшинной лимфаденэктомии (НЗ ЗЛАЭ)

- Для тех немногих больных, нежелающих подвергаться адъювантной химиотерапии или наблюдению, можно предложить НС-ЗЛАЭ. Данный подход является наименее эффективным и наиболее травматичным. Следует помнить, что около 50% пациентов напрасно подвергнутся операции и связанным с ней побочным эффектам, в частности, с 6-8%-ным риском развития ретроградной эякуляции. Прогрессирование заболевания после НС-ЗЛАЭ наблюдается у ~10% больных, в основном, за счет развития метастазов в легких.

Тактика лечения больных с I стадией несеминомными ГО после орхофуникулэктомии в зависимости от степени риска



Лечение больных несеминомой IIA стадии

- Данные стадии заболевания относятся к группе хорошего прогноза по IGCCCG.
- Возможно применение одной из двух стратегий, обеспечивающих схожие отдаленные результаты:
 - Стратегия 1. Наблюдение каждые 6 недель до уменьшения/ нормализации размеров забрюшинных лимфоузлов или прогрессирования заболевания. В последнем случае показано проведение 3 курсов химиотерапии по программе ВЕР. При стабильном размере забрюшинного узла показано выполнение его биопсии или ИЗ ЗЛАЭ.
 - Стратегия 2. Активное лечение в виде выполнения биопсии или НС-ЗЛАЭ. В случае обнаружения злокачественной опухоли в забрюшинных лимфоузлах, показано проведение 2 или 3 курсов ВЕР в зависимости от радикальности выполненной НС ЗЛАЭ.

Лечение больных с распространенными стадиями несеминомной опухоли яичка (IS, IIB/C, III стадии)

- Стандартным лечением больных с **«хорошим» прогнозом** по критериям IGCCCG являются 3 курса химиотерапии по программе ВЕР. При противопоказаниях к применению блеомицина (высокий риск легочной токсичности) возможно применение 4 курсов ЕР. По эффективности 5-дневный «классический» ВЕР (этопозид 100 мг/м² и цисплатин 20 мг/м² 1-5 дни) равнозначен 3-дневному (этопозид 165 мг/м² 1-3 дни и цисплатин 50 мг/м² 1,2 дни). Однако 4 курса 3-дневного ВЕР обладают большей отсроченной токсичностью, включая ототоксичность, периферическую нейропатию и синдром Рейно. Поэтому 4 курса «классического» 5-дневного ВЕР остаются стандартным лечением больных с «промежуточным» и «неблагоприятным» прогнозом.
- Очередной курс химиотерапии должен начинаться на 22-й день без редукций доз не зависимо от уровня нейтрофилов. Отложить его начало можно при сохраняющейся инфекции, или тромбоцитопении <100.000/мкл к первому дню очередного курса. Обычно не возникает необходимости в профилактическом применении ростовых факторов, в частности гранулоцитарного колониестимулирующего (Г-КСФ). Но если после предыдущего курса имели место серьезное инфекционное осложнение или необходимость в редукции доз/отсрочки начала курса из-за нейтропении, показано профилактическое применение Г-КСФ.
- Для больных **«промежуточной» и «неблагоприятной» прогностической группы** стандартным лечением является 4 курса ВЕР. 4 курса VIP (этопозид, ифосфамид и цисплатин) по эффективности равны ВЕР, но обладают большей острой миелотоксичностью и поэтому не могут рекомендоваться в качестве стандартной терапии. Больным в исходно неудовлетворительном общем состоянии (статус Карновского <50%), с обширным поражением печени, легких или ЦНС возможно назначение укороченного первого курса химиотерапии (например, 2-3 дня цисплатин/этопозид), а после улучшения состояния проведение лечения в полных дозах.
- По данным 3 рандомизированных исследований высокодозная химиотерапия не имеет преимуществ перед стандартной химиотерапией.

Лечение после химиотерапии

- Больные, достигшие полного эффекта (нормальные уровни опухолевых маркеров и остаточные метастазы ≤1 см) по завершении химиотерапии, в оперативном лечении не нуждаются. Если же маркеры нормализовались, и размеры резидуальной опухоли превышают 1 см, то последняя должна быть оперативно удалена. Морфологически в резецированной опухоли приблизительно в 35%,

50% и 15% случаях обнаруживается соответственно некроз, зрелая тератома и злокачественная опухоль. После химиотерапии по поводу рецидива шанс обнаружения злокачественной опухоли повышается. По возможности удаляются все остающиеся проявления болезни. У больных с поражением нескольких анатомических областей вопрос об объеме оперативного вмешательства решается индивидуально. При этом учитываются число и локализация очагов, риск рецидива и качество жизни. Возможность удаления очагов вне забрюшинного пространства и легких рассматривается индивидуально с учетом того, что различия в морфологии очагов из разных анатомических областей имеют место у 35-50% пациентов. Если в резецированной на первом этапе резидуальной опухоли обнаруживается лишь некроз, то возможно как наблюдение за остающимися проявлениями болезни, так и их удаление. Вследствие высокой частоты осложнений такие вмешательства должны выполняться только в специализированных центрах.

- Наличие повышенных (но не растущих!) опухолевых маркеров после завершения 4 курсов химиотерапии не является противопоказанием к удалению остаточной опухоли.
- Рост опухолевых маркеров после 3-4 курсов химиотерапии свидетельствует о прогрессировании заболевания, что требует назначения химиотерапии второй линии.
- При наличии в удаленной резидуальной опухоли лишь некроза или зрелой тератомы дальнейшее лечение не показано. При обнаружении злокачественной опухоли или незрелой тератомы роль консолидирующей химиотерапии окончательно не определена. Ретроспективный анализ показал, что ее проведение улучшает лишь безрецидивную выживаемость. Поэтому в таких случаях вполне оправданной является тактика наблюдения. Пациенты «хорошей» прогностической группы по IGCCCG в случае радикального удаления резидуальной опухоли при содержании <10% злокачественных клеток имеют благоприятный прогноз независимо от проведения адъювантной химиотерапии. В случае сомнительной радикальности вмешательства или при наличии >10% злокачественных клеток возможно проведение консолидирующей химиотерапии (2 курса индукционной или альтернативной химиотерапии — 2 EP или 2 VIP соответственно).

Мониторинг эффективности

- Необходимо определять опухолевые маркеры перед каждым курсом химиотерапии. Через 4 недели после завершения последнего курса химиотерапии определяются опухолевые маркеры и КТ пораженных ранее областей для решения вопроса о необходимости хирургического лечения. ПЭТ остается экспериментальным подходом и не должны применяться вне клинических исследований.

Лечение рецидивов заболевания

- Рецидивы заболевания, развившиеся в сроки свыше 3 месяцев после завершения химиотерапии, в большинстве случаев остаются платино-чувствительными, поэтому цисплатин остается основой режимов второй и третьей линий химиотерапии.
- При рецидиве заболевания после первой линии химиотерапии показано проведение 4 курсов по программе PEI (VIP), VeIP (винбластин, цисплатин, ифосфамид) или TIP. Режим TIP представляется перспективным, так как паклитаксел показал активность как в монотерапии, так и в комбинации с ифосфамидом и цисплатином. Химиотерапия рецидива в стандартных дозах излечивает 15-40%

пациентов в зависимости от факторов риска. Ни один из режимов не показал своего явного преимущества над другим.

- Высокодозная химиотерапия не улучшает результаты лечения пациентов во II и III линиях терапии. Поэтому все пациенты с рецидивами должны включаться в текущие многоцентровые исследования и получать терапию в специализированных центрах. В качестве третьей линии химиотерапии возможно применение следующих режимов химиотерапии: паклитаксел-гемцитабин, гемцитабин-оксалиплатин или паклитаксел-гемцитабин-цисплатин, желательно в рамках клинических исследований.
- В случае нормализации или значительного снижения опухолевых маркеров после химиотерапии показано хирургическое удаление резидуальной опухоли.

Поздние рецидивы (≥2 лет после окончания первой линии терапии)

- При технической возможности пациенты с поздним рецидивом и отрицательными опухолевыми маркерами должны подвергаться оперативному лечению с целью радикального удаления зрелой тератомы или вторичной негерминовой опухоли. Так как чувствительность поздних рецидивов к химиотерапии мала, при небольших и резектабельных очагах даже в случае повышенных маркеров показано выполнение операции.
- Если же выполнение радикального вмешательства невозможно, выполняется биопсия, по результатам которой начинается химиотерапия рецидива. При ответе опухоли на химиотерапию всегда должен быть рассмотрен вопрос о повторной циторедуктивной операции.

Отсроченная токсичность

- У больных имеется 3% риск развития опухоли контралатерального яичка в течение ближайших 15 лет (если больной не получал лучевую терапию на яичко или химиотерапию). У больных имеет место повышение риска развития ряда вторичных опухолей, включающих острый лейкоз, рак желудка, легкого и саркомы, особенно в ранее облученных областях. Отсроченная токсичность химиотерапии также включает в себя болезни сердечнососудистой системы, метаболический синдром (гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия и сахарный диабет), гипогонадизм, нейротоксичность, синдром Рейно и ототоксичность.

Наблюдение за больными

- Рецидивы заболевания чаще всего диагностируются на основании повышения уровня опухолевых маркеров. Поэтому оправданно уменьшение частоты выполнения КТ с 5 до 3-х в течение первых двух лет [I,V] (определенно изучено лишь при I стадии).
- Все остальные рекомендации в отсутствие проспективных данных, основаны на клиническом опыте. Наблюдение в сроки свыше 5 лет важно для выявления поздней токсичности или вторичной опухоли.

Таблица №3. Наблюдение за больными несеминомой

Стадия	Стратегия	Частота рецидивов		Годы					
				1	2	3	4	5	6-10
I	Наблюдение	Низкий риск: <20% Высокий риск: >50%	Маркеры R-ОГК КТ органов брюшной полости	12 7 2	4 4 1	3 3 -	2 2 -	2 2 -	? ? ?
	Химиотерапия	<3%	Маркеры R-ОГК КТ органов брюшной полости	5 3 1	3 1 -	2 1 -	2 1 -	2 1 -	? ? ?
IIA/B IIC + III	Химиотерапия	Хороший: 10% Промежуточный: 20% Плохой: 50%	Маркеры R-ОГК КТ органов брюшной полости	6 3	3 3	2 1	2 1	2 1	- -
				При наличии резидуальной опухоли КТ 1-4 раза в год. После достижения полного эффекта — по графику R-ОГК.					

ЛИТЕРАТУРА

1. Stephenson AJ, Bosl GJ, Motzer RJ et al. Nonrandomized comparison of primary chemotherapy and retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage IIA and IIB nonseminomatous germ cell testicular cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5597–5602.
2. Saxman SB, Finch D, Gonin R, Einhorn LH. Long-term follow-up of a phase III study of three versus four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin in favorable-prognosis germ-cell tumors: the Indian University experience. *J Clin Oncol* 1998; 16: 702–706.
3. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol* 1997; 15: 594–603.
4. Schmoll HJ, Souchon R, Krege S et al. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). *Ann Oncol* 2004; 15: 1377–1399.
5. Krege S, Beyer J, Souchon R et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG): part I. *Eur Urol* 2008; 53: 478–496.
6. Krege S, Beyer J, Souchon R et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG): part II. *Eur Urol* 2008; 53: 497–513.
7. van As NJ, Gilbert DC, Money-Kyrle J et al. Evidence-based pragmatic guidelines for the follow-up of testicular cancer: optimising the detection of relapse. *Br J Cancer* 2008; 98: 1894–1902.
8. Groll RJ, Warde P, Jewett MA. A comprehensive systematic review of testicular germ cell tumor surveillance. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; 64: 182–197.
9. Read G, Stenning SP, Cullen MH et al. Medical Research Council prospective study of surveillance for stage I testicular teratoma. Medical Research Council Testicular Tumors Working Party. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1762–1768.
10. Cullen MH, Stenning SP, Parkinson MC et al. Short-course adjuvant chemotherapy in high-risk stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: a Medical Research Council report. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1106–1113.
11. de Wit R, Roberts JT, Wilkinson PM et al. Equivalence of three or four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin chemotherapy and of a 3- or 5-day schedule in good-prognosis germ cell cancer: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1629–1640.
12. Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED et al. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1287–1293.

13. Rustin GJ, Mead GM, Stenning SP et al. Randomized trial of two or five computed tomography scans in the surveillance of patients with stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: Medical Research Council Trial TE08, ISRCTN56475197—The National Cancer Research Institute Testis Cancer Clinical Studies Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1310–1315.
14. de Wit R, Fizazi K. Controversies in the management of clinical stage I testis cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5482–5492.
15. Huddart R, Kataja V. Mixed or non-seminomatous germ-cell tumors: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008; 19 (Suppl 2): ii52–ii54.
16. Pico JL, Rosti G, Kramar A et al. A randomised trial of high-dose chemotherapy in the salvage treatment of patients failing first-line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumours. *Ann Oncol* 2005; 16: 1152–1159.
17. Daugaard G, Skoneczna J, Aass N et al. Phase III study comparing standard dose PEB with sequential high dose etoposide, ifosfamide, cisplatin (VIP) in poor prognosis germ cell cancer (EORTC 30974). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2010 in press.
18. Schmoll HJ, Jordan K. Current treatment standards in high risk testis cancer. *Eur J Cancer (Suppl 1)* 433–435.
19. Di Nicola M, Necchi A, Nicolai N et al. High dose chemotherapy versus conventional dose chemotherapy as first-line treatment for advanced poor prognosis germ cell tumors: a multicenter phase III trial. *Eur J Cancer, Supplement* 2009, Vol 7, 2 # 7100.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: апрель 2002 г.

Обновленная версия: январь 2010 г.

Перевод с английского: к.м.н. А. А. Трякин

Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при семиноме яичка

H.-J. Schmol¹, K. Jordan¹, R. Huddart² M. P. Laguna³, A. Horwich²,
K. Fizazi⁴ & V. Kataja⁵.

¹Department of Oncology/Hematology, University Hospital Halle, Halle, Germany.

²Department of Academic Radiotherapy, Institute of Cancer Research,
Royal Marsden Hospital, Sutton, UK;

³Department of Urology, AMC University Hospital, Amsterdam, The Netherlands;

⁴Department of Medicine, Institute Gustave Roussy, Villejuif, France;

⁵Department of Oncology, Kuopio University Hospital,
Kuopio and Vaasa Central Hospital, Vaasa, Finland

Заболеваемость

- Заболеваемость опухолями яичка в Европе удваивается каждые 20 лет. В среднем заболеваемость раком яичка в Европе составляет 6,3 на 100 тыс. чел мужского населения, достигая наивысших показателей в странах севера Европы — 6,8 на 100 тыс. чел. в год. При этом смертность остается крайне низкой — 0,38/100 тыс. мужчин. Около 60% герминогенных опухолей являются несеминомными или смешанной гистологии, 40% — семиномы. Инвазивный рак яичка развивается из внутриканальцевой неоплазии (TIN), которая часто обнаруживается в окружающей опухоль здоровой паренхиме яичка. При выполнении биопсии контралатерального яичка у 2-5% пациентов в нем также обнаруживается TIN, что согласуется с развитием билатеральных опухолей у 2-3% больных.

Диагноз

- Диагноз устанавливается на основании гистологического исследования опухоли, удаленной при орхофуникулэктомии [IV,B].
- При уровне β -ХГ свыше 200 МЕ/мл необходимо расценивать опухоль как несеминомную и применять соответствующую лечебную тактику [IV,B].
- У пациентов с клинической картиной внегонадной герминогенной опухоли диагноз устанавливается на основании биопсии или высокого уровня b-хорионического гонадотропина (β -ХГ).
- Пациентам с обширным метастатическим поражением легких или других органов по жизненным показаниям показано немедленное начало химиотерапии. Диагноз в этих случаях может быть установлен без выполнения биопсии на основании сочетания типичной клинической картины и повышенных уровнях АФП или β -ХГ [IV,B].
- У небольшого числа больных герминогенная опухоль может локализоваться в забрюшинном пространстве или переднем средостении. У 1/3 этих пациентов в яичке обнаруживается TIN, у 1/3 — рубец в яичке на месте самопроизвольно «сгоревшей» опухоли. Морфологически в ряде случаев может определяться недифференцированная карцинома. В уточнении диагноза могут помочь повышенные уровни опухолевых маркеров или обнаружение изохромосомы i12p.

Стадирование и оценка прогноза

- Всем пациентам выполняется полный общий анализ крови, биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, электролиты, «печеночные» ферменты).
- У всех пациентов исследуются опухолевые маркеры (АФП, β -ХГ, ЛДГ) перед и через 7-10 дней после орхофуникулэктомии, КТ органов грудной клетки,

брюшной полости, малого таза. Ультразвуковое исследование обоих яичек выполняется с использованием датчика 7,5 МГц [III,В].

- При «чистой» семиноме уровень АФП должен быть в норме. При его повышении, несмотря на гистологическое заключение, данная опухоль должна рассцениваться как несеминозная.
- В обязательном порядке выполняются компьютерная томография органов грудной клетки (не обязательна при I стадии), брюшной полости и малого таза [III, В].
- МРТ головного мозга выполняется по клиническим показаниям.
- Радиоизотопная сцинтиграфия костей скелета выполняется у больных с отдаленными метастазами, повышенным уровнем щелочной фосфатазы или по клиническим показаниям [IV,В].
- ПЭТ не дает дополнительной информации, и рутинное применение не рекомендуется при I стадии [I, В]. ПЭТ показан пациентам II-III стадии с резидуальной опухолью >3см после проведенной химиотерапии.
- Если пациент планирует в дальнейшем отцовство, то рекомендуется до начала химиотерапии определить уровни тестостерона, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), выполнить спермограмму и заморозку спермы.
- Если по данным КТ выявляются подозрительные на метастазы забрюшинные лимфоузлы (до 1см), то КТ следует повторить через 6 недель для принятия решения о дальнейшей тактике лечения.
- В случае если у пациента по данным обследования нет метастазов, но имеются повышенные уровни опухолевых маркеров, то необходимо мониторировать их уровень до нормализации. Прекращение снижения уровня маркеров свидетельствует о диссеминации процесса.
- Обязательна уже на раннем этапе консультация химиотерапевта.
- Возможно выполнение биопсии здорового контралатерального яичка, особенно при его атрофии (объем <12 мл) в молодом возрасте (до 30 лет) [III,А].
- Стадирование осуществляется в соответствии с классификацией TNM. Для больных с метастазами обязательно определение прогностической группы согласно классификации International Germ Cell Consensus Group (IGCCCG) (таблица №1).
- Патоморфологическое заключение должно строиться на основании классификации ВОЗа и включать в себя описание: локализации опухоли, ее размера, распространение (описание сосудистой инвазии или врастание в оболочку яичка), наличие внутритротоковой карциномы. При смешанных опухолях необходимо описать каждый компонент с указанием его доли.

Таблица №1. Классификация TNM герминогенных опухолей яичка.

pTis	внутриканальцевая				
pT1	яичко и придаток яичка, без сосудистой/лимфоидной инвазии				
pT2	яичко и придаток яичка, с сосудистой/лимфоидной инвазией или поражение белочной оболочки				
pT3	прорастание в семенной канатик				
pT4	прорастание в кожу мошонки				
К категории N относят регионарные (забрюшинные) лимфоузлы.					
N1	≤2 см				
N2	>2 до 5 см				
N3	≥5 см				
M1a	метастазы в нерегионарные лимфоузлы или легкое				
M1b	нелегочные висцеральные метастазы				
	ЛДГ		АФП (нг/мл)		ХГ (ед/мл)
S1	<1,5 ВГН		<1000		<5000
S2	1,5-10 ВГН	или	1000-10000		5000-50000
S3	>10 ВГН		>10000		>50000
Группировка по стадиям:					
Стадия 0	pTis	N0	M0	S0, Sx	
Стадия I	pT1-4	N0	M0	Sx	
Стадия IA	pT1	N0	M0	S0	
Стадия IB	pT2, pT3, pT4	N0	M0	S0	
Стадия IS	любое pT/Tx	N0	M0	S1	
Стадия II	любое pT/Tx	N1-3	M0	Sx	
Стадия IIA	любое pT/Tx	N1	M0	S0, S1	
Стадия IIB	любое pT/Tx	N2	M0	S0, S1	
Стадия IIC	любое pT/Tx	N3	M0	S0, S1	
Стадия III	любое pT/Tx	любое N	M1, M1a	Sx	
Стадия IIIA	любое pT/Tx	любое N	M1, M1a	S0, Sx	
Стадия IIIB	любое pT/Tx	N1-3	M0	S2	
	любое pT/Tx	любое N	M1, M1a	S2	
Стадия IIIC	любое pT/Tx	N1-3	M0	S3	
	любое pT/Tx	любое N	M1, M1a	S3	
	любое pT/Tx	любое N	M1b	любое S	

Таблица №2. Прогностическая классификация IGCCCG (для больных с метастатической семиномой).

<p><i>Хороший прогноз:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • нормальный АФП, любой ХГ, любой ЛДГ, любая локализация первичной опухоли; и • отсутствие нелегочных висцеральных метастазов;
<p><i>Промежуточный прогноз:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • нормальный АФП, любой ХГ, любой ЛДГ, любая локализация первичной опухоли; и • наличие нелегочных висцеральных метастазов;

Лечение первичной опухоли

- Стандартом лечения первичной опухоли является орхофуникулэктомия. Органосохранное лечение возможно только в особых случаях (единственное яичко) и в опытных центрах [II, B]. Орхофуникулэктомии необходимо выполнить до начала другой терапии. Лишь при тяжелом состоянии больного, обусловленном распространенностью заболевания, и при наличии высоких уровней АФП или ХГ, показано немедленное начало химиотерапии. Орхофуникулэктомия выполняется позже при улучшении общего состояния больного.
- В случае если маркеры повышены, после орхофуникулэктомии необходимо повторно определить их уровень через 7 дней для расчета их скорости снижения. Необходим последующий мониторинг их уровней каждые 7-14 дней до нормализации или прекращения падения.

Орхофуникулэктомия

- Орхофуникулэктомия выполняется через паховый доступ [II, A]. Крайне важно избегать повреждения кожи мошонки (при выполнении биопсии или удалении яичка). Пораженное опухолью яичко удаляется с семенным канатиком на уровне внутреннего кольца пахового канала. В сомнительных случаях (маленькая опухоль) рекомендовано интраоперационное срочное гистологическое исследование, особенно при решении вопроса об органосохранном лечении.

Органосохранное лечение/ резекция яичка

- В некоторых случаях вместо орхофуникулэктомии возможно выполнение резекции яичка. Такие вмешательства должны выполняться только в опытных учреждениях. Показанием к резекции яичка могут являться: синхронные билатеральные опухоли яичка, метакронная контралатеральная опухоль яичка, опухоль единственного яичка (при условии его достаточной гормональной активности), атрофии контралатерального яичка. Следует помнить, что после резекции яичка в оставшейся ткани яичка всегда имеется внутрипротоковая карцинома, требующая проведения лучевой терапии. Если больной планирует отцовство, ее можно отложить, но на максимально короткий срок.

Диагностика и лечение внутрипротоковой карциномы (ВПК)

- Внутрипротоковая карцинома является предраковым заболеванием. У пациентов с ВПК кумулятивный риск развития ГО яичка в течение 7 лет составляет 70%. У 3%-5% больных с ГО яичка в контралатеральном «здоровом» яичке имеется ВПК, обнаруживаемая с помощью открытой биопсии в 99% случаев. В атрофичном яичке (объем <12 мл) в возрасте до 30 лет риск обнаружения ВПК составляет >34%. Таким образом, у пациентов с высоким риском развития ВПК должна обсуждаться биопсия контралатерального яичка. Данная процедура выполняется одномоментно с орхофуникулэктомией.

- У больных с внегонадной герминогенной забрюшинной опухолью ВПК обнаруживается в 34%, но после проведенной химиотерапии — лишь в 10%. При отсутствии специфического лечения у 70% больных с ВПК в течение 7 лет развивается инвазивная опухоль яичка. Поэтому больные должны быть информированы о потенциальном риске обнаружения ВПК и им необходимо предложить биопсию контралатерального яичка. Учитывая, что длительная выживаемость этих больных близка к 100% вне зависимости от выбранного лечения, пациенту необходимо самому дать возможность принять решение, выполнять ли биопсию здорового или ограничиться клиническим наблюдением. В случае если больной уже получил химиотерапию, биопсию не имеет смысла выполнять в течение первых 2 лет после ее окончания.
- Существуют три основные лечебные опции — орхофуникулэктомия, лучевая терапия и наблюдение — которые должны быть обсуждены с каждым пациентом. Орхофуникулэктомия и лучевая терапия позволяют окончательно вылечить ВПК, но ценой потери фертильности. Так как интервал между обнаружением ВПК и развитием опухоли яичка обычно долгий, для больных, желающих завести детей, можно предложить наблюдение. При этом необходимо регулярно выполнять УЗИ яичка.
- Лучевая терапия в дозе 20Гр (по 2Гр, 5 фракций в неделю) способна уничтожить все фокусы ВПК. С целью сохранения продукции тестостерона исследовалась возможность снижения суммарной дозы до <20Гр. Не ясно, привело ли это к желаемому результату, однако была отмечена несколько меньшая частота полных эрадикаций ВПК. После лучевой терапии необходим регулярный мониторинг уровня тестостерона, так как возможно повреждение функции клеток Лейдига. Аналогичный мониторинг применим и для пациентов после органосохраняющей операции. Всем больным со сниженным уровнем тестостерона и клиническими признаками дефицита андрогенов должна быть предложена заместительная гормональная терапия.
- ВПК может быть обнаружена случайно при биопсии яичка по поводу неопухолевой патологии (бесплодие или внегонадная ГО). При нормальном контралатеральном яичке орхофуникулэктомия является методом выбора, так как при лучевой терапии возможно повреждение рассеянной радиацией здорового яичка с нарушением фертильности.
- Если у больного с ВПК планируется проведение химиотерапии, лучевая терапия должна быть отложена из-за высокого риска повреждения клеток Лейдига в результате комбинированного лечения. Более того, химиотерапия устраняет ВПК у 2/3 таких больных. Поэтому повторная биопсия должна выполняться не ранее, чем через 2 года после завершения химиотерапии. Рекомендуется выполнять биопсию из двух участков, так как количество опухолевых клеток может уменьшиться в результате эффекта химиотерапии и вероятность «пропустить» их будет высока. Больным с персистирующей ВПК после химиотерапии лечение проводится по описанным выше принципам.

План лечения при I стадии

- Около 75% больных семиномой на момент постановки диагноза имеют I стадию заболевания с длительной выживаемостью свыше 99%, достигаемой вне зависимости от выбранной стратегии. Поэтому главной задачей должно быть снижение токсичности проводимой терапии. Адъювантная терапия не рекомендуется вне зависимости от факторов риска.
- Риск развития прогрессирования заболевания в течение 5 лет составляет 12%, 16% и 32% у пациентов без, с одним и двумя негативными факторами соответственно (размер первичной опухоли свыше 4см, инвазия в rete testis).
- У пациентов с планируемой химио- или лучевой терапией необходимо рассмотреть вопрос о криопрезервации спермы.

- Больные с опухолью менее 4 см и при отсутствии инвазии в rete testis яичка составляет группу низкого риска развития рецидива (12%). При наличии одного из этих факторов риск повышается до 16%, а одновременно двух факторов — до 32%.
- 97% рецидивов заболевания локализуется в забрюшинных или подвздошных лимфоузлах. Описаны редкие случаи прогрессирования болезни в сроки свыше 10 лет после удаления первичной опухоли.
- Активное наблюдение является стандартном лечения больных семиномой I стадии. При данном подходе около 88% больным не понадобится проведение дальнейшей терапии. Только в случае, когда адекватное наблюдение не может проводиться (отдаленное местожительство, характерологические особенности пациента), возможно применение адъювантной химиотерапии карбоплатином (1 курс в дозе AUC = 7) [I,A] или лучевой терапии на парааортальную область (СОД 20Гр, РОД 2Гр). При обоих подходах частота рецидива снижается до 3%, но практически все больные с прогрессированием вылечиваются химиотерапией по программе ВЕР. Таким образом, длительная общая выживаемость близка к 100%.

Лечение IIA стадии (лимфоузлы 1-2 см)/пограничной IIB стадии (лимфоузлы 2-2,5 см)

- У больного со IIA стадией перед началом терапии необходимо морфологически верифицировать увеличенные забрюшинные лимфоузлы.
- Стандартным подходом является лучевая терапия на парааортальные и ипсилатеральные подвздошные лимфоузлы (СОД 30 Гр, РОД 2 Гр). Химиотерапия (3 курса по программе ВЕР или 4 курса ЕР, если есть противопоказания к блеоцину) является равнозначной альтернативой, обладающей большей острой токсичностью, но, возможно, меньшим риском развития вторичных опухолей.

Лечение IIB стадии (лимфоузлы 2,5-5см)

- 3 курса по программе ВЕР является стандартным подходом. В случае серьезных опасений развития легочной токсичности блеомицина (снижение объемов легких, эмфизема, пневмосклероз, повышенный уровень креатинина, злостный курильщик и т.д.) возможно применение 4 курсов по программе ЕР.
- Для пациентов, отказывающихся от проведения химиотерапии, возможно проведение лучевой терапии на парааортальные и ипсилатеральные подвздошные лимфоузлы (СОД 36 Гр, РОД 2 Гр).

Таблица №3. Дозы и поля облучения при семиноме.

Клиническая стадия	Поля облучения	СОД/число фракций
I	Парааортальные лимфоузлы верхняя граница Th11, нижняя граница тела L5, на стороне поражения — латеральная граница по воротам почки, контралатерально — боковой отросток поясничных позвонков.	20 Гр/10 фракций
IIA, «пограничная» IIВ	Парааортальные лимфоузлы + ипсилатеральные подвздошные верхняя граница Th11, нижняя граница вертлужной впадины на стороне поражения, латеральные границы — как при I стадии	30 Гр/15 фракций
IIВ стадия	Парааортальные лимфоузлы + ипсилатеральные подвздошные верхняя граница Th11, нижняя граница вертлужной впадины на стороне поражения, латеральные границы — определяются индивидуально по распространенности лимфоузлов + 1,0-1,5 см дополнительно к их границам	36 Гр/ 18 фракций

Лечение IIC/III стадии

- 3 курса по программе ВЕР является стандартным подходом. В случае серьезных опасений развития легочной токсичности блеомицина у больных с благоприятным прогнозом по IGCCCG рекомендовано проведение 4 курсов по программе ЕР. У пациентов с промежуточным прогнозом по IGCCCG, вместо блеомицина возможно применение ифосфамида (режим PEI, 3 курса).
- Режим ВЕР может назначаться в виде стандартного 5-дневного курса, так и укороченного 3-дневного для пациентов с благоприятным прогнозом по IGCCCG, и только в виде 5-дневном при промежуточном прогнозе. 5-дневный режим: цисплатин 20 мг/м² в/в 1-5 дни, этопозид 100 мг/м² в/в 1-5 дни, блеомицин 30 мг в/в 1, 8, 15 дни. 3-дневный протокол включает в себя: цисплатин 50 мг/м² 1,2 дни, этопозид 165 мг/м² 1-3 дни, блеомицин 30 мг в/в 1,8,15 дни.
- В случае достижения полного эффекта показано наблюдение. При резидуальной опухоли свыше 3 см ПЭТ, выполненный не менее чем 6 недель спустя химиотерапии, может в ряде случаев идентифицировать жизнеспособную опухоль. При меньших (менее 3 см) размерах остаточной опухоли роль ПЭТ менее определена. В случае положительного результата ПЭТ показано удаление резидуальной опухоли, при негативном результате — наблюдение. Если ПЭТ не был выполнен, то остаточная опухоль свыше 3 см может быть, как резецирована, так и оставлена под наблюдением.

Лечение рецидивов заболевания

Прогрессирование после лучевой терапии.

- Стандартом лечения является химиотерапия, проводимая по принципам, описанным для IIC/III стадии.

- В случаях небольшого локализованного рецидива можно рассмотреть вопрос о проведении лучевой терапии, особенно в случае длительного времени до прогрессирования.

Прогрессирование после химиотерапии.

- Рецидивы заболевания, развившиеся в сроки свыше 3 месяцев после завершения химиотерапии, в большинстве случаев остаются платино-чувствительными, поэтому цисплатин остается основой режимов второй и третьей линий химиотерапии.
- При рецидиве заболевания после первой линии химиотерапии показано проведение 4 курсов по программе PEI (VIP), VeIP (винбластин, цисплатин, ифосфамид) или TTP. Режим TTP представляется перспективным, так как паклитаксел показал активность как в монотерапии, так и в комбинации с ифосфамидом и цисплатином. Ни один из режимов не показал своего явного преимущества над другим.
- Высокодозная химиотерапия не улучшает результаты лечения пациентов во II и III линиях терапии. Поэтому все пациенты с рецидивами должны включаться в текущие многоцентровые исследования и получать терапию в специализированных центрах. В качестве третьей линии химиотерапии возможно применение следующих режимов химиотерапии: паклитаксел-гемцитабин, гемцитабин-оксалиплатин или паклитаксел-гемцитабин-цисплатин, желательно в рамках клинических исследований.
- В случае нормализации или значительного снижения опухолевых маркеров после химиотерапии показано хирургическое удаление резидуальной опухоли.

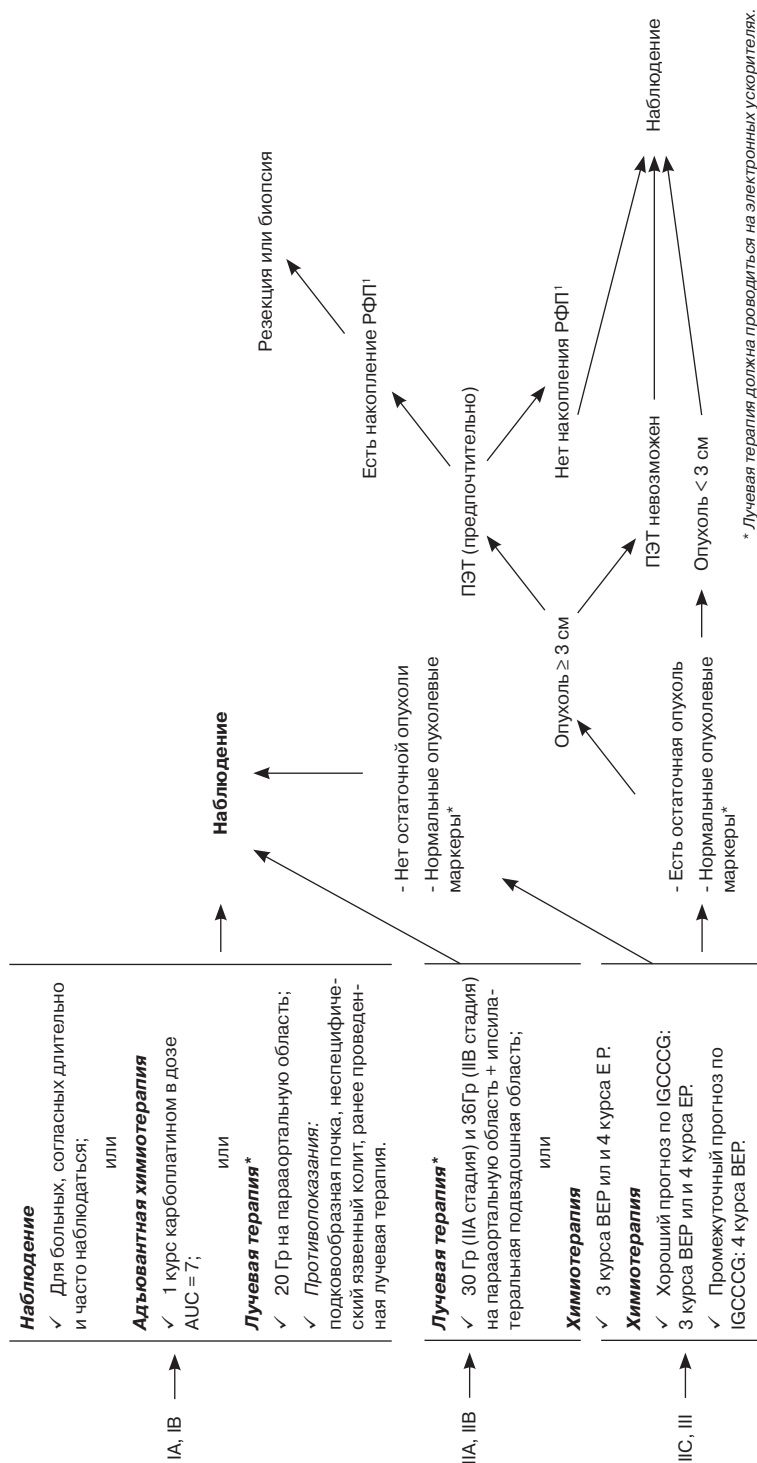
Оценка эффекта при метастатическом процессе

- КТ органов грудной клетки и брюшной полости, малого таза, рентгенография ОГК, опухолевые маркеры через 1 месяц после лечения [IV,B]. При резидуальной опухоли, особенно свыше 3 см, рекомендовано выполнение ПЭТ [III].

Наблюдение

- В отсутствие проспективных исследований, до сих пор нет общепринятого алгоритма наблюдения за больными семиномой. Приблизительная схема представлена в таблице 4

Алгоритм лечения семином



* Лучевая терапия должна проводиться на электронных ускорителях.

Таблица №4. Наблюдение за больными семиномой

Стадия	Стратегия		Годы					
			1	2	3	4	5	6-10
I	Наблюдение	Маркеры R-ОГК КТ органов брюшной полости	4 2 2	4 2 1	3 1 -	2 1 -	2 1 -	1 ? ?
	Карбоплатин	Маркеры R-ОГК КТ органов брюшной полости	4 2 2	3 2 2	2 2 1	2 1 -	2 1 -	1(?) 1(?) -
	Лучевая терапия	Маркеры R-ОГК КТ органов брюшной полости	4 2 2	3 2 2	2 2 1	2 1 -	2 1 1	- - -
IIA/B	Лучевая терапия Химиотерапия	Маркеры R-ОГК КТ органов брюшной полости	4 3 2	3 1 1	2 1 1	2 1 -	2 1 1	- - -
IIC/III	Химиотерапия	Маркеры R-ОГК КТ органов брюшной полости	6 3	3 3	2 1	2 1	2 1	- -
			При наличии резидуальной опухоли КТ 1-4 раза в год. После достиже- ния полного эффекта — по графику R-ОГК.					

ЛИТЕРАТУРА

1. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for meta-static germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol* 1997; 15: 594–603.
2. Oliver RT, Mason MD, Mead GM et al. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treat-ment of stage I seminoma: a randomised trial. *Lancet* 2005; 366: 293–300.
3. Jones WG, Fossa SD, Mead GM et al. Randomized trial of 30 versus 20 Gy in the adjuvant treatment of stage I testicular seminoma: a report on Medical Research Council Trial TE18, European Organisa-tion for the Research and Treatment of Cancer Trial 30942 (ISRCTN18525328). *J Clin Oncol* 2005; 23: 1200–1208.
4. Horwich A, Oliver RT, Wilkinson PM et al. A medical research council randomized trial of single agent carboplatin versus etoposide and cisplatin for advanced metastatic seminoma. MRC Testicular Tu-mour Working Party. *Br J Cancer* 2000; 83: 1623–1629.
5. De Santis M, Becherer A, Bokemeyer C et al. 2–18Fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomogra-phy is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the prospec-tive multicentric SEMPET trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1034–1039.
6. Basu S, Rubello D. PET imaging in the management of tumors of testis and ovary: current thinking and future directions. *Minerva Endocrinol* 2008; 33: 229–256.
7. Schmoll HJ, Souchon R, Krege S et al. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). *Ann Oncol* 2004; 15: 1377–1399.
8. Krege S, Beyer J, Souchon R et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG); part I. *Eur Urol* 2008; 53: 478–496.
9. Krege S, Beyer J, Souchon R et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG); part II. *Eur Urol* 2008; 53: 497–513.

10. van As NJ, Gilbert DC, Money-Kyrle J et al. Evidence-based pragmatic guidelines for the follow-up of testicular cancer: optimising the detection of relapse. *Br J Cancer* 2008; 98: 1894–1902.
11. Huddart R, Kataja V. Testicular seminoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008; 19 (Suppl 2): ii49–ii51.
12. Groll RJ, Warde P, Jewett MA. A comprehensive systematic review of testicular germ cell tumor surveillance. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; 64: 182–197.
13. de Wit R, Fizazi K. Controversies in the management of clinical stage I testis cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5482–5492.
14. Powles T, Robinson D, Shamash J et al. The long-term risks of adjuvant carboplatin treatment for stage I seminoma of the testis. *Ann Oncol* 2008; 19: 443–447.
15. Oliver RT, Mead GM, Fogarty SP, Stenning SP. Radiotherapy versus carboplatin for stage I seminoma: updated analysis of the MRC/EORTC randomized trial (ISRCTN27163214). *J Clin Oncol* 2008; 26 Abstr 1.
16. Classen J, Schmidberger H, Meisner C et al. Radiotherapy for stages IIA/B testicular seminoma: final report of a prospective multicenter clinical trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1101–1106.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: апрель 2002 г.

Обновленная версия: январь 2010 г.

Перевод с английского: к.м.н. А. А. Трякин

Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при хроническом миелоидном лейкозе (ХМЛ)

M. Baccarani¹ & M. Dreyling²

¹*Seragnoli, University of Bologna, S. Orsola—Malpighi Hospital, Bologna, Italy;*

²*Department of Medicine III, University Hospital Grosshadern, LMU Munich, Germany*

Заболеваемость

- Заболеваемость в Соединенных Штатах Америки составляет 1-2 случая на 100 тыс. человек в год при отсутствии существенных географических различий.
- Возрастная медиана на момент диагноза составляет около 60 лет.

Диагноз

- В большинстве случаев в основе диагноза лежит обнаружение типичной картины крови — лейкоцитоз, часто сочетанный с тромбоцитозом и базофилией и расширение формулы с наличием элементов незрелого лейкопоза (до метамиеоцитов и миелобластов).
- Спленомегалия обычно обнаруживается в >50% случаев пациентов хронической фазы ХМЛ, однако ~50% пациентов имеют бессимптомное течение.
- Для подтверждения диагноза требуется определение Филадельфийской хромосомы (22q-), являющейся результатом сбалансированной транслокации (19;22) (q34;q11), и/или выявление реаранжировки BCR-ABL в клетках костного мозга или крови. Примерно в 5% случаев Ph хромосома может не определяться и для подтверждения/исключения диагноза ХМЛ необходимо применение молекулярно-биологические методов таких, как флуоресцентная гибридизация in situ (FISH) или полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией (RT-PCR).

Стадирование и факторы риска

- Более чем в 90% случаев диагноз устанавливается в хронической фазе (ХФ). Типичное течение заболевание является трехфазным: ХФ, фаза акселерации (ФА), бластная фаза (БФ) и бластный криз (БК).
- В фазу акселерации, в соответствии с общепринятым ее определением в периферической крови или костном мозге должно определяться около 10-29% бластов, >20% базофилов, независимые от лечения тромбоцитопения, тромбоцитоз, а также клональная цитогенетическая эволюция Ph + клона.
- БФ/БК характеризуются присутствием в крови/костном мозге ≥ 30% бластов или наличием экстрамедуллярной бластной инфильтрации.
- Прогностические системы, основанные на показателях возраста, размера селезенки, показателей формулы крови, были утверждены в эру до иматиниба и позволяют прогнозировать вероятность ответа на терапию, продолжительность времени до прогрессирования (progression-free survival) и общей выживаемости также для пациентов получающих терапию иматинибом.
- Время достижения и выраженность гематологического, цитогенетического и молекулярного ответов также представляют собой важные факторы прогноза. (таблица №1). Особенной прогностической ценностью обладает получение полного цитогенетического ответа (CHR).

Лечение

- Лекарственная терапия превосходит трансплантацию аллогенных стволовых клеток в первой линии, по причине трансплантант ассоциированной смертности. На основании рандомизированного исследования эффективности иматиниба против интерферона IFN- α (протокол IRIS), селективный киназный ABL-ингибитор иматиниб в дозе 400мг ежедневно был утвержден в качестве стандартной терапии хронической фазы ХМЛ. В соответствии с последними данными исследования IRIS после 6 лет время до прогрессирования (progression-free survival) составило 84% и общая выживаемость — 88%.
- Начальная доза иматиниба составляет 400 мг/день. По данным двух проспективных рандомизированных исследований применение более высоких доз иматиниба (800 мг/день) не показало преимуществ при сравнении со стандартной дозой 400 мг, поэтому применение иматиниба в дозе 600 или 800 мг/день за рамками протоколов клинических исследований не рекомендуется.
- Монотерапия IFN- α больше не рекомендуется к использованию, однако комбинация IFN- α в иматинибом в настоящее время проходит исследование в проспективных исследованиях III фазы.
- Применение гидроксимочевины возможно только с целью исходной циторедукции или в качестве паллиативной терапии — иматиниб доказал свое преимущество, в том числе в группе пожилых пациентов.

Оценка эффективности терапии

- Существуют три основные критерия ответа в процессе терапии иматинибом в стандартной дозе 400 мг в день: оптимальный, субоптимальный и отсутствие ответа/неудача лечения (таблица №1).

Таблица №1. Критерии ответа на иматиниб (модифицировано Vassarani et al. 2006)

Срок (месяцы)	Оптимальный	Субоптимальный	Отсутствие ответа (неудача)
3	Полный гематологический ответ (CHR)	Неполный гематологический ответ (<CHR)	Гематологического ответа не получено (HR)
6	Частичный цитогенетический ответ (\geq PCgR)	Частичного цитогенетического ответа не получено (<PCgR)	Цитогенетического ответа не получено (CGR)
12	Полный цитогенетический ответ (CCgR)	Полного цитогенетического ответа не получено (<CCgR)	Частичного цитогенетического ответа не получено (<PCgR)
18	Большой молекулярный ответ (\geq MMolR)	Большой молекулярный ответ Не получен (< MMolR)	Полного цитогенетического ответа не получено (<CCgR)
Любое время	Сохранение ответа	Потеря большого молекулярного ответа (наличие мутации*)	Потеря цитогенетического ответа (CGR) полного цитогенетического ответа (CCgR) (наличие мутации**)

*BCR-ABL KD мутации, чувствительные к иматинибу

**BCR-ABL KD мутации с потерей чувствительности к иматинибу

- При наличии оптимального ответа должен быть продолжен постоянный прием иматиниба. Пациенты, достигшие большого молекулярного ответа (BCR-ABL не определяется методами количественной real-time ПЦР (RT-Q-PCR)), с целью элиминирования минимальной остаточной болезни, могут быть включены в исследования, посвященные отмене терапии, терапии интерферонами или вакцинации.
- В случае неудачи лечения во второй линии применяются ингибиторы тирозин киназ (TKI) второго поколения (дасатиниб и нилотиниб) выбор которых осуществляется на основании типа мутации BCR – ABL. Указанные препараты позволяют получать полную цитогенетическую ремиссию (CCgR) примерно у 50% пациентов в ХФ, исходно резистентных или имеющих непереносимость иматиниба; однако оба препарата неэффективны в случае наличия мутации T315I киназного домена (KD) BCR – ABL.
- TKI второго поколения обычно проявляют эффективность достаточно быстро и уже через 6 месяцев терапии может быть рассмотрен вопрос о применении трансплантации стволовых клеток (ТСКК) при отсутствии противопоказаний, или продолжении терапии TKI второго поколения. Благодаря использованию немиелоаблативных или режимов кондиционирования сниженной токсичности, а также альтернативных источников стволовых клеток (пуповинная кровь) показания для проведения ТСКК в настоящее время пересмотрены и расширены.
- В случае субоптимального ответа на иматиниб, который представляет переходное состояние, терапия выбора все еще является предметом изучения. Возможно продолжение терапии иматинибом в стандартной или увеличенной дозе или переход на ингибиторы тирозин-киназ второго поколения. В любом случае, подобные пациенты должны быть направлены для дальнейшего лечения и наблюдения в клинические центры с большим опытом ведения ХМЛ.
- При прогрессировании заболевания с переходом в фазу акселерации или БФ/БК, терапия выбора зависит от исходного лечения и может включать другие типы TKI, экспериментальные таргетные препараты, гомоцетаксин или цитотоксическую терапию всегда с основной целью консолидации посредством проведения аллогенной трансплантации СК.

Наблюдение

- В течение первых трех месяцев терапии проведение клинического, биохимического и гематологического мониторинга показано каждые 2 недели. По прошествии 3-х месяцев цитогенетический анализ (хромосомная исчерченность в метафазных клетках костного мозга) следует проводить как минимум каждые 6 месяцев до момента достижения и подтверждения полной цитогенетической ремиссии (CCgR).
- Количественную полимеразную цепную реакцию (RT-Q-PCR) на предмет определения процента BCR-ABL:ABL транскрипта в клетках крови следует повторять каждые три месяца до момента констатации большого молекулярного ответа (MMolR).
- После достижения большого цитогенетического и молекулярного ответов, цитогенетического исследование должно проводиться 1 раз в 12 месяцев, RT-Q-PCR- каждые 6 месяцев.
- Скрининг на предмет наличия BCR-ABL KD мутаций рекомендуется только в случае отсутствия (неудачи лечения) или субоптимального ответа.
- Определение концентрации иматиниба в периферической крови рекомендуется только в случае субоптимального ответа, неудачи лечения, доза-ассоциированной токсичности или при наличии побочных эффектов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Baccarani M, Saglio G, Goldman J et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel of behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2006; 108: 1809–1820.
2. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M et al. Prognostic discrimination in « good-risk » chronic granulocytic leukemia. *Blood* 1984; 63: 789–799.
3. Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukaemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 850–858.
4. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003; 348: 994–1004.
5. Hughes TP, Kaeda J, Branford S et al. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003; 349: 1423–1432.
6. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Eng J Med* 2006; 355: 2408–2417.
7. Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F et al. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2009; 23: 1054–1061.
8. Hehlmann R, Berger U, Pfirrmann M et al. Drug treatment is superior to allografting as first-line therapy in chronic myeloid leukemia. *Blood* 2007; 109: 4686–4692.
9. Hughes T, Branford S, While DL et al. Impact of early dose intensity on cytogenetic and molecular responses in chronic-phase CML patients receiving 600mg/day of imatinib as initial therapy. *Blood* 2008; 112: 3965–3972.
10. Baccarani M, Rosti G, Castagnetti F et al. A comparison of imatinib 400 mf and 800 mg daily in the first-line treatment of patients with high risk, philadelphiapositive, chronic myeloid leukemia. A European Leukemia Net Study. *Blood* 2009; 113: 4497–4504.
11. Cortes J, Baccarani M, Guilhot F et al. A phase III, randomized, open-label study of 400 mg versus 800 mg of imatinib mesylate (IM) in patients (pts) with newly diagnosed, previously untreated chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) using molecular endpoints: 1-year results of TOPS (tyrosine kinase inhibitor optimization and selectivity) study. *Blood* 2008; 112: 130–131 (Abstr 325).
12. Rousselot P, Huguent F, Rea D et al. Imatinib mesylate discontinuation in patients with chronic myelogenous leukemia in complete molecular remission for more than 2 years. *Blood* 2007; 109: 58–60.
13. Talpaz M, Shas NP, Kantarjian H et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Eng J Med* 2006; 354: 2531–2541.
14. Hochhaus A, Kantarjian HM, Baccarani M et al. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leucemia after failure of imatinib therapy. *Blood* 2007; 109: 2303–2309.
15. Kantarjian H, Giles F, Wunderle L et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N Eng J Med* 2006; 354: 2542–2551.
16. Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood* 2007; 110: 3540–3546.
17. Grigg A, Hughes T. Role of allogeneic stem cell transplantation for adult chronic myeloid leukemia in the imatinib era. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12: 795–807.
18. Gratwohl A, Brand R, Apperley J et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in Europe 2006: transplant activity, long-term data and current results. An analysis by the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Haematologica* 2006; 91: 513–521.
19. Heaney NB, Copland M, Stewart K et al. Complete molecular responses are achieved after reduced intensity stem cell transplantation and donor lymphocyte infusion in chronic myeloid leukemia. *Blood* 2008; 111: 5252–5255.
20. Hughes T, Deininger M, Hochhaus A et al. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. *Blood* 2006; 108: 28–37.
21. Baccarani M, Pane F, Saglio G. Monitoring treatment of chronic myeloid leucemia. *Haematologica* 2008; 93: 161–169.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: август 2003 г.

Обновленная версия: февраль 2010 г.

Перевод с английского: к.м.н. Е. В. Чигринова

Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при лимфоме Ходжкина

A. Engert¹, D.A. Eichenauer¹ & M. Dreyling²

¹Department of Internal Medicine, University of Köln, Köln, Germany;

²Department of Medicine III, University Hospital Grosshadern, Munich, Germany

Заболеваемость

- Заболеваемость лимфомой Ходжкина (ЛХ) в странах Европейского союза составляет 2,2 случаев на 100 тыс. человек в год, а смертность — 0,7 случаев на 100 тыс. человек в год.

Диагноз

- Патологоанатомический диагноз ЛХ устанавливается в соответствии с критериями, приведенными в классификации Всемирной организации здравоохранения на основании исследования хирургической или эксцизионной биопсии лимфоузла, при условии достаточного количества свежезамороженного и фиксированного в формалине материала.
- Классический вариант ЛХ включает нодулярный склероз, смешанноклеточный вариант, вариант богатый лимфоцитами и вариант с лимфоидной деплецией и составляет примерно 95% всех случаев ЛХ.
- Классический вариант отличается от ЛХ с нодулярным лимфоидным преобладанием (ЛХЛП), который соответственно составляет 5% всех случаев.

Стадирование и оценка факторов прогноза

- Обязательными диагностическими методами являются: рентген грудной клетки, компьютерная томография шеи, груди и брюшной полости, биопсия и аспирация костного мозга.
- Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) может быть применена в соответствии с пересмотренными критериями оценки ответа. Не рекомендуется проведение лапароскопии с целью стадирования [II,A].
- Обязательными лабораторными методами диагностики являются: подсчет формулы крови, определение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), общая биохимия крови, включая определение уровней С-реактивного белка, щелочной фосфатазы, ЛДГ, печеночных ферментов и альбумина [II-III,A]; скрининг на наличие гепатитов В (HBV), С (HCV) и ВИЧ.
- Стадирование осуществляется в соответствии с критериями классификации Ann Arbor, с учетом В-симптомов и других факторов риска, представленных в таблице №1. Выбор терапии осуществляется в соответствии с критериями, также представленными в таблице №1. После завершения стадирования пациент должен быть отнесен в одну из следующих категорий: локализованная, промежуточная и распространенная стадии; в соответствии с которыми планируется терапия.

Дополнительное обследование перед началом лечения

- Для выделения пациентов с повышенным риском развития острых и отсроченных осложнений лечения обязательно предварительное исследование сердечно-сосудистой и дыхательной систем.
- Показана консультация отоларинголога, особенно при наличии поражения в области головы-шеи

- Так как химио- и ЛТмогу привести к необратимой стерильности пациента, необходимо обсуждение вопроса о возможной криоконсервации спермы/ткани яичника перед началом терапии с пациентами обоих полов.

Таблица №1. Стадирование ЛХ (классификация Ann Arbor).

Терапевтическая группа	EORTC/GELA	GHSG
Пациенты с ограниченными стадиями	Стадии I-II (наддиафрагмальное поражение) без факторов риска	Стадии I-II без факторов риска
Промежуточные стадии	Стадии I-II (наддиафрагмальное поражение) ≥ 1 фактора риска	Стадии I, IIA ≥ 1 фактора риска Стадии IIB с факторами риска C/D, но не A/B
Распространенные стадии	Стадии III-IV	Стадия IIB с факторами риска A/B Стадии III-IV
Факторы риска	большая медиастинальная масса возраст ≥ 50 лет повышенное СОЭ ^б поражение ≥ 4 зон л/у	большая медиастинальная масса ^а наличие экстранодального поражения повышенное СОЭ поражение ≥ 3 зон л/у

GHSG — Немецкая группа по изучению ЛХ; EORTC — Европейская организация по изучению и терапии рака; GELA — французская группа по изучению лимфом у взрослых.

^аБольшая медиастинальная масса составляет более 1/3 от максимального горизонтального диаметра грудной клетки. ^бУвеличение СОЭ >50 мм/ч при отсутствии и >30 мм/ч при наличии В-симптомов В-симптомы: температура, ночная потливость, потеря массы тела.

План лечения

Начальные (ограниченные) стадии

- Стандартом лечения локальных стадий ЛХ являются 2 — 3 курса полихимиотерапии по схеме ABVD (адриамицин/блеомицин/винбластин/дакарбазин) (таблица №2) в комбинации с лучевой терапией (ЛТ) в дозе 30 Гр на зоны исходного поражения [I, A].
- На данный момент нет четкого ответа на вопрос о возможности отмены лучевой терапии у некоторых пациентов. Проводимые в настоящий момент несколько исследований, изучающих возможность стратификации лечения на основании данных ПЭТ, еще не завершены и данные не проанализированы.

Таблица №2. Режим ABVD.

Препарат	Доза	Способ введения	Режим введения
Адриамицин	25 мг/м ²	в/в	День 1 и 15
Блеомицин	10 мг/м ²	в/в	День 1 и 15
Винбластин	6 мг/м ²	в/в	День 1 и 15
Дакарбазин	375 мг/м ²	в/в	День 1 и 15

Промежуточные стадии

- Стандартом лечения считается назначение 4 циклов ABVD в комбинации с лучевой терапией на зоны исходного поражения.
- В группе соматически сохраненных пациентов моложе 60 лет, данная терапия в настоящее время меняется на более интенсивный подход (таблица №3), включающий 2 курса BEACOPP escalated (блеомицин/ этопозид/ адриамицин/ винкристин/ прокарбазин/ преднизолон в эскалированных дозах) с последующими 2 курсами ABVD и облучением зон исходного поражения в дозе 30 Гр. За трехлетний период наблюдения продолжительность времени свободного от неудач лечения (FFTF) при данном подходе оказалось более длительной в сравнении со стандартными 4 курсами ABVD в комбинации с ЛТ. Однако данные о продолжительности эффекта и отсроченной токсичности (включая стерильность) на фоне режима BEACOPP escalated, на сегодняшний день отсутствуют.
- Так же как и для пациентов с ограниченными стадиями ЛХ, на данный момент нет четкого ответа на вопрос о возможности отмены лучевой терапии у некоторых пациентов. Проводимые в настоящий момент исследования, изучающие возможность стратификации лечения на основании данных ПЭТ, еще не завершены и данные не проанализированы.

Таблица №3. Режим BEACOPP escalated.

Препарат	Доза	Способ введения	Режим введения
Этопозид	200 мг/м ²	в/в	День 1-3
Адриамицин	35 мг/м ²	в/в	День 1
Циклофосфамид	1250 мг/м ²	в/в	День 1
Блеомицин	10 мг/м ²	в/в	День 8
Винкристин	1,4 мг/м ²	в/в	День 8
Прокарбазин	100 мг/м ²	per os	День 1-7
Преднизолон	40 мг/м ²	per os	День 1-14
G-CSF		подкожно	С 8-го дня

Продвинутые (распространенные) стадии

- Стандартом лечения при продвинутых стадиях является химиотерапия. ЛТ применяется у пациентов с большими остаточными массами после химиотерапии.
- Пациентам в возрасте до 60 лет рекомендовано назначение 6 циклами (при полной ремиссии после 4 курсов) или 8 циклами (при частичной ремиссии после 4 курсов) ABVD.
- Альтернативной лечебной тактикой является назначение 8 циклов по схеме BEACOPP escalated (адриамицин/ циклофосфан/ винкристин/ прокарбазин/ преднизолон) с последующим облучением резидуальных опухолевых масс размером более 1,5 см в дозе 30Гр [I-II,A]. BEACOPP escalated с последующей ЛТ приводит к лучшим показателям времени свободного от неудач лечения (FFTF) и общей выживаемости, однако режим отличается повышенной токсичностью и требует применения гранулоцитарных колоние-стимулирующих факторов (G-CSF).
- Терапией выбора для пациентов в возрасте старше 60 лет остается режим ABVD + ЛТ резидуальных лимфомных масс размером более 1,5 см в дозе 30Гр.
- BEACOPP-эскалированный не рекомендуется к использованию у пожилых пациентов группы по причине высокой токсичности [I-II, A].

- Терапия соматически ослабленных пациентов должна обсуждаться индивидуально.
- Целью исследований, проводимых в настоящее время является снижение токсичности лечения без потери эффективности. В большинстве протоколов изучается возможность использования данных промежуточного ПЭТ для стратификации пациентов на тех, кто может быть потенциально излечен укороченной программой и тех, кто требует проведения стандартного или более интенсифицированного лечебного подхода. По предварительным данным некоторых исследований ПЭТ служит хорошим индикатором прогноза неудачи лечения для пациентов продвинутых стадий, леченных по схеме ABVD. Стратификация пациентов на основании данных ПЭТ, однако, пока еще не может быть отнесена к стандартным подходам, поскольку метод не опробован в рандомизированных клинических исследованиях.

Лечение рецидивов ЛХ

- Для большинства пациентов с рефрактерным/рецидивирующим течением ЛХ высокодозная химиотерапия с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток является терапией выбора [I,A].
- Целью терапии "спасения", проводимой по схеме DHAP (дексаметазон/ высокодозный цитарабин/ цисплатин) или IGEV (ифосфамид/ гемцитабин/ везпезид/ дексаметазон) служит уменьшение опухолевой массы и мобилизация стволовых клеток перед этапом высокодозной химиотерапии [I,A].
- Пациентам из группы низкого риска с рецидивом болезни после первичного лечения, включающего 2 цикла ХТ в комбинации с ЛТ, в качестве терапии «спасения» может быть успешно применена терапия по схеме BEACOPP escalated [IV, B].
- При рецидиве после аутологичной трансплантации стволовых клеток в группе молодых пациентов с сохранной химиочувствительностью могут проводиться режимы кондиционирования сниженной токсичности с последующей аллогенной трансплантацией стволовых клеток [II-III,B]. Кондиционирование сниженной токсичности не является, однако стандартом лечения ЛХ и должно проводиться в рамках протоколов клинических исследований.
- При назначении гемцитабин-содержащих режимов и/или локальной ЛТ с паллиативной целью можно ожидать достаточный процент ремиссий, удовлетворительное качество жизни и хорошие показатели длительной выживаемости. В настоящее время с внедрением новых терапевтических молекул, антител и иммунотоксичных подходов классической паллиативной терапии существенно меняются. Пациенты, которым может быть проведена терапия новыми препаратами, должны быть направлены в соответствующие центры для участия в исследованиях.

Лечение ЛХ, вариант с нодулярным лимфоидным преобладанием (ЛХЛП)

Стадия IA без факторов риска

- ЛТ в дозе 30 Гр является стандартом лечения в данной группе больных [III,A].
- Другие стадии
- Лечение других стадий данного варианта болезни, кроме стадии IA без факторов риска, идентично лечению классической ЛХ.
- Рецидивы ЛХ, вариант с нодулярным лимфоидным преобладанием (ЛХЛП)
- В отличие от большинства случаев классической ЛХ, опухолевые клетки интенсивно экспрессируют молекулу CD20, поэтому локальные рецидивы подлежат монотерапии ритуксимабом [III, B].

- При диссеминированных рецидивах применяется более агрессивная терапия "спасения" в комбинации с ритуксимабом.

Оценка эффективности лечения

- Оценка эффективности лечения должна быть проведена после 4 циклов химиотерапии и после окончания всей программы (химио или химиорадиотерапии). Обследование пациента должно обязательно включать тщательный осмотр, клинические анализы, а также КТ.
- В исследованиях пациентов с продвинутыми стадиями ЛХ раннее проведение промежуточного ПЭТ (после 2-3 курсов терапии) позволяет выделять группу плохого прогноза.
- Стратификация пациентов на основании данных ПЭТ должна применяться в рамках протоколов клинических исследований и не может считаться стандартным подходом.
- ПЭТ, проведенное после окончания терапии, позволяет обнаружить персистенцию активной опухолевой ткани, однако исследование может также давать ложно-положительные результаты.

Наблюдение

- Осмотр, опрос пациента, а также лабораторные анализы должны проводиться каждые 3 месяца в течение первого года, каждые 6 месяцев до 4-го года и в дальнейшем — один раз в год.
- Дополнительное исследование функции щитовидной железы (уровень тиреостимулирующего гормона) должно быть проведено на 1 и 2 году после окончания терапии и далее, как минимум, в течение 5 лет [III, A].
- Для подтверждения ремиссии должна быть выполнена КТ и другие радиологические исследования, проводившиеся в процессе диагностики и лечения. В дальнейшем проведение КТ показано при появлении подозрительных симптомов.
- ПЭТ не рекомендуется в качестве рутинного метода наблюдения.
- Пациенты должны быть тщательно опрошены на предмет наличия симптомов, указывающих на проявление отсроченной токсичности, особенно со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем.
- Рекомендуется регулярный скрининг (маммография у пациентов, получивших ЛТ) на предмет исключения вторичного рака и гемобластозов после завершения терапии ЛХ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Engert A, Franklin J, Eich HT et al. Two cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus extended-field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early favorable Hodgkins lymphoma: final results of the GHSG HD7 trial. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3495–3502.
2. Ferme C, Eghbali H, Meerwaldt JH et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkins disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 1916–1927.
3. Borchmann P, Engert A, Pluetschow A et al. Dose-intensified combined modality treatment with 2 cycles of BEACOPPescalated followed by 2 cycles of ABVD and involved field radiotherapy (IF-RT) is superior to 4 cycles of ABVD and IF-RT in patients with early unfavourable Hodgkin Lymphoma (HL): an analysis of the German Hodgkin Study Group (GHSG) HD14 trial. *Blood* 2008 (ASH Annual Meeting Abstracts); 112: Abstr 367.
4. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkins disease: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2065–2071.
5. Morschhauser F, Brice P, Ferme C et al. Risk-adapted salvage treatment with single or tandem autologous stem-cell transplantation for first relapse/ refractory Hodgkins lymphoma: results of the prospective multicenter H96 trial by the GELA/SFGM study group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5980– 5987.
6. Josting A, Rudolph C, Reiser M et al. Time-intensified dexamethasone/cisplatin/ cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkins disease. *Ann Oncol* 2002; 13: 1628–1635.

7. Santoro A, Magagnoli M, Spina M et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkins lymphoma. *Haematologica* 2007; 92: 35–41.
8. Sieniawski M, Franklin J, Nogova L et al. Outcome of patients experiencing progression or relapse after primary treatment with two cycles of chemotherapy and radiotherapy for early-stage favorable Hodgkins lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2000–2005.
9. Josting A, Nogova L, Franklin J et al. Salvage radiotherapy in patients with relapsed and refractory Hodgkins lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1522–1529.
10. Sureda A, Robinson S, Canals C et al. Reduced-intensity conditioning compared with conventional allogeneic stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkins lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2008; 26: 455–462.
11. Peggs KS, Hunter A, Chopra R et al. Clinical evidence of a graft-versus- Hodgkins-lymphoma effect after reduced-intensity allogeneic transplantation. *Lancet* 2005; 365: 1934–1941.
12. Ekstrand BC, Lucas JB, Horwitz SM et al. Rituximab in lymphocytepredominant Hodgkin disease: results of a phase 2 trial. *Blood* 2003; 101: 4285–4289.
13. Schulz H, Rehwald U, Morschhauser F et al. Rituximab in relapsed lymphocytepredominant Hodgkin lymphoma: long-term results of a phase 2 trial by the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Blood* 2008; 111: 109–111.
14. Hutchings M, Loft A, Hansen M et al. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006; 107: 52–59.
15. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L et al. Early interim 2-[18F]fluoro-2-deoxy-Dglucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkins lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3746–3752.
16. Kobe C, Dietlein M, Franklin J et al. Positron emission tomography has a high negative predictive value for progression or early relapse for patients with residual disease after first-line chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *Blood* 2008; 112: 3989–3994.
17. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 579–586.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: февраль 2002 г.

Обновленная версия: ноябрь 2009 г.

Перевод с английского: к.м.н. Е. В. Чигринова

Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при вновь диагностированных и рецидивных фолликулярных лимфомах

M. Dreyling¹

¹Department of Medicine III, University Hospital Grosshadern, Munich, Germany

Заболеваемость

- Фолликулярные лимфомы представляют второй по частоте встречаемости подтип нодальных злокачественных лимфом. Заболеваемость быстро повышается на протяжении последних десятилетий и с 1950 года увеличилась с 2-3 случаев на 100 тыс. чел. в год до 5-7 случаев на 100 тыс. чел. в настоящее время.

Диагноз

- Диагноз устанавливается по результатам эксцизионной биопсии лимфоузла.
- Игольную биопсию следует выполнять только больным с поражением трудно доступных лимфоузлов (например, забрюшинные лимфоузлы). Тонкоигольная биопсия недостаточна для постановки достоверного диагноза.
- Гистологический диагноз устанавливается в соответствии с критериями текущей классификации ВОЗ. Стадирование выполняется в соответствии с числом бластных клеток в поле зрения (1-2 цитологическая степень 1-2: ≤ 15 бластов, 3 цитологическая степень: > 15 бластов).
- Фолликулярная лимфома 3б цитологической степени (только бластные клетки) расценивается как агрессивная лимфома и лечение этой формы заболевания должно проводиться в рамках клинических исследований, разработанных для диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ, см. соответствующий раздел).
- Дополнительный гистологический материал, при наличии, рекомендуется подвергнуть глубокой заморозке для дальнейшего выполнения дополнительного молекулярного анализа (исследование в настоящее время все еще представляет сугубо научный интерес).

Стадирование и оценка прогноза

- Поскольку терапия в значительной степени определяется стадией заболевания, необходимо тщательно стадировать процесс исходно, особенно важно выявление больных с начальными I и II стадиями (15-20%).
- Первичное обследование должно включать КТ-исследование грудной клетки, брюшной полости и малого таза, аспирацию и биопсию костного мозга.
- В соответствии с последним консенсусом дополнительное выполнение ПЭТ-исследования с целью стадирования не рекомендуется, и исследование показано только в редких случаях для подтверждения локализованного процесса при I/II стадиях [IV,C].
- Лабораторные исследования включают развернутый анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, биохимический анализ с определением уровня ЛДГ, мочевого кислоты, а также обязательные исследования на ВИЧ-инфекцию, гепатиты В и С.
- Стадия устанавливается в соответствии с классификацией Ann Arbor с указанием локализации массивного ("bulky") поражения.

- Для оценки прогноза рекомендуется определять международный прогностический индекс, разработанный специально для фолликулярных лимфом — FLIPI, который учитывает следующие факторы: поражение >4 зон лимфоузлов, повышенный уровень ЛДГ, возраст >60 лет, распространенная стадия III/IV, гемоглобин <12 г/дл [I,A]. Недавно была предложена пересмотренная версия FLIPI2, включающая b2-микроглобулин, диаметр наибольшего лимфоузла, наличие поражения костного мозга и уровень гемоглобина.
- Анализ экспрессии генов на уровне РНК говорит о более благоприятном клиническом течении при наличии Т-клеточной инфильтрации, по сравнению со случаями обогащенными неспецифическими макрофагами. Данная техника, однако, еще не вполне применима для рутинной клинической практики.

Лечение

Первая линия

Стадия I-II

- Для небольшого числа больных I-II стадией потенциально излечивающей может быть лучевая терапия (ЛТ), которую следует проводить расширенными полями (30-40 Гр) [II, B].
- Для пациентов с большой опухолевой массой ("bulky"), перед проведением лучевой терапии также может быть использована системная терапия, применяемая при распространенных стадиях [IV,B].

Стадия III-IV индукция

- Для большей части пациентов с распространенными III и IV стадиями излечивающей терапии в настоящее время не существует [II, B]. Поскольку естественное течение болезни характеризуется спонтанными регрессиями в 15-20% случаев и варьирует от случая к случаю, химиотерапию следует начинать только при появлении В-симптомов, вовлечении гемопозитической ткани, наличии "bulky" или быстром прогрессировании лимфомы [I,A].
- Если целью терапии являются полная ремиссия или длительная безрецидивная выживаемость терапией выбора служат ритуксимаб в комбинации с химиотерапевтическими режимами: CHOP (циклофосфан, доксорубин, винкристин и преднизолон), CVP, комбинации на основе пуриновых аналогов (FC или FM, бендамустин) [I,B]. Добавление ритуксимаба к химиотерапии улучшает показатели общего ответа, безрецидивную и общую выживаемость, что было подтверждено в четырех проспективных клинических исследованиях терапии первой линии, в двух исследованиях «терапии спасения» и по данным мета-анализа.
- Монотерапия моноклональными антителами (ритуксимаб, радиоиммунотерапия) или монотерапия алкилирующими препаратами является альтернативой для пациентов низкого риска или при наличии противопоказаний к проведению более интенсивной химиоиммунотерапии [III, B].

Стадия III-IV консолидация

- Мета-анализ говорит о незначительном улучшении выживаемости больных при проведении поддерживающей терапии интерфероном — α , назначение которого должно быть противопоставлено ожидаемой токсичности.
- Поддерживающая терапия ритуксимабом в течение 2-х лет увеличивает время до прогрессирования (PFS) [I, B].
- Радиоиммунотерапия улучшает показатели времени до прогрессирования (PFS), однако преимущество данного метода после применения ритуксимаб-содержащих индукционных режимов установлено не было [I,B].

- Миелоаблативная химиолучевая терапия с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток увеличивает время до прогрессирования (PFS), но не общую выживаемость (OS), как было показано в четырех рандомизированных клинических исследованиях, и, таким образом, не может быть рекомендована в качестве стандарта лечения вне рамок клинических исследований [I, A].

Рецидив заболевания

- Для исключения вторичной трансформации в агрессивную лимфому рекомендовано выполнение повторных биопсий.
- Выбор терапии второй линии зависит от эффективности предшествующего режима. При ранних рецидивах (<12 месяцев), предпочтительно применение схем химиотерапии, не обладающей перекрестной резистентностью (например, флударабин после СНОР). Повторное использование ритуксимаба во второй линии рекомендуется в случае длительности первой ремиссии более 6 месяцев после использования препарата в первой линии [I, A].
- Радиоиммунотерапия представляет собой эффективный терапевтический подход, особенно в группе пожилых, соматически ослабленных пациентов, при наличии противопоказаний для проведения химиотерапии. В остальных случаях метод может применяться с целью консолидации.
- Поддерживающая терапия ритуксимабом продолжительностью до 2-х лет не обладает выраженными побочными эффектами и, как показал системный мета-анализ, существенно увеличивает время до прогрессирования (PFS) и показатель общей выживаемости (OS) при лечении рецидивов, даже после ритуксимаб-содержащей индукционной терапии [I, A].
- Миелоаблативная консолидация с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток увеличивает длительность времени до прогрессирования, показатели общей выживаемости, однако ее роль в эру ритуксимаба требует пересмотра [I, B].
- Может быть рассмотрено применение потенциально излечивающей трансплантации аллогенных стволовых клеток (в том числе с кондиционированием пониженной токсичности).

Оценка эффективности

- Адекватное радиологическое исследование должно проводиться в процессе и после завершения химиотерапии. Для незамедлительного проведения терапии «спасения» необходимо раннее выявление пациентов в неполной ремиссии или с отсутствием ответа.

Наблюдение

- Сбор анамнеза и физикальный осмотр должны проводиться один раз в 3 месяца на протяжении первых 2 лет, каждые 4-6 месяцев в течение последующих 3 лет и затем один раз в год; при этом внимание должно акцентироваться на возможности трансформации в агрессивную лимфому и вероятности развития вторичных опухолей, включая острые лейкозы [V, D].
- Анализ крови выполняется каждые 6 месяцев в течение первых 2-х лет и далее только при появлении подозрительных симптомов.
- У пациентов, получавших лучевую терапию на область шеи на первом, втором и пятом годах наблюдения должна проводится оценка функции щитовидной железы.
- Минимальный радиологический или ультразвуковой контроль должен быть проведен 1 раз в 6 месяцев на протяжении первых 2-х лет и далее ежегодно однократно.

- Мониторинг минимальной резидуальной болезни (MDR) может быть выполнен в рамках клинических исследований, однако не должен быть основой планирования лечебной тактики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ardeshtna KM, Smith P, Norton A et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 516–522.
2. Buske C, Hoster E, Dreyling M et al. The Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) separates high risk from intermediate or low risk patients with advanced stage follicular lymphoma treated front-line with rituximab and the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (RCHOP) with respect to treatment outcome. *Blood* 2006; 108: 1504–1508
3. Dave SS, Wright G, Tan B et al. Prediction of survival in follicular lymphoma based on molecular features of tumor-infiltrating immune cells. *N Engl J Med* 2004; 351: 2159–2169.
4. Cheson B, Pfistner B, Juweid ME et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 579–586.
5. Dreyling M, Trumper L, von Schilling C et al. Results of a national consensus workshop: therapeutic algorithm in patients with follicular lymphoma-role of radioimmunotherapy. *Ann Hematol* 2007; 86: 81–87.
6. Federico M, Bellei M, Marcheselli L et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol* 2009 Sep 20; 27: 4555–4562.
7. Ghielemi M, Schmitz SF, Cogliatti SB et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly ·4 schedule. *Blood* 2004; 103: 4416–4423.
8. Gyan E, Foussard C, Bertrand P et al. High dose therapy followed by autologous purged stem cell transplantation and doxorubicin-based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: a randomized multicenter study by the GOELAMS. Final results with a median follow-up of nine years. *Blood* 2009; 113: 995–1001.
9. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M et al. Front-line therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome of patients with advanced stage follicular lymphomas as compared to CHOP alone — results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood* 2005; 106: 3725–3732.
10. Kaminski MS et al. 131I-Tositumomab therapy as initial treatment for follicular lymphoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 441–449.
11. Khouri IS, McLaughlin P, Saliba RM et al. Eight-year experience with allogeneic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma after nonmyeloablative conditioning with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab. *Blood* 2008; 111: 5530–5536.
12. Ladetto M, Ed Marco F, Benedetti F et al. Prospective, multicenter randomized GITMO/IIL trial comparing intensive (R-HDS) versus conventional (CHOP-R) chemoimmunotherapy in high-risk follicular lymphoma at diagnosis: the superior disease control of R-HDS does not translate into an overall survival advantage. *Blood* 2008; 111: 4004–4013.
13. Lenz G, Dreyling M, Schiegnitz E et al. Myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission prolongs progression-free survival in follicular lymphoma — results of a prospective randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood* 2004; 104: 2667–2674.
14. Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P et al. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisolone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2008; 28: 4579–4586.
15. MacManus PM, Hoppe RT. Is radiotherapy curative for stage I and II low grade follicular lymphoma? Results of a long term follow-up study of patients treated at Stanford University. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1282–1290
16. Morschhauser F, Radford J, van Hoof A et al. Phase III trial of consolidation therapy with yttrium-90-ibritumomab tiuxetan compared with no additional therapy after first remission in advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5156–5163
17. Ott G, Katzenberger T, Lohr A et al. Cytomorphologic, immunohisto-chemical, and cytogenetic profiles of follicular lymphoma: 2 types of follicular lymphoma grade 3. *Blood* 2002; 99: 3806–3812.
18. Rohatiner AZ, Gregory WM, Peterson B et al. Meta-analysis to evaluate the role of interferon in follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2215–2223.
19. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G et al. Bendamustine plus rituximab is superior in respect of progression free survival and CR rate when compared to CHOP plus rituximab as first-line treatment of

- patients with advanced follicular, indolent, and mantle cell lymphomas: Final results of a randomized phase III study of the STIL. *Blood* 2009; 110 (no. 11), (abstr 405).
20. Salles G, Mounier N, de Guibert S et al. Rituximab combined with chemotherapy and interferon in follicular lymphoma patients: results of the GELA-GOELAMS FL2000 study. *Blood* 2008; 112: 4824–4831.
 21. Salles GA, Seymour JF, Feugier P et al. Rituximab maintenance for 2-years in patients with untreated high tumor burden follicular lymphoma after response to immunochemotherapy. *ASCO* 2010 (abstr 8004).
 22. Schouten HC, Qian W, Kvaloy S et al. High-dose therapy improves progressionfree survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkins lymphoma: results from the randomized European CUP trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3918–3927.
 23. Schulz H, Bohlius JF, Trelle S et al. Immunochemotherapy with rituximab and overall survival in patients with indolent or mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 706–714.
 24. Sebban C, Mounier N, Brousse N et al. Standard chemotherapy with interferon compared with CHOP followed by high-dose therapy with autologous stem cell transplantation in untreated patients with advanced follicular lymphoma: the GELF-94 randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood* 2006; 108: 2540–2544.
 25. Sebban C, Brice P, Delarue R et al. Impact of rituximab and/or high-dose therapy with autotransplant at time of relapse in patients with follicular lymphoma: A GELA study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3614–3620.
 26. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004; 104: 1258–1265.
 27. Van Besien K, Loberiza FR, Bajorunaite R et al. Comparison of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for follicular lymphoma. *Blood* 2003; 102: 3521–3529.
 28. Vidal L, Gafter-Gvili A, Leibovici L et al. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 248–255.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: август 2002 г.

Обновленная версия: февраль 2010 г.

Перевод с английского: к.м.н. Е. В. Чигринова

Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при первично диагностированных и рецидивных диффузных В-крупноклеточных лимфомах

H. Tilly¹ & M. Dreyling²

¹Department of Hematology, Centre Henry Becquerel, Rouen, France;

²Department of Medicine III, University Hospital Grosshadern, Munich, Germany

Заболеваемость

- Крупноклеточные лимфомы составляют 30%-58% всех неходжкинских лимфом. Заболеваемость в Европейском Союзе составляет 5-6 случаев на 100 тыс. чел. в год. Частота заболеваемости увеличивается с возрастом с 0,3 (35-39 лет) до 26,6 (80-84 года).

Диагноз

- Диагноз должен быть установлен на основании исследования хирургически удаленного (эксцизия) лимфоузла или участка экстранодального поражения, при этом количество материала должно быть достаточным для фиксации в формалине и приготовления парафиновых блоков. Обязательно выполнение иммуногистохимического исследования с использованием минимальной панели антител (CD20, CD45, CD3).
- Пункционная биопсия или трепанобиопсия опухоли с диагностической целью могут быть выполнены только в исключительных случаях, при необходимости немедленного лечения.
- Желательна также заморозка части свежего биопсийного материала для молекулярных исследований, однако определение профиля экспрессии генов остается исследовательским подходом.
- Морфологическое исследование должно быть максимально достоверным, выполненным патологом экспертом и соответствовать критериям текущей классификации ВОЗ.

Стадирование и факторы риска

- Лабораторные исследования включают развернутый анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, биохимический анализ с определением уровня ЛДГ, мочево́й кислоты; обязательны исследования на ВИЧ-инфекцию, гепатиты В и С.
- Для В-клеточных лимфом также рекомендован к проведению электрофорез белков сыворотки крови.
- Пациентам, у которых возможно излечение, с целью стадирования должны быть выполнены, как минимум, КТ органов брюшной и грудной полости, аспирация и биопсия костного мозга.
- У пациентов группы высокого риска должно быть исключено вовлечение ЦНС — выполнена диагностическая люмбальная пункция [V,D].
- Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) предоставляет возможность точно оценить распространенность болезни и помогает оценить эффективность проводимой терапии в соответствии с последними пересмотренными критериями.
- Перед началом терапии следует выполнить также оценку общесоматического статуса и сердечной функции (фракция выброса).

- Стадия лимфомы устанавливается в соответствии с классификацией Ann Arbor с указанием локализации массивного ("bulky") поражения [I, A]. Для определения прогноза необходимо также вычисление международного прогностического (IPI) и возраст-адаптированного (aaIPI) индексов [I, A].

Лечение

- Лечебная стратегия должна строиться в соответствии с возрастом больного, показателями IPI, aaIPI, а также возможностью проведения дозо-интенсифицированных программ.
- По возможности, следует включать пациентов в клинические исследования.
- При наличии большой опухолевой массы должны быть приняты меры для профилактики тумор-лизис синдрома.
- Следует избегать редукции доз препаратов для профилактики гематологической токсичности. Назначения колоние-стимулирующих факторов при фебрильной нейтропении является полностью оправданным у пациентов, получающих терапию с целью излечения.

Молодые пациенты группы низкого промежуточного риска (aaIPI ≤ 1):

- Стандартной терапией для всех стадий CD20-позитивной диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы считается 6-8 курсов химиотерапии по схеме CHOP-21 (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон) комбинированной с 6-8 введениями ритуксимаба [I, A].
- Режимы с увеличенными дозами химиопрепаратов или укороченными интервалами остаются экспериментальным подходом.
- Назначение консолидирующей радиотерапии на области массивного поражения ("bulky") с целью профилактики рецидивов не является эффективным [III, C].

Молодые пациенты группы высокого и промежуточно-высокого риска (aaIPI ≥ 2):

- В настоящее время для данной категории больных не существует стандартов лечения, обладающих желаемой эффективностью.
- Пациенты, относящихся к данной группе должны получать лечение в рамках клинических исследований.
- Наиболее часто применяемая терапия включает 6 — 8 курсов химиотерапии по схеме CHOP в комбинации с 8 введениями ритуксимаба (каждый 21 день цикла) [I, A]. Могут быть также назначены режимы интенсифицированные с укорочением интервалов (R-CHOP-14; R-CHOP проводимый каждые 2 недели) или эскалацией доз препаратов (например, R-ACVBP; ритуксимаб, доксорубин, виндезин, блеомицин, преднизолон — каждые две недели с последовательной консолидацией).
- Высокодозная химиотерапия с трансплантацией стволовых клеток в первой линии остается экспериментальным подходом; однако недавние исследования II фазы показали обнадеживающие результаты.
- Проведение консолидирующей радиотерапии на области массивного поражения ("bulky") с целью профилактики рецидивов не является эффективным [III, C].
- Требуется уточнения роль радиотерапии у пациентов, леченных с применением ритуксимаба, у которых была констатирована частичная ремиссия по данным ПЭТ.

Пациенты 60-80 лет:

- Стандартом лечения считаются 8 циклов химиотерапии по схеме CHOP-21, комбинированные с 8 введениями ритуксимаба [I, A]. При лечении по прото-

колу R-СНОР-14 достаточно проведения 6 курсов СНОР, сочетанных с 8 введениями ритуксимаба.

- Применение радиотерапии у пациентов с локализованными формами болезни не приводит к улучшению результатов лечения [I,A].

Пациенты старше 80 лет:

- Терапия по схеме R-СНОР может быть успешно применена у соматически сохраненных пациентов. Как было показано на небольших группах больных, терапия с применением редуцированных доз препаратов может приводить к получению полных ремиссий и длительной выживаемости даже у самых пожилых пациентов.

Профилактика поражения центральной нервной системы (ЦНС):

- Пациенты, входящие в группу промежуточного и высокого риска в соответствии с IPI, особенно при наличии более одной зоны экстранодального поражения и высоким уровнем ЛДГ, имеют наиболее высокий риск рецидива болезни с вовлечением ЦНС. Профилактика поражения ЦНС абсолютно показана этим больным, однако интратекальное применение метотрексата, судя по всему, не является оптимальным методом. До конца не ясно, действительно ли пациенты с некоторыми специфическими экстранодальными локализациями опухоли, такими как параназальные синусы, верхняя часть шеи и костный мозг, нуждаются в профилактике поражения ЦНС. Пациенты с тестикулярной лимфомой, однако, должны получать профилактику обязательно.

Некоторые экстранодальные формы ДБКЛ требуют специального терапевтического подхода:

- Терапия первичной лимфомы ЦНС должна содержать высокие дозы метотрексата. Добавление высоких доз цитарабина повышает процент полных ремиссий и результаты лечения в целом. Лечение, как правило, проводится с применением лучевой терапии.
- Первичная лимфома с поражением яичек характеризуется высоким риском рецидивов с преимущественным вовлечением экстранодальных зон. Профилактика поражения ЦНС у данной категории пациентов является обязательной. При локализованной форме желательно облучение контрлатерального яичка с профилактической целью.
- Первичная медиастинальная форма (ПМКЛ) представляет собой, по-видимому, отдельный, самостоятельный вариант, для которого R-СНОР-21 не является стандартом терапии, и эффективность лучевой терапии также требует уточнения.

Оценка эффективности лечения

- Адекватное радиологическое исследование (при наличии очагов, исходно определяемых радиологически) должно быть выполнено после 3 — 4 и последнего цикла терапии.
- Повторное исследование костного мозга (аспирация + трепанобиопсия) по окончании терапевтической программы рекомендовано только при наличии исходного поражения.
- Выполнение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) рекомендуется к обязательному выполнению по окончании всей лечебной программы. В случае позитивного ПЭТ-исследования рекомендуется гистологическое подтверждение наличия активной опухолевой ткани.

Наблюдение

- Рекомендуется проводить сбор анамнеза и тщательное физикальное обследование один раз каждые три месяца на протяжении первых двух лет и затем один раз в год, акцентируя внимание на возможности развития вторичных опухолей и/или отсроченных побочных эффектов химиотерапии [V,D].
- Развернутый анализ крови с обязательным определением уровня ЛДГ рекомендуется проводить на 3, 6, 12 и 24 месяцах наблюдения. Далее — только при появлении подозрительных клинических симптомов у пациентов, подлежащих проведению дальнейшей терапии [V,D].
- Необходимо проведение минимального адекватного радиологического контроля, включающего КТ обследование на 6, 12, 24 месяцах после окончания лечения [V,D].
- Рутинный ПЭТ-контроль не рекомендуется.
- Пациенты группы высокого риска, у которых возможно дальнейшее проведение терапии в случае рецидива, могут подлежать более частому наблюдению.

Рецидивные или рефрактерные диффузные В-крупноклеточные лимфомы

- В общей сложности у >30% больных развиваются рецидивы диффузной В-крупноклеточной лимфомы. Частота встречаемости в Европейском союзе составляет 1/100 тыс. чел. в год.

Диагностика

- Рецидив должен быть в любом случае подтвержден гистологически, особенно при возникновении ≥ 12 месяцев после установления первоначального диагноза. Это необходимо также для подтверждения сохранения экспрессии CD20. С этой целью проведение трепанобиопсия опухоли под радиологическим контролем может считаться достаточным.

Стадирование и оценка риска

- Пациентам, которым планируется проведение терапии с целью излечения, следует проводить стадирование рецидива, идентичное таковому для первичной опухоли.

Лечение

- Следующие рекомендации применяются в отношении пациентов, получавших в первой линии терапию ритуксимабом и антрациклин-содержащими режимами — соматически сохранным пациентам, без выраженных функциональных нарушений в возрасте <65 лет рекомендовано проведение химиотерапии «спасения» с последующей высокодозной консолидацией при наличии эффекта и трансплантацией стволовыми клетками [II,A]. В качестве химиотерапии «спасения» могут быть использованы режимы с доказанной эффективностью, например R-DHAP (ритуксимаб, цисплатин, цитозин-арабинозид, дексаметазон) или R-ICE (ритуксимаб, ифосфамид, карбоплатин, этопозид).
- Выбор режима высокодозной терапии зависит от имеющегося у конкретного учреждения опыта по проведению подобного лечения. Наиболее часто используется программа BEAM (кармустин, этопозид, цитозин-арабинозин и мелфалан). Дополнительно может быть использована лучевая терапия (на зоны исходного поражения), особенно при ограниченном характере опухолевого процесса. Эффективность метода, однако, не рассматривалась в контролируемых исследованиях.
- Пациенты, не подходящие для высокодозной химиотерапии могут быть лечены по любым схемам второй линии (R-GEMOX), также комбинированным с лучевой терапией на области поражения.

Оценка эффективности

- Критерии эффективности терапии аналогичны таковым, применяемым для первой ремиссии. Оценка эффекта должна быть выполнена после 3 — 4 курсов терапии «спасения» (перед высокодозным лечением) и после окончания всей терапии. Результаты ПЭТ, выполненного перед высокодозным лечением коррелируют с прогнозом.

Наблюдение

- Наблюдение за пациентами аналогично, как и после терапии первой линии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Morgan G, Vornanen M, Puitinen J et al. Changing trends in the incidence of non-Hodgkins lymphoma in Europe. Biomed Study Group. *Ann Oncol* 1997; 8 (Suppl 2): 49–54.
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC; 2008.
3. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1–8.
4. Shipp M, Harrington D, Anderson J et al. A predictive model for aggressive non- Hodgkins lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 329: 987–994.
5. Pfreundschuh MG, Trumper L, Osterborg A et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good prognosis diffuse large B-cell lymphoma—a randomized controlled trial by the Mab Thera International Trial (MinT) Group. Early stopping after the first interim analysis. *Lancet Oncol* 2006; 7: 379–391.
6. Reyes F, Lepage E, Ganem G et al. ACVBP versus CHOP plus radiotherapy in localized aggressive lymphoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 1197–1205.
7. Tarella C, Zanni M, Di Nicola M et al. Prolonged survival in poor-risk diffuse large B-cell lymphoma following front-line treatment with rituximab-supplemented, early-intensified with multiple autologous hematopoietic stem cell support: a multicenter study by GITIL (Gruppo Italiano Terapie Innovative nei Linfomi). *Leukemia* 2007; 21: 1802–1811.
8. Vitolo U, Chiappella A, Angelucci E et al. Dose-dense and high-dose chemotherapy plus rituximab with autologous stem cell transplantation for primary treatment of diffuse large B-cell lymphoma with a poor prognosis: a phase II multicenter study. *Haematologica* 2009; 94: 1250–1258.
9. Moser EC, Kluin-Nelemans HC, Carde P et al. Impact of involved field radiotherapy in partial response after doxorubicin-based chemotherapy for advanced aggressive non-Hodgkins lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 1168–1177.
10. Coiffier B, Lepage E, Briere J et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346: 235–242.
11. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol* 2008; 9: 105–116.
12. Bonnet C, Fillet G, Mounier N et al. CHOP alone compared with CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma in elderly patients: a study of the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1–6.
13. Italiano A, Jardin F, Peyrade F et al. Adapted CHOP plus rituximab in non- Hodgkins lymphoma in patients over 80 years old. *Haematologica* 2005; 90: 1281–1283.
14. Feugier P, Virion JM, Tilly H et al. Incidence and risk factors for central nervous system occurrence in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma: influence of rituximab. *Ann Oncol* 2004; 15: 129–133.
15. Boehme V, Schmitz N, Zeynalova S et al. CNS events in elderly patients with aggressive lymphoma treated with modern chemotherapy (CHOP-14) with or without rituximab: an analysis of patients treated in the RICOVER-60 trial of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Blood* 2009; 113: 3896–3902.
16. Barosi G, Carella A, Lazzarino M et al. Italian Society of Experimental Hematology; Italian Group for Bone Marrow Transplantation. Management of nodal diffuse large B-cell lymphomas: practice guidelines from the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Haematologica* 2006; 91: 96–103.
17. Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M et al. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. *Lancet* 2009; 374: 1512–1520.
18. Zucca E, Conconi A, Mughal TI et al. Patterns of outcome and prognostic factors in primary large-cell lymphoma of the testis in a survey by the International Extranodal Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 20–27.

19. Martelli M, Ferreri AJ, Johnson P. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 68: 256–263.
20. Armitage JO, Loberiza FR. Is there a place for routine imaging for patients in complete remission from aggressive lymphoma? *Ann Oncol* 2006; 17: 883–884.
21. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkins lymphoma. *N Engl J Med* 1995; 333: 1540–1545.
22. Kewalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD et al. Rituximab and ICE as secondline therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B cell lymphoma. *Blood* 2004; 103: 3684–3688.
23. Khouri IF, Saliba RM, Hosing C et al. Concurrent administration of high-dose rituximab before and after autologous stem-cell transplantation for relapsed aggressive B-cell non-Hodgkins lymphomas. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2240–2247.
24. Horwitz SM, Negrin RS, Blume KG et al. Rituximab as adjuvant to high-dose therapy and autologous hematopoietic cell transplantation for aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2004; 103: 777–783.
25. Hagberg H, Gisselbrecht C. CORAL study group. Randomised phase III study of R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by high-dose therapy and a second randomization to maintenance treatment with rituximab or not: an update of the CORAL study. *Ann Oncol* 2006; 17 (Suppl 4): 31–32.
26. El Gnaoui T, Dupuis J, Belhadj K et al. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy. *Ann Oncol* 2007; 18: 1363–1368.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: февраль 2002 г.

Обновленная версия: январь 2010 г.

Перевод с английского: к.м.н. Е. В. Чигринова

Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при хроническом лимфоцитарном лейкозе (ХЛЛ)

B. Eichhorst¹, M. Hallek¹ & M. Dreyling²

¹Department of Internal Medicine I, University of Köln, Köln, Germany;

²Department of Medicine III, University Hospital Grosshadern, Munich, Germany

Заболеваемость

- Хронический В-клеточный лимфоцитарный лейкоз (В-ХЛЛ) наиболее частый вид лейкоза среди населения западного полушария, показатель заболеваемости составляет 4 случая на 100 тыс. чел. в год. Заболеваемость возрастает почти до 30 случаев на 100 тыс. чел. в год в возрасте > 80 лет. Медиана возраста на момент диагностики составляет 69 лет; 14% пациентов моложе 55 лет.

Диагноз

- Диагноз В-ХЛЛ может быть поставлен на основании следующих критериев: диагноз В-ХЛЛ требует наличия ≥ 5000 В- лимфоцитов/мкл периферической крови на протяжении минимум 3-х месяцев. Клональность циркулирующих лимфоцитов должна быть подтверждена методом проточной цитофлуориметрии.
- Клетки В-ХЛЛ, определяемые в мазках периферической крови имеют облик малых лимфоцитов — ядра содержат плотный глыбчатый хроматин, ядрышко не визуализируется, цитоплазма представлена узким ободком.
- Клетки В-ХЛЛ коэкспрессируют Т-клеточный антиген CD5 и поверхностные В-клеточные антигены CD19, CD20 и CD23. Уровень экспрессии поверхностных иммуноглобулинов, CD20 и CD79b лимфотными клетками ниже, по сравнению с нормальными В-лимфоцитами. Каждый лейкоэмический клон отличается экспрессией только одного вида легких цепей иммуноглобулинов- капшы (к) или лямбды(λ).
- Для сравнения, клетки лимфомы зоны мантии, отличаясь также коэкспрессией CD5 и В-клеточных поверхностных антигенов, как правило не несут молекулу CD23. Дифференциальный диагноз должен быть также проведен с лимфомой маргинальной зоны и иммуноцитомой.
- В соответствии с определением, лимфома из малых лимфоцитов (ЛМЛ) характеризуется наличием лимфаденопатии и/или спленомегалии. Количество лимфоцитов в периферической крои не должно превышать 5×10^9 /л. ЛМЛ имеют иммунофенотип, идентичный В-ХЛЛ. Диагноз ЛМЛ должен быть подтвержден морфологическим исследованием биопсии лимфоузла.
- План обследования пациента перед началом терапии должен содержать следующие обязательные пункты [III, В]:
 - анамнез и тщательный осмотр, включающий пальпацию всех групп периферических л/у;
 - развернутый анализ крови с подсчетом формулы;
 - биохимический анализ крови, включая уровень АДГ, билирубина и иммуноглобулинов сыворотки;
 - прямой антиглобулиновый тест;
 - определение инфекционного статуса, включая гепатиты В, С, цитомегаловирус и ВИЧ;
 - рентген грудной клетки;
 - УЗИ органов брюшной полости

- Проведение пунктов, представленных ниже, является желательным перед началом специфического лечения [III, B]:
 - Биопсия костного мозга не требуется для подтверждения диагноза. Биопсия КМ выполняется перед началом миелосупрессивной терапии или при возникновении цитопении неясного генеза;
 - Определение цитогенетических аномалий, в особенности делеции короткого плеча хромосомы 17 (del 17p) посредством флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) имеет значение для выбора терапии, поэтому исследование рекомендуется к проведению перед началом лечения.
 - Проведение КТ-исследования рекомендуется для оценки эффекта при проведении клинических исследований [III, C], но не для рутинной практики за рамками протоколов.

Стадирование и прогноз

- Медиана выживаемости от момента диагностирования варьирует от года до более 10 лет в зависимости от начальной стадии болезни. В настоящее время используются две системы клинического стадирования. В Европе в основном используются система стадирования по Binet, на основании которой выделяются 3 разные прогностические группы (таблица №1).

Таблица №1. Стадирование при ХЛЛ.

Стадия	Определение	Медиана выживаемости
Binet A	Hb \geq 10.0 г/дл, тромбоциты $\geq 100 \times 10^9$ /л, < 3 зон л/у	> 10 лет
Binet B	Hb \geq 10.0 г/дл, тромбоциты $\geq 100 \times 10^9$ /л, \geq 3 зон л/у	7 лет
Binet C	Hb < 10.0 г/дл, тромбоцитопения < 100×10^9 /л	1,5- 2,5 года
Низкий риск Rai 0	Лимфоцитоз > 15×10^9 /л	> 10 лет
Промежуточный риск Rai I	Лимфоцитоз и лимфоаденопатия	7 лет
Rai II	Лимфоцитоз и гепатомегалия и/или спленомегалия с/без лимфоаденопатии	
Высокий риск Rai III	Лимфоцитоз и Hb < 11.0 г/дл с или без лимфоаденопатией, органомигалией	1,5-3 года
Rai IV	Лимфоцитоз и тромбоцитопения < 100×10^9 /л с или без лимфоаденопатией, органомигалией	

Hb* - гемоглобин

- С появлением новых терапевтических возможностей, наметилось улучшение показателей общей выживаемости пациентов с продвинутыми стадиями В-ХЛЛ.
- В настоящее время выделены факторы, позволяющие определять прогноз у пациентов уже на начальных стадиях. В-ХЛЛ с del(17p) (5-10% всех случаев) имеет наименее худший прогноз и медиану выживаемости 2-3 года. Другой фактор плохого прогноза — del (11q), которая определяется примерно в 20% случаев. Негативное влияние del (11q) на прогноз может, однако, быть преодолено иммунохимиотерапией с применением флударабина, циклофосфамида и ритуксимаба (FCR) (см. ниже).

- Мутация IGHV (генов, кодирующих вариабельные участки тяжелых цепей иммуноглобулинов) отсутствует примерно в половине случаев В-ХЛЛ. Эти пациенты отличаются достоверно менее продолжительной общей выживаемостью и коротким временем до начала терапии.
- Экспрессия CD38 и ZAP70 коррелирует в определенной степени с мутационным статусом IGHV. В отличие от молекулярных аномалий, определяемых FISH, данные факторы, однако, не должны влиять на выбор терапии, поскольку их значение еще должно быть установлено в клинических исследованиях [III, C].

Лечение начальных стадий

- К начальным относятся бессимптомные А и В стадии по Binet и 0, I и II стадии по Rai.
- Стандартное лечение пациентов на ранних стадиях заболевания состоит в наблюдательно-выжидательной стратегии («watch and wait») под контролем анализа крови и проведении осмотра пациента каждые 3-6 месяцев [I,A].
- Лечение должно быть начато при появлении признаков прогрессирования/активирования болезни, указанных ниже.

Лечение распространенных стадий заболевания (стадия по Binet А и В с симптомами активного процесса, Binet стадия С; стадия по Rai 0-II с симптомами, Rai стадии III-IV)

- Лечение подлежат пациенты при наличии следующих признаков активации болезни: выраженные В-симптомы, цитопения, не являющаяся следствием аутоиммунных нарушений; осложнения, вызванные увеличением лимфатических узлов и сплено/гепатомегалией, а также больные с аутоиммунными анемией и тромбоцитопенией, плохо поддающимися терапии стероидами [I,A].
- Соматическая сохранность и отсутствие тяжелой сопутствующей патологии должно лежать в основе выбора терапии.
- Для начальной терапии соматически сохранных больных (физически активны, без серьезной сопутствующей патологии, с сохранной почечной функцией) терапией выбора служит схема FCR. Данный режим считается стандартом первой линии, поскольку, как было показано недавно, существенно влияет на улучшение показателей выживаемости [II,A]. Для соматически ослабленных пациентов, терапия хлорамбуцилом в первой линии остается стандартом лечения [II, B]. Альтернативой могут служить режимы на основании пуриновых аналогов в редуцированных дозах [III, B] или бендамустин [II, B].
- Пациенты носители делеции 17p часто оказываются резистентны к стандартным режимам химиотерапии (монотерапии флударабином или комбинации FC). Введение в практику химиотерапии (FCR), также не повлияло на показатель безрецидивной выживаемости, которая остается непродолжительной. Таким образом, при наличии del(17p) должна быть предложена трансплантация аллогенных стволовых клеток в первой линии в рамках протоколов клинических исследований [III, B].

Вторая линия химиотерапии

- Первая линия терапии может быть проведена повторно, если рецидив или прогрессирование развились более чем *через* 12 месяцев от начального лечения или спустя 24 месяца после иммунохимиотерапии [III, B].
- Если рецидив развился в течение 12 месяцев от начального лечения или в течение 24-х месяцев после иммунохимиотерапии, а также при отсутствии эффекта от терапии первой линии, рекомендовано использование следующих препаратов и/или комбинированных схем:

- Алемтузумаб-содержащие режимы с последующей аллогенной трансплантацией для соматически сохраненных пациентов
- FCR для пациентов резистентных или в рецидиве после терапии первой линии
- Алемтузумаб или бендармустин – содержащие режимы для соматически сохраненных пациентов при отсутствии del(17p). В данной группе также возможна попытка применения офатумомаба или ритуксимаба в высоких дозах в сочетании со стероидами
- Алемтузумаб для пациентов- носителей del(17p).
- Для достижения лучшего эффекта у пациентов с большой опухолевой массой, алемтузумаб может быть комбинирован с флударабином или стероидами.
- Аллогенная трансплантация стволовых клеток является единственным методом излечения больных группы высокого риска (наличие del (17p) или del (11q)), а также во всех случаях рефрактерного течения болезни.
- Аутологичная трансплантация стволовых клеток не показала преимущества в сравнении с современной иммунохимиотерапией и не должна более рассматриваться как терапевтическая опция при В-ХЛЛ [III, V].
- Примерно в 10% случаев (3-16%) В-ХЛЛ развивается Синдром Рихтера, который представляет собой трансформацию в крупноклеточную лимфому, Лимфому Ходжкина или пролимфоцитарную лейкоз (ПЛЛ)***. Прогноз при Синдроме Рихтера, также как и при В-ПЛЛ очень плохой. Полихимиотерапия в сочетании с моноклональными антителами может быть предметом выбора, однако лечение, как правило, не приводит к получению длительных ремиссий.
- Аллогенная трансплантация представляет собой экспериментальный подход, который, однако, может быть использован у соматически сохраненных пациентов с Синдромом Рихтера.

***Синдром Рихтера представляет собой исключительно трансформацию В-ХЛЛ в диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому (прим. переводчика).

Оценка эффекта

- Оценка эффекта лечения основана на контроле клинического анализа крови и тщательного осмотра пациента.
- Исследование костного мозга показано только при достижении полной гематологической ремиссии.
- Проведение рентгенологического исследования органов грудной клетки, ультразвукового исследования или компьютерной томографии органов брюшной полости для оценки эффекта проведенной терапии показано только в случае наличия регистрации изменений теми же методами перед началом лечения [V,D]. Определение минимальной резидуальной болезни (MRD) при помощи 4-х цветной проточной цитофлуориметрии имеет прогностическое значение для длительности ремиссии. Пациенты с негативной MRD по окончании терапии обладают достоверно более длительной продолжительностью ответа. Клиническое значение негативной MRD однако до конца не ясно, поэтому анализ MRD имеет значение только в рамках клинических исследований, но не в рутинной практике.

Наблюдение

- Наблюдение пациентов при отсутствии симптомов заболевания должно включать клинический анализ крови каждые 3-6 месяцев и тщательный регулярный осмотр лимфоузлов, печени и селезенки.
- Особое внимание следует уделять появлению аутоиммунных цитопений (аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунная тромбоцитопения), встречающихся у 10-15% больных В-ХЛЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ries La EMP, Kosary CL, Hankey BF et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2002. Bethesda, MD: National Cancer Institute 2005 based on November 2004 SEER data submission. Report No.: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2002/.
2. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008; 111: 5446–5456.
3. Binet JL, Auquier A, Dighiero G et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981; 48: 198–206.
4. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000; 343: 1910–1916.
5. Dighiero G, Maloum K, Desablens B et al. Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 1998; 338: 1506–1514.
6. Tam CS, O'Brien S, Wierda W et al. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008; 112: 975–980.
7. Hallek M, Fingerle-Rowson G, Fink A et al. First-line treatment with fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and rituximab (R) (FCR) improves overall survival (OS) in previously untreated patients (pts) with advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL): results of a randomized phase III trial on behalf of an international group of investigators and the German CLL Study Group. *Blood* 2009; 114: Abstr 535.
8. Eichhorst BF, Busch R, Hopfinger G et al. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2006; 107: 885–891.
9. Robak T, Moiseev S, Dmoszynska A et al. Rituximab, fludarabine, and cyclophosphamide (R-FC) prolongs progression free survival in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL) compared with FC alone: final results from the International Randomized phase III REACH trial. *Blood* 2008; 112: Abstr LBA-1.
10. Knauf W, Lissichkov T, Aldaoud A et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4378–4384.
11. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5616–5623.
12. Dreger P, Corradini P, Kimby E et al. on behalf of the Chronic Leukemia Working Party of the EBMT. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. *Leukemia* 2007; 21: 12–17.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: август 2003 г.

Обновленная версия: февраль 2009 г.

Перевод с английского: к.м.н. Е. В. Чигринова

Острые миелобластные лейкозы и миелодиспластические синдромы у взрослых: клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению

M. Fey¹ & M. Dreyling²

¹Department of Medical Oncology, Inselspital and University of Bern, Bern, Switzerland;

²Department of Medicine III, University Hospital Grosshadern, Munich, Germany

Заболеваемость

- В Европе заболеваемость взрослых острыми миелобластными лейкозами (ОМЛ) составляет 5-8/100 тыс. случаев и миелодиспластическими синдромами (МДС) 4-5 случаев на 100 тыс. в год. В возрастной группе старше 60 лет заболеваемость ОМЛ и МДС существенно возрастает, составляя уже 40-60 вновь диагностированных случаев МДС на 100 тыс. населения в год. Смертность от ОМЛ составляет 4-6 случаев на 100 тыс. ежегодно.

Диагноз

- Диагноз ОМЛ и МДС базируется на основании исследования образцов периферической крови (ПК) и костного мозга (КМ). Анализ должен включать морфологическое, цитохимическое, иммунофенотипическое (более важное для ОМЛ, чем для МДС), цитогенетическое и молекулярное исследования.
- Исторически подразделяемые на варианты в соответствии с описательной Франко-Американо-Британской (FAB) классификацией ОМС и МДС, в настоящее время классифицируются на основании критериев, приведенных в классификации ВОЗ, впервые изданной в 2001 году и переработанной в 2008.
- Современный единый диагностический алгоритм, разработанный для ОМЛ и МДС, помимо морфологии включает данные генетики, иммунофенотипа и клиническую информацию, необходимые для выделения подтипов с разным клиническим течением. Термин «миелоидный» в классификации ВОЗ относится ко всем клеткам, принадлежащим к гранулоцитарному, гранулоцитарно-макрофагальному и эритроидному росткам. Разделение на ОМЛ и МДС осуществляется в соответствии с процентом бластных клеток: процент, превышающий 20% в ПК или КМ, будет свидетельствовать в пользу диагноза ОМЛ, появившегося либо *de novo*, либо вследствие прогрессии предсуществовавшего МДС.
- Бластные клетки считаются таковыми в соответствии с критериями, недавно приведенными Международной Рабочей Группы по морфологии МДС (Working Group on Morphology of MDS). В отличие от ОМЛ МДС может представлять собой диагностическую сложность, особенно в случаях с нормальным процентом бластных клеток и неоднозначной морфологической картиной.
- К «минимальным» диагностическим критериям МДС относятся наличие соответствующих клинических симптомов, отчетливая дисплазия $\geq 10\%$ клеток миелоидного ростка в КМ, при этом должно быть исключено воздействие агентов провоцирующих вторичную дисплазию. При отсутствии четких морфологических признаков дисплазии, диагноз МДС может быть установлен только на основании обнаружения одной из характерных цитогенетических аномалий.
- Диагноз МДС не может быть установлен на основании исследования иммунофенотипа методом проточной цитофлуориметрии, при отсутствии характерных морфологических или цитогенетических признаков. В некоторых случа-

як рекомендується спостереження з регулярним повторюючимся дослідженням морфології і кариотипа в теченні як мінімум декількох місяців.

- Пацієнти потенційно підходящі для проведення аллогенної трансплантації (АллоТСК) і їх родичів першого порядку (при наявності) повинні бути НІА типізовані вже в час постановки діагнозу. В випадках ОМЛ високого ризику (при наявності несприятливих аномалій кариотипа), завжди передбачається АллоТСК, як метод лікування, тому пошук сумісних неродических донорів повинен бути початий як можна раніше.

Фактори ризику і прогнозу

- Вік, початковий кількість лейкоцитів і наявність супутньої патології є важливими факторами ризику при ОМЛ, в той час як прогноз залежить головним чином від належності хвороби до певного підтипу.
- Морфологічні характеристики зберігають своє значення для класифікації МДС і виділення таких категорій як рефрактерна анемія з або без наявності кільцевидних сидеробластів або рефрактерна цитопенія з мультилінійною дисплазією. Вторинний по відношенню до МДС ОМЛ, має найгірший прогноз.
- Стратифікація пацієнтів на основі наявності тих або інших молекулярно-генетических дефектів лежить в основі планування терапевтичної тактики для МДС і ОМЛ.

Кариотипування/цитогенетика

- Підваріанти ОМЛ з найбільш сприятливим перебігом несуть наступні види хромосомних аберацій: t (15;17)(q22;q12) (промієлоцитарний ОПЛ); t (8;21)(q22;q22) і inv (16)(p13.1q22) або t(16;16)(p13.1;q22) (в основному мієломоноцитарний ОМЛ з переважаючим еозінофілом в КМ). Пацієнти з нормальним кариотипом ОМЛ належать до групи проміжного прогнозу, а наявність комплексних аномалій кариотипа і/або хромосомних моносомій характеризує групу ОМЛ найгіршого перебігу.
- Що стосується МДС, то наявність частинної втрати хромосомного матеріалу 5q (5q синдром) або делеція хромосоми Y визначають групу найкращого прогнозу, в той час як комплексні аномалії кариотипа і/або моносомії всіх хромосом, крім 5q- і Y- виділяють випадки з найгіршим перебігом.
- Широко застосовується Міжнародна Система Факторів Прогнозу (International Scoring System, IPSS) при МДС, була недавно доповнена фактором потреби пацієнтів в трансфузійній терапії і була перейменована в Всесвітню Систему Факторів Прогнозу (World Prognostic Scoring System, WPSS). Також, були розроблені або знаходяться в стадії розробки інші прогностичні системи для МДС.

Молекулярна генетика

- Хромосомні транслокації, визначають групу хорошого прогнозу при ОМЛ можуть бути з легкістю визначені методами молекулярної діагностики (FISH або PCR), які є більш швидкими в виконанні, переважають класичну цитогенетику і рекомендуються до застосування. При цитогенетически нормальному ОМЛ, мутації в генах FLT3, NPM1, СЕВР-альфа є важливими додатковими факторами прогнозу. Одинокі мутації в NPM1 або СЕВР-альфа при відсутності інших кариотипічесеских аномалій, визначають сприятливий прогноз, в той час як будь-яка одиночна або поєднана з іншими аномаліями кариотипа або аномаліями генів NPM1 і СЕВР-альфа мутація гена FLT3 в будь-якому випадку свідчить про поганий прогноз.

Сопутствующая патология и другие факторы прогноза

- Пациенты старше 60-65 лет более подвержены осложнениям лечения, которые ухудшают прогноз по сравнению с более молодыми больными. Сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца или хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относятся к факторам плохого прогноза. Таким образом, перед началом терапии необходимо проведение соответствующего всестороннего обследования, включающего обязательное исследование функции сердца.
- Кроме того, на этапе первичной диагностики должна быть купирована любая активная инфекция, особенно у пациентов, которым планируется интенсивная терапия. С этой целью должны быть проведены КТ грудной и брюшной полостей и радиография полости рта для исключения источников хронической инфекции — прикорневых гранулем и кариеса. Кроме того, необходимо выполнение развернутого биохимического анализа крови и коагулограммы (особенно при ОПЛ), причем исследование свертывающей системы крови должно быть проведено до постановки центрального венозного катетера.

Лечение

- При любой возможности, лечение лейкозов должно проводиться в рамках протоколов клинических исследований, в центрах с достаточным опытом соответствующего лечения, при наличии мультидисциплинарной структуры и достаточном количестве случаев. Во всех случаях ОМЛ основной целью терапии служит излечение, в то время как при МДС такая задача, к сожалению, является невыполнимой. Единственным методом излечения при МДС может быть АллоТСК, в то время как при ОМЛ достаточное количество пациентов может быть излечено без применения АллоТСК.
- Интенсивная терапия пациентов с ОМЛ и некоторых пациентов с МДС, подходящих для активного лечения, подразделяется на фазу индукции, консолидации и поддерживающего лечения (редко). Потенциальные кандидаты для АллоТСК должны быть определены как можно раньше — на этапе диагноза или индукционной терапии.

Интенсивная терапия ОМЛ и МДС

- Терапия может быть начата только после (если это представляется возможным) накопления достаточного количества диагностического материала. Пациентам с высокими цифрами лейкоцитоза перед началом лечения в качестве экстренной меры может быть проведен лейкоферез.
- Терапия индукции включает комбинацию антрациклинов и цитозина арабинозида, «3 + 7» представляет собой наиболее часто применяемый режим. Терапия индукции ОПЛ включает производное ретиноевой кислоты (all-trans retinoic acid, ATRA), являющееся стимулятором клеточной дифференцировки в комбинации с антрациклинами, при этом роль цитазаина-арабинозина до конца не ясна и необходимость его включения в схему остается спорным вопросом. Пациентам с ОПЛ должен обязательно проводиться мониторинг коагулограммы с целью своевременного выявления лейкоз-ассоциированной коагулопатии.
- Применение колониестимулирующих гемопоэтических факторов во время проведения терапии индукции и их роль в сенсibilизации лейкозных клеток к химиотерапии требует уточнения. Терапия консолидации проводится после констатации клинико-гематологической ремиссии. Единый оптимальный режим терапии консолидации к настоящему моменту еще не утвержден. Пациентам, которым проведение АллоТСК не представляется возможным, рекомендуется проведение терапии консолидации высокими дозами цитарабина. В группе хорошего прогноза, где риск рецидива не превышает 35%, про-

ведение АллоТСК в первой ремиссии не является оправданным, поскольку показатели токсичности и смертности, ассоциированные с трансплантацией, превышают показатели эффективности метода для этих пациентов.

- Пациенты с ОМЛ, относящиеся к группе промежуточного и плохого прогноза, также как и МДС плохого прогноза, при наличии HLA- совместимых сиблингов при отсутствии противопоказаний являются кандидатами для проведения АллоТСК. При отсутствии совместимых сиблингов должен быть активирован поиск HLA- совместимого неродственного донора в международном регистре.
- Гаплоидентичная трансплантация может рассматриваться в случае несовместимости по killer-immunoglobulin-like receptor (KIR).
- Режимы кондиционирования сниженной интенсивности могут быть применены у пациентов самой старшей возрастной группы (> 50 лет). Инфекционные осложнения, появившиеся во время проведения терапии индукции должны контролироваться должным образом перед проведением АллоТСК. До сих пор остается не ясной роль высокодозной химиотерапии с реинфузией аутологичных стволовых клеток. Применение метода увеличивает время до прогрессирования и продолжительность ремиссии, однако влияние на показатели общей выживаемости остается неясным.
- Терапия поддержки в настоящее время используется только для ОПЛ в первой ремиссии, при котором полностью оправдано длительное проведение химиотерапии и ATRA.

Режимы терапии МДС и ОМЛ сниженной интенсивности

- Старческий возраст, а также наличие тяжелой сопутствующей патологии, часто характеризующие пациентов с МДС, как правило, не позволяют проводить интенсивное лечение и предметом выбора должно быть адекватное поддерживающее лечение (best supportive care, BSC) или системная паллиативная терапия. При высоком бластозе периферической крови возможно применение химиопрепаратов с целью циторедукции, таких как гидроксимочевина или цитарабин в низких дозах, следует, учитывать, однако, что последний подавляет также и нормальное кроветворение, приводя к снижению показателей эритроцитов, нейтрофилов и тромбоцитов.
- Лечение инфекций, развивающихся на фоне нейтропении и трансфузионная терапия анемии являются основными составляющими BSC при МДС и ОМЛ.
- Эритроидные и миелоидные колониестимулирующие факторы роста часто применяются в составе поддерживающего лечения, однако их истинное влияние на течение лейкозов остается до конца не ясным.
- В случае гипопластических форм МДС иногда применяется, с частичным успехом, иммуномодулирующая терапия (схожая с применяемой при апластической анемии), например, анти тимический иммуноглобулин. Применение леналидомида у пациентов с синдромом 5q позволяет получать цитогенетические ответы в половине случаев, кроме того применение препарата достоверно снижает потребность в переливании эритроцитарной массы. Пациенты с МДС могут также быть лечены препаратами ингибирующими ДНК- метилтрансферазу (5-азацидин или 5-аза-2-диоксицитидин/децитабин). В рандомизированных исследованиях, сравнивающих 5-азацидин против цитарабина в низких дозах и BSC или системной паллиативной терапии, 5-азацидин влиял на улучшение показателей выживаемости, особенно при наличии aberrаций хромосомы 7. Исследования децитабина против BSC, оказались, однако, негативными в этом отношении.

Терапия рефрактерных и рецидивных ОМЛ и МДС

- При отсутствии ответа на 1-2 курса терапии индукции болезнь признается рефрактерной, и такие пациенты имеют очень высокий риск окончатель-

ной неудачи лечения. Тщательно отобранными пациентам, при наличии HLA-совместимых доноров, может быть проведена АллоТСК, однако смертность, ассоциированная с процедурой должна всегда противопоставляться низкому шансу на успех в данной группе.

- Пациентам не подходящим для проведения АллоТСК, могут быть предложены системная паллиативная терапия или BSC, не обладающие, как минимум, выраженной токсичностью. Прогноз в этой группе всегда плохой, вне зависимости от интенсивности проводимой терапии.
- Пациентам в рецидиве после первой ремиссии может быть проведена интенсивная терапия реиндукции, при этом шансы на успех выше у пациентов с более длительной продолжительностью первой ремиссии. Пациентам с рецидивом после второй и последующих ремиссий при наличии HLA- совместимого донора может быть проведена АллоТСК.
- При рецидиве ОПЛ может быть применен триоксид мышьяка, который способен вызывать ремиссии даже в случаях вторичной рефрактерности к ATRA. Требуется уточнения эффективность триоксид мышьяка в качестве терапии первой линии при ОПЛ.

Оценка эффективности лечения и наблюдение

- Эффективность терапии МДС и ОМЛ клинически оценивается при помощи рутинного анализа периферической крови с подсчетом формулы и исследования КМ. Для оценки истинного количества бластных клеток и исключения раннего рецидива КМ должен быть исследован в фазу аплазии во время проведения интенсивной химиотерапии. К общепринятым критериям ответа МДС и ОМЛ на терапию относятся: <5% бластных клеток в пересчете на количество всех мононуклеаров КМ, присутствие морфологически нормального гемопоэза и возвращение к нормальным значениям показателей периферической крови. Кроме того, должна быть подтверждена элиминация инфекционных осложнений, появившихся в период аплазии, связанной с лечением.
- После завершения лечения, пациенты должны проходить регулярное клиническое наблюдение с исследованием системы кроветворения. Исследование КМ у пациентов в ремиссии не имеет большого значения и не рекомендуется к регулярному проведению. Клиническое значение молекулярного мониторинга (PCR) ремиссии у пациентов при наличии хромосомных aberrаций, позволяющего выявлять ранние молекулярные рецидивы и отслеживать динамику минимальной резидуальной болезни (MDR) не представляется существенным при отсутствии морфологических признаков возврата болезни. Особенно важно отсутствие на данный момент доказательств успеха раннего возобновления терапии у пациентов на фоне сохраняющейся гематологической ремиссии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT et al. *Proposals for the classification of the acute leukaemias: French-American-British Cooperative Group. Br J Haematol 1976; 33: 451–458.*
2. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (eds): *World Health Organization (WHO) classification of tumours: pathology and genetics of haematopoietic and lymphatic tissues. 3rd edition. Lyon, France: IARC Press 2001.*
3. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. (eds): *World Health Organization (WHO) classification of tumours: pathology and genetics of haematopoietic and lymphatic tissues. 4th edition. Lyon, France: IARC Press 2008.*
4. Vardiman J, Harris NL, Brunning RD. *The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. Blood 2002; 100: 2292–2302.*
5. Pulsoni A, Iacobelli S, Bernardi S et al. *M4 acute myeloid leukemia: the role of eosinophilia and cytogenetics in treatment response and survival. The GIMEMA experience. Haematologica 2008; 93: 1025–1032.*
6. Thomas X, Suciu S, Rio B et al. *Autologous stem cell transplantation after complete remission and first*

- consolidation in acute myeloid leukemia patients aged 61–70 years: results of the prospective EORTC-GIMEMA AML-13 study. *Haematologica* 2007; 92: 389–396.
7. Kantarjian HM, O'Brien S, Huang X et al. Survival advantage with decitabine versus intensive chemotherapy in patients with higher risk myelodysplastic syndrome: comparison with historical experience. *Cancer* 2007; 109: 1133–1137.
 8. Kantarjian HM, Issa JP, Rosenfeld CS et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study. *Cancer* 2006; 106: 1794–1803.
 9. Amadori S, Suciu S, Jehn U et al. Use of glycosylated recombinant human G-CSF (lenograstim) during and/or after induction chemotherapy in patients 61 years of age and older with acute myeloid leukemia: final results of AML-13, a randomized phase-3 study. *Blood* 2005; 106: 27–34.
 10. Cornelissen JJ, van Putten WL, Verdonck LF et al. Results of a HOVON/SAKK donor versus no donor analysis of myeloablative HLA-identical sibling stem cell transplantation in first remission acute myeloid leukemia in young and middle aged adults: benefits for whom? *Blood* 2007; 109: 3658–3666.
 11. Löwenberg B, van Putten W, Theobald M et al. (Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group, Swiss Group for Clinical Cancer Research). Effect of priming with granulocyte colony-stimulating factor on the outcome of chemotherapy for acute myeloid leukaemia. *N Engl J Med* 2003; 349: 743–752.
 12. Fenaux P, Chastang C, Chevret S et al. for the European APL Group: A randomized comparison of all transretinoic acid (ATRA) followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy, and the role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1999; 94: 1192–1200.
 13. Bradstock KE, Matthews JP, Lowenthal RM et al. A randomized trial of high versus conventional-dose cytarabine in consolidation chemotherapy for adult de novo acute myeloid leukemia in first remission after induction therapy containing high-dose cytarabine. *Blood* 2005; 105: 481–488.
 14. Basara N, Schulze A, Wedding U et al. Early related or unrelated haematopoietic cell transplantation results in higher overall survival and leukaemia-free survival compared with conventional chemotherapy in high-risk acute myeloid leukaemia patients in first complete remission. *Leukemia* 2009; 23: 635–640.
 15. de Witte T, Suciu S, Brand R et al. Autologous stem cell transplantation in myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol* 2007; 44: 274–277.
 16. Breems DA, Löwenberg B. Acute myeloid leukemia and the position of autologous stem cell transplantation. *Semin Hematol* 2007; 44: 259–266.
 17. Mrozek K, Marcucci G, Paschka P et al. Clinical relevance of mutations and gene-expression changes in adult acute myeloid leukemia with normal cytogenetics: are we ready for a prognostically prioritized molecular classification? *Blood* 2007; 109: 431–448.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: август 2002 г.

Обновленная версия: декабрь 2009 г.

Перевод с английского: к.м.н. Е. В. Чигринова

Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при множественной миеломе

J.-L. Harousseau¹ & M. Dreyling²

¹Department of Hematology, University Hospital Hotel-Dieu, Nantes, France;

²Department of Medicine III, University Hospital Grosshadern, Munich, Germany

Заболеваемость

- Заболеваемость множественной миеломой (ММ) в Европе составляет 6 случаев на 100 тыс. чел. в год. Средний возраст больных на момент диагностики колеблется между 63 и 70 годами. Смертность составляет 4,1 на 100 тыс. чел. в год.

Диагноз

Для установления диагноза необходимо проведение следующих исследований:

- Определения моноклонального (М) компонента путем электрофореза белков сыворотки крови и суточной мочи; количественной оценки уровней IgG, IgA и IgM; характеристики тяжелых и легких цепей методом иммунофиксации; определения уровня свободных (несвязанных) легких цепей в для определения и мониторинга несекретирующей ММ.
- Определения степени инфильтрации костного мозга плазматическими клетками. Аспирация и биопсия костного мозга являются стандартными методами определения качественно-количественных изменений плазматических клеток костного мозга.
- Определения наличия литических поражений костей. Рекомендуется выполнение полной рентгенографии костей скелета. Магнитно-резонансная томография (МРТ) обеспечивает более подробное представление о состоянии костей скелета, кроме того проведение исследования рекомендуется при подозрении на компрессию спинного мозга.
- Определения биологических параметров, позволяющих дифференцировать симптомное и бессимптомное течение ММ: уровень гемоглобина (развернутая формула крови), уровень креатинина и кальций сыворотки крови (классификация CRAB).
- Данные тесты позволяют кроме того провести дифференциальную диагностику между симптоматической ММ, тлеющей (индолентной ММ) и моноклональной гаммапатией (MGUS).

Стадирование и факторы риска

- Наиболее широко распространенной системой стадирования является классификация Дюри-Сальмон (таблица №1).
- Многие биологические параметры: b2-микроглобулин, С-реактивный белок, ЛДГ, альбумин сыворотки также имеют прогностическое значение.
- Наиболее широко использующийся показатель уровня b2-микроглобулина, совместно с показателем сывороточного альбумина легли в основу создания Международной Системы Стадирования (ISS), которая представляет наиболее удобную и легко воспроизводимую классификацию ММ (таблица №2).
- Цитогенетический анализ (кариотипирование, FISH) также позволяет получить важную прогностическую информацию. Наиболее значимыми нарушениями, ассоциирующимися с худшим прогнозом, являются — del(13q), t(4;14) и del(17p).

Лечение

Стадия I или асимптоматичная миелома

- Пациентам с вялотекущей (индолентной) ММ немедленное лечение не рекомендуется

Стадия II и III или миелома с симптомами болезни (CRAB)

Пожилые больные:

- До настоящего времени комбинация мелфалана per os (9 мг/м² в течение 4 дней) и преднизолона (30 мг/м² в течение 4 дней) с интервалами в 4-6 недель до достижения стабильного ответа считалась стандартом терапии пациентов при наличии противопоказаний для проведения высокодозной химиотерапии с трансплантацией стволовых клеток [I,A].
- Преимущества поликомпонентной полихимиотерапии для пожилых больных доказано не было [I,A].
- Недавно в двух крупных рандомизированных исследованиях было показано преимущество схемы с включением талидомида (100 мг/ежедневно, талидомид + мелфалан + преднизолон) по сравнению со стандартной комбинацией МР мелфалан + преднизолон [I,A].
- Бортезомиб в комбинации с мелфаланом и преднизолоном также показал улучшение показателей выживаемости [I,A].
- Другой новый препарат леналидомид в настоящее время проходит исследования в комбинации с низкими дозами дексаметазона в группе пациентов старше 65 лет.

Пациенты моложе 65 лет

- Для соматически сохранных пациентов стандартным лечением является высокодозная полихимиотерапия с трансплантацией аутологичных стволовых клеток (АТСК) [II, B].
- В настоящее время проводятся попытки увеличения процента полных ремиссий перед проведением АТСК.
- Для предотвращения повреждающего воздействия алкилирующих препаратов на стволовые клетки, рекомендуется проводить индукционную терапию по схемам на основе дексаметазона. В рандомизированных исследованиях было показано превосходство комбинаций с включением новых препаратов (талидомида или бортезомиба) в сочетании с дексаметазоном над классической схемой VAD (винкристин, адриамицин, высокодозный дексаметазон).
- Мелфалан в дозе 200 мг/м² в/в представляет предпочтительный режим кондиционирования перед проведением АТСК [II, B].
- В качестве источника стволовых клеток рекомендуется использование периферической крови, а не костного мозга [III, B].
- Проведение двухэтапной аутологичной трансплантации СК: в трех рандомизированных исследованиях показано превосходство двухэтапной АТСК над одноэтапной. Французской (IFM 94) и итальянской группами, однако, было показано, что двухэтапная АТСК не приводит к улучшению выживаемости пациентов, у которых достигнута полная ремиссия после одноэтапной АТСК.
- Длительный прием бифосфонатов (пероральных или в/в) снижает риск возникновения костных осложнений и должен применяться у больных с III стадией или при рецидиве заболевания в сочетании со стандартной (в обычных дозах) химиотерапией [I,A].

Консолидация

- В настоящее время нет убедительных данных о целесообразности проведения терапии интерфероном после трансплантации. Однако, как было показано в

трех рандомизированных исследованиях, поддерживающая терапия талидомидом повышает процент полных ремиссий, увеличивает время до прогрессирования и общую выживаемость.

- Хотя недавно были опубликованы действительно обнадеживающие данные по использованию тандемной ауто-и аллотрансплантации, данную стратегию не рекомендуется применять в первой линии в группе пациентов стандартного риска по причине высокой вероятности развития хронической реакции «трансплантат против хозяина» (GVH) и 10-15% смертности, связанной с трансплантацией. Аллогенная трансплантация в группе высокого риска следует выполнять только в рамках клинических исследований.

Лечение рецидивов/рефрактерной формы MM

- Повторное использование исходных режимов при рецидивах позволяет получить ремиссии.
- Схема VAD больше не является стандартом терапии при рецидиве.
- Талидомид чаще всего используется в комбинации с дексаметазоном и/или химиотерапией (начальная доза 100-200 мг/сутки) и увеличивает риск развития тромбоза глубоких вен, поэтому при наличии высокого риска тромботических осложнений (большая распространенность опухоли, тромбоз в анамнезе) должна проводиться сочетанная профилактическая терапия антикоагулянтами.
- Бортезомиб может использоваться как в монорежиме, так и в комбинации с дексаметазоном или химиотерапией. Кроме того, препарат оказался эффективным при наличии неблагоприятной цитогенетики.
- Недавно завершенное рандомизированное исследование показало преимущество комбинации бортезомиба и липосомального доксорубина над бортезомибом в монотерапии.

Показано преимущество леналидомида (в комбинации с дексаметазоном) над монотерапией дексаметазоном. Кроме того, данная комбинация позволяет преодолеть неблагоприятное прогностическое значение цитогенетики.

Оценка эффекта

- Оценка качества ремиссии базируется на данных электрофореза сыворотки крови и мочи. При отсутствии М-компонента в сыворотке и моче полная ремиссия должна быть подтверждена анализом аспирата костного мозга (<5% плазматических клеток) и иммунофиксацией. Определение свободных (несвязанных) легких цепей или их отношения также может быть полезным.
- Очень хорошая частичная ремиссия принимается как относительный ответ и определяется как исчезновение М-компонента (или редукция >90% в сыворотке) при сохранении положительной иммунофиксации.
- Частичной ремиссией считается уменьшение М-компонента не менее чем на 50% в сыворотке крови и более чем на 90% в суточной моче.

Таблица №1. Система стадирования при множественной миеломе.

Параметры	Стадия I	Стадия II	Стадия III
	Все нижеперечисленные критерии	Один или несколько нижеперечисленных критериев	Один или несколько нижеперечисленных критериев
Гемоглобин	>10 г/дл	8.5—10.0 г/дл	<8.5 г/дл
Кальций	<3.0 ммоль/л	<3.0 ммоль/л	>3.0 ммоль/л
М—протеин IgA	<30 г/л	30-50 г/л	>50 г/л
IgG	<50 г/л	50-70 г/л	>70 г/л
Легкие цепи в моче	<4 г/24ч	4-12 г/24ч	>12 г/24ч
Рентгенография костей	Нормальная костная структура	-	3 литических костных очага
Подклассификация	Стадия А Стадия В	Креатинин сыворотки <177мкмоль/л Креатинин сыворотки ≥177мкмоль/л	

Таблица №2. Международная Система Стадирования (ISS).

IP1 группа I	β_2M <3.5 мг/л и сывороточный альбумин >3.5 г/дл
IP1 группа II	β_2M <3.5 мг/л и сывороточный альбумин >3.5 г/дл или β_2M 3.5-5.5 мг/л
IP1 группа III	β_2M >5.5 мг/л

β_2M — β_2 -микроглобулин.

Наблюдение

- Развернутый анализ крови, электрофорез и/или определение свободных цепей в сыворотке крови и моче, определение сывороточных уровней креатинина, кальция и β_2 -микроглобулина должны выполняться каждые 3-6 месяцев.
- При появлении костного болевого синдрома, для исключения новых костных очагов поражения, должны быть выполнены МРТ или рентгенография костей скелета

ЛИТЕРАТУРА

1. The International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders. *Br J Haematol* 2002; 121: 749—757.
2. Attal M, Harousseau JL. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996; 335: 91—97.
3. Attal M, Harousseau JL, Facon T et al. Single versus double autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 349: 2495—2502.
4. Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in multiple myeloma patients. *Blood* 2006; 108: 3289—3294.
5. Barlogie B, Tricot T, Anaissie E et al. Thalidomide and hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2006; 35: 1021—1030.
6. Child JA, Morgan GJ, Davies FE et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 348: 1875—1883.
7. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007; 357: 2123—2132.
8. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia* 2009; 23: 215—224.
9. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS et al. International uniform response criteria for multiple my-

- eloma. *Leukemia* 2006; 20: 1467–1473.
10. Facon T, Mary JY, Hulin C et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone or reduced intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet* 2007; 370: 1209–1218.
 11. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3412–3420.
 12. Harousseau JL, Moreau P. Autologous stem cell transplantation for multiple myeloma *N Engl J Med* 2009; 360: 41–50.
 13. Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H. The role of complete remission in multiple myeloma *Blood* 2009; 114: 3139–3146.
 14. Hulin C, Facon T, Rodon P et al. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 70 years of age: IFM 01/01 trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3664–3670.
 15. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 825–831.
 16. Palumbo A, Facon T, Sonneveld P et al. Thalidomide for multiple myeloma: 10 years later. *Blood* 2008; 112: 3107–3114.
 17. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 29–37.
 18. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW et al. Assessment of proteasome inhibition for extending remissions (APEX) investigators. Bortezomib or high dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005; 352: 2487–2498.
 19. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008; 359: 906–917.
 20. Spencer A, Prince HM, Roberts AW et al. Consolidation therapy with low-dose thalidomide and prednisolone prolongs the survival of multiple myeloma patients undergoing a single autologous stem-cell transplantation procedure. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1788–1793.
 21. Weber DM, Chen C, Nievsky R et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 2007; 357: 2133–2142.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: август 2003 г.

Обновленная версия: январь 2010 г.

Перевод с английского: к.м.н. Е. В. Чигринова

Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при первичных лимфомах кожи

R. Willemze¹ & M. Dreyling²

¹Department of Dermatology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands;

²Department of Medicine III, University Hospital Grosshadern, LMU Munich, Germany

Заболеваемость

- Первичные лимфомы кожи (ПЛК), согласно определению являются неходжкинскими лимфомами не имеющими внекожных проявлений на момент диагноза.
- После гастроинтестинальных, ПЛК являются вторыми по частоте встречаемости среди экстранодальных неходжкинских лимфом с заболеваемостью равной 1/100 тыс. в год. ПЛК должны всегда быть четко отдифференцированы от вторичного поражения кожи при диссеминации лимфом с первичной нодальной или экстранодальной внекожной локализацией, отличающихся клинически, прогностически и требующих иных терапевтических подходов. В последней классификации ПЛК представлены отдельными нозологиями, подразделяющимися на Т- (ТКЛК) и В-клеточные варианты (ВКЛК).
- В Европе ТКЛК составляют 75-80% всех ПЛК; ВКЛК, соответственно, 20- 25%. В других частях земного шара ПЛК представлены в других соотношениях.

Диагноз

- Диагноз ПЛК всегда должен быть основан на совокупности клинических, морфологических и иммуногистохимических данных. Обнаружение клонального Т-клеточного рецептора (TCR) или реаранжировки Ig генов может быть ценным диагностическим дополнением, однако решение о терапевтической тактике может быть принято только на основании клинической картины.
- Основной рабочей классификацией для ПЛК является классификация Всемирной организации здравоохранения и Европейской организации по исследованию и лечению рака (World Health Organization – European Organization for Research and Treatment of Cancer — WHO – EORTC).

Стадирование

- Во всех случаях, за исключением ранних стадий и подвариантов грибовидного микоза (ГМ), а также лимфоматозного папулоза должно быть проведено адекватное стадирование для исключения экстракожных проявлений.
- Стадирование должно включать тщательное физикальное обследование, клинический анализ крови с подсчетом формулы, развернутый биохимический анализ, применение лучевых методов, а также биопсию и пункцию костного мозга при необходимости.

Лечение

- Терапевтическая тактика зависит от типа и стадии ПЛК. По причине гетерогенности и редкости ПЛК крупные контролируемые клинические исследования в настоящее время отсутствуют, исключение составляют ряд текущих исследований новых фармакологических препаратов. Рекомендации, таким образом, основаны на ретроспективном анализе когортных исследований и комментариях экспертов, представленных на рабочем совещании Группы Кожных Лимфом EORTC и Международного сообщества Кожных Лимфом

(EORTC Cutaneous Lymphoma Group and the International Society for Cutaneous Lymphomas, ISCL).

Грибовидный микоз (ГМ) и его подварианты

- Так как раннее применение агрессивной химиотерапевтической тактики связано с существенными побочными эффектами, рекомендован консервативный терапевтический подход с учетом стадии ГМ и его подвариантов.
- Для пациентов с ограниченными пятнами и бляшками может быть рекомендовано местное применение стероидов или наблюдение (wait and watch). Для более распространенного процесса (стадия IB) рекомендуется местное использование стероидов, PUVA-терапии (псорален + фототерапия UVA-спектра), фототерапии узкого спектра, UVB (только для пятен), а также местных цитостатических агентов типа мехлорэтамину или кармустина (BCNU). При наличии единичного или нескольких опухолевых образований (стадия II) возможно также сочетанное применение локальной лучевой терапии. Локальная лучевая терапия может приводить к излечению при локализованном ГМ, а также при педжетоидном ретикулезе.
- В случаях более распространенного бляшечного или опухолевидного процессов, а также случаях резистентности к местной терапии могут быть применены комбинации PUVA-терапии с интерферонами или ретиноидами, включая Бексаротин, а также тотальное облучение кожи электронным пучком.
- При рецидивах альтернативные подходы включают применение Denileukin diftitox, вориноста. Полихимиотерапия рекомендована только при поражении лимфоузлов и висцеральных метастазах (стадия IV), а также у пациентов с распространенной опухолевидной формой, неконтролируемой местной или иммуномодулирующей терапией.

Синдром Сезари (СС)

- Представляя собой системный процесс (лейкоз) по определению, требует системной терапии. Местное лечение типа PUVA или стероидов может быть использовано в качестве адъювантной терапии.
- Терапией выбора при СС и эритродермоидном варианте ГМ может быть экстракорпоральный фотоферез (ЕСР) в монотерапии или в комбинации с другими методами, позволяющий получать ответ в 30-80% и полные ремиссии в 14-25% случаев. Доказательств преимущества ЕСР в сравнении со стандартной химиотерапией в низких дозах в контролируемых рандомизированных исследованиях на настоящий момент пока еще получено не было.
- Длительная терапия хлорамбуцилом в комбинации с преднизолоном эффективно контролирует болезнь, однако получение полного ответа маловероятно. Низкие дозы Метотрексата, Бексаротена, полихимиотерапия (ПХТ) и Алемтузумаб рекомендованы к применению во второй линии при СС. Альтернативные подходы включают вориностат, ингибиторы деацетилазы гистонов (особенно в эритродермических стадиях). Следует подчеркнуть, что сравнение результатов лечения разных исследований практически невозможно из-за разницы диагностических критериев, используемых для СС.

Таблица №1. Классификация WHO-EORTC.

Т-клеточные лимфомы кожи	В-клеточные лимфомы кожи
Грибовидный микоз (ГМ)	Первичная кожная лимфома маргинальной зоны
Варианты ГМ	Первичная кожная фолликулярная лимфома
Фолликулотропный ГМ	Первичная кожная диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, ножной тип
Педжетоидный ретикулез	
Свисающий гранулематоз кожи	
Синдром Сезари	
Первичные кожные CD30+ лимфопролиферативные заболевания	
Первичная кожная крупноклеточная анапластическая лимфома	
Лимфоматоидный папулез	
Т-клеточная лимфома подкожной клетчатки, паникулитоподобная	
Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома , назальный тип	
Первичная Т-клеточная лимфома кожи, неспецифицированная	
Агрессивная эпидермотропная CD8+ ТКЛК*	
Кожная γ/δ Т-клеточная лимфома*	
Первичная кожная CD4+ мелкосреднеклеточная плеоморфная Т-клеточная лимфома*	
*- предварительные нозологии	

Первичные кожные CD30+ лимфопролиферативные заболевания

- Данная группа включает первичную кожную крупноклеточную анапластическую лимфому (К-АКЛ) и лимфоматоидный папулез (ЛП). К-АКЛ обычно манифестирует единичными или локализованными изъязвляющими опухолями или узлами, подлежащими лучевой терапии или хирургическому иссечению. Пациенты с мультифокальными кожными проявлениями, так же как и ЛП могут также быть лечены лучевой терапией (при наличии небольшого количества образований) или Метотрекатом в низких дозах. ПХТ рекомендована только при исходном наличии внекожных очагов или их образовании при диссеминации процесса, а также в редких случаях быстрого кожного прогрессирования болезни.

Т-клеточная панникулитоподобная лимфома подкожной клетчатки (ТПЛК)

- Термин используется в настоящее время для α/β Т-клеточного типа, который обладает прекрасным прогнозом, если не сочетается с гемофагоцитарным синдромом (ГФС), имеющим крайне агрессивное клиническое течение и требующим немедленной терапии. Данные последнего исследования ТПЛК показали

5-ти летнюю выживаемость равную 91% без и 46% при наличии ГФС, соответственно. При ТПЛАК без ГФС рекомендованы системные стероиды или другие виды иммуносупрессивной терапии, в случае единичных кожных проявлений- радиотерапия. Полихимиотерапия (ПХТ) рекомендуется только в случае прогрессии, отсутствии ответа на иммуносупрессивную терапию или при сопутствующем ГФС.

Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома, назальный тип

- Данный вариант практически всегда ассоциирован с вирусом Эпштейн-Барра и характеризуется язвенно-некротическим поражением центральной части лица при отсутствии поражений других участков кожи.
- Лимфома имеет агрессивное клиническое течение и подлежит лечению системной полихимиотерапией. При наличии единичных кожных проявлений или противопоказаний для применения ПХТ показана радиотерапия.

Первичная Т-клеточная лимфома кожи, неспецифицированная

- В группе первичных неспецифицированных лимфом кожи вошли три предварительных типа (таблица №1). Все случаи болезни имеют схожее агрессивное клиническое течение, низкую выживаемость и, таким образом, подлежат лечению системной ПХТ. Так как результаты лечения как правило оказываются неудовлетворительными, показано проведение аллогенной трансплантации на ранних сроках болезни. Единственным исключением является первичная кожная CD4+ мелкосреднеклеточная плеоморфная Т-клеточная лимфома. Болезнь, как правило, проявляется единичным опухолевым узлом в области головы, подлежащим локальной радиотерапии или иссечению и имеет превосходный прогноз.

Кожные В-клеточные лимфомы

- В классификации WHO-EORTC различаются три основных варианта первичная кожная лимфома маргинальной зоны (ПЛМЗ), первичная кожная фолликулярная лимфома (ПКФЛ), первичная кожная диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, ножной тип (ПК-ДВКЛ-НТ). ПЛМЗ и ПКФЛ являются индолентными лимфомами с 10-ти летней выживаемостью более 90%, в то время как ПК-ДВКЛ-НТ имеет худший прогноз и 5-ти летнюю выживаемость около 50%.
- На недавнем рабочем совещании EORTC Cutaneous Lymphoma Group и International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) были пересмотрены и утверждены терапевтические подходы, суммированные в Таблице №2. Интенсивность терапии существенно варьирует и лечение должно назначаться с учетом ECOG статуса пациента и наличия сочетанной патологии.

Таблица №2. Рекомендации начальной терапии кожных В-клеточных лимфом.

	Распространенность процесса	Терапия первой линии	Альтернативная терапия
ПЛМЗ	Единичные или ограниченные очаги	Локальная ЛТ Иссечение	IFN α в/о Ритуксимаб в/о (Антибиотики) ^а Внутриопухолевое введение стероидов
	Мультифокальное поражение	Wait-and-see Локальная ЛТ Хлорамбуцил Ритуксимаб ^б в/в	IFN α в/о Ритуксимаб в/о Местное или в/о применение стероидов
ПКФЛ	Единичные или ограниченные очаги	Локальная ЛТ Иссечение	(Антибиотики) ^а IFN α в/о Ритуксимаб в/о
	Мультифокальное поражение	Wait-and-see Локальная ЛТ Ритуксимаб в/в	R-CVP/CHOP ^с
ПК-ДВКЛ-НТ	Единичные или ограниченные очаги	R-CHOP+/-IFN α	Локальная ЛТ Ритуксимаб в/в
	Мультифокальное поражение	R-CHOP	Ритуксимаб в/в

^а В случае подтверждения наличия *B. Burgdorferi*; ^б Или другие препараты в монорежиме в течении ограниченного количества времени; ^с Исключительно в случаях распространенного процесса; в/в — внутривенное (системное) введение; в/о- внутриопухолевое введение

ЛИТЕРАТУРА

1. Willemze R, Jaffe ES, Burg G et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005; 105: 3768—3785.
2. Olsen EA, Vonderheid E, Pimpinelli N et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007; 110: 1713—1722.
3. Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N et al. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sézary syndrome. A proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007; 110: 479—484.
4. Kaye FJ, Bunn PA, Steinberg SM et al. A randomized trial comparing combination electron beam radiation and chemotherapy with topical therapy in the initial treatment of mycosis fungoides. *N Engl J Med* 1989; 321: 784—790.
5. Whittaker SJ, Marsden JR, Spittle M, Russell Jones R. Joint British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous T-cell lymphomas. *Br J Dermatol* 2003; 149: 1095—1107.
6. Trautinger F, Knobler R, Willemze R et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Eur J Cancer* 2006; 42: 1014—1030.
7. Russell-Jones R. Extracorporeal photopheresis in cutaneous T-cell lymphoma. Inconsistent data underline the need for randomized studies. *Br J Dermatol* 2000; 142: 16—21.
8. Bekkenk M, Geelen FAMJ, van Voorst Vader PC et al. Primary and secondary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: long term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. A report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group. *Blood* 2000; 95: 3653—3661.
9. Willemze R, Jansen PM, Cerroni L et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: definition, classification and prognostic factors. An EORTC Cutaneous Lymphoma Group study of 83 cases. *Blood* 2008; 111: 838—845.
10. Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH et al. EORTC/ISCL consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood* 2008; 112: 1600—1609.

11. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007; 110: 1713–1722.
12. Russell-Jones R. Extracorporeal photopheresis in cutaneous T-cell lymphoma. Inconsistent data underline the need for randomized studies. *Br J Dermatol* 2000; 142: 16–21.
13. Bernengo MG, Quaglino P, Comessatti A et al. Low-dose intermittent alemtuzumab in the treatment of Sézary syndrome: clinical and immunologic findings in 14 patients. *Haematologica* 2007; 92: 784–794.
14. Bekkenk M, Geelen FAMJ, van Voorst Vader PC et al. Primary and secondary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: long term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. A report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group. *Blood* 2000; 95: 3653–3661.
15. Willemze R, Jansen PM, Cerroni L et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: definition, classification and prognostic factors. An EORTC Cutaneous Lymphoma Group study of 83 cases. *Blood* 2008; 111: 838–845.
16. Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH et al. EORTC/ISCL consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood* 2008; 112: 1600–1609.
17. Grange F, Maubec E, Bagot M et al. Treatment of cutaneous B-cell lymphoma, leg type, with age-adapted combinations of chemotherapies and rituximab. *Arch Dermatol* 2009; 145: 329–330.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: декабрь 2006 г.

Обновленная версия: декабрь 2009 г.

Перевод с английского: к.м.н. Е. В. Чигринова

Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при MALT- лимфоме желудка

E. Zucca¹ & Dreyling²

¹Department of Medical Oncology, Oncology Institute of Southern Switzerland, Bellinzona, Switzerland, ²Department of Medicine III, University Hospital Grosshadern, Munich, Germany

Заболеваемость

- Лимфома маргинальной зоны, ассоциированная со слизистыми (MALT) составляет ~ 7 % всех неходжкинских лимфом. Процесс может возникать в любых экстранодальных зонах, но большую часть (треть всех случаев) составляют лимфомы желудка. Точная заболеваемость для Европы точно не известна по причине различия классификационных систем, используемых в разных странах.

Диагноз

- Клинически MALT- лимфома желудка проявляется неспецифическими симптомами, приводящими пациента на эндоскопическое исследование. При ЭГДС как правило определяется неспецифический гастрит или язвенный дефект слизистой с нетипичными для простой пептической язвы солидными структурами.
- Диагноз устанавливается на основании иммуноморфологического исследования материала гастробиопта [III, A]. Наличие активной *Helicobacter pylori* инфекции должно быть подтверждено иммуногистохимически или с помощью уреазного дыхательного теста.
- Для выявления пациентов с маловероятным ответом на антибактериальную терапию в дополнение к стандартному иммуноморфологическому исследованию желательна дополнительное определение t(11;18) методом FISH [III, B].

Стадирование и факторы риска

- Первичная диагностика должна включать ЭГДС с множественными биопсиями слизистой желудка, двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагиального перехода и любых подозрительных участков.
- Ультразвуковое исследование показано для исключения поражения региональных лимфоузлов и инфильтрации стенки желудка [III,A].
- Комплексное обследование должно включать общий анализ крови с подсчетом формулы, биохимический анализ крови с определением уровня ЛДГ и $\beta 2$ - микроглобулина, компьютерную томографию грудной клетки, брюшной полости и таза, а также исследование аспирата и трепанобиоптата костного мозга [IV,C].
- Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) имеет небольшую диагностическую ценность и необходимость применения метода сомнительна (IV,D).

Лечение

- Эрадикационная антихеликобактерная антибиотикотерапия считается стандартом первой линии терапии локальных (ограниченных желудком) *H. Pylori*-позитивных MALT- лимфом [II, A]. Возможно применение любых эрадикационных режимов с доказанной эффективностью. При неудаче первичной эрадикационной антихеликобактерной терапии возможно использование усложненных трех- и четырехкомпонентных схем, включающих антибиотики и ингибиторы протонной помпы.

- Эрадикация *H. Pylori* может способствовать регрессии лимфомы и длительному контролю болезни у большинства пациентов. Время до наступления ремиссии может колебаться от нескольких до 12 месяцев. Таким образом, у пациентов, достигших клинической и эндоскопической ремиссии, вместе с эрадикацией *H. Pylori*, но имеющих резидуальные гистологические признаки лимфомы имеет смысл выдержать интервал как минимум 12 месяцев перед переходом на другую терапию [III, B]. Персистенция моноклональных В-лимфоцитов после полной гистологической регрессии лимфомы была показана во многих исследованиях, посвященных мониторингу пациентов после антибактериальной терапии. В подобных случаях рекомендуется тактика выжидательного наблюдения («watchful waiting»), а активная противоопухолевая терапия (см. ниже) должна быть оставлена для симптоматических или прогрессивных форм болезни.
- В *H. Pylori* негативных случаях, в также при отсутствии эффекта от первичной антибактериальной терапии, в зависимости от стадии заболевания, показано применение лучевой или системной химиотерапии. Хирургический метод не показал преимуществ в сравнении с более консервативными методами в нескольких исследованиях. При I-II стадиях в *H. Pylori*- негативных ситуациях и при персистировании лимфомного клона после эррадикационной антибиотикотерапии высокоэффективна лучевая монотерапия (СОД 30-40 Гр, 4 недели) на область желудка и перигастрия [III, B].
- Для пациентов с распространенным процессом показана системная химио- и/или иммунотерапия (с применением терапевтических анти-CD20- моноклональных антител) [III]. Только некоторые отдельные препараты и режимы были протестированы специально для MALT-лимфомы.
- Оральные алкилирующие агенты (циклофосфан и хлорамбуцил), а также аналоги нуклеотидов (флударабин и кладрибин) показали высокую эффективность в контроле болезни. Противоопухолевая активность ритуксимаба была доказана в исследованиях II фазы и эффективность препарата в комбинации с хлорамбуцилом исследуется, а настоящее время в рандомизированных исследованиях. На данный момент в литературе отсутствуют достаточно доказательств преимуществ того или иного препарата или режима, однако следует учитывать, что терапия пуриновыми аналогами ассоциирована с повышенным риском развития вторичных миелодисплазий. Агрессивные антрациклин- содержащие режимы рекомендуются к применению только в случаях болезни с агрессивным течением и большой опухолевой массой.
- Диффузная В-клеточная лимфома желудка должна быть лечена в соответствии с рекомендациями, разработанными для первичных диффузных В-клеточных лимфом других локализаций.

Оценка эффективности лечения и наблюдение

- В основе наблюдения лежит строгое регулярное эндоскопическое исследование желудка с многократными биопсиями. К сожалению, интерпретация качества резидуальных лимфоидных инфильтратов очень сложна, поскольку четкие гистологические критерии морфологической ремиссии на настоящий момент отсутствуют. Первая ЭГДС должна быть проведена через 2-3 месяца после окончания терапии для подтверждения эррадикации *H. Pylori*; далее для мониторинга гистологической регрессии лимфомы исследование должно повторяться как минимум дважды в год на протяжении первых 2-х лет.
- MALT-лимфома желудка отличается лимитированной способностью к дистанционному метастазированию и гистологической трансформации. Возможны транзиторные локальные рецидивы, имеющие тенденцию к самоограничению (самокупированию), особенно при отсутствии реинфицирования *H. Pylori*.

- В случаях персистирующей, но стабильной резидуальной болезни или гистологических рецидивах (без наличия отдаленных метастазов и/или эндоскопические отчетливой опухоли) может быть применена тактика «наблюдай и жди» [IV,C]. Пациенты, однако, должны находиться под строгим контролем и регулярно проходить эндоскопическое и общее клиническое (УЗИ, рентген, исследование крови) как минимум 1 раз в год.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ferrucci PF, Zucca E. Primary gastric lymphoma pathogenesis and treatment: what has changed over the past 10 years? *Br J Haematol* 2007; 136: 521–538.
2. Ferreri AJ, Zucca E. Marginal-zone lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; 63: 245–256.
3. Bertoni F, Zucca E. State-of-the-art therapeutics: marginal-zone lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6415–6420.
4. Copie-Bergman C, Wotherspoon A. MALT lymphoma pathology, initial diagnosis, and posttreatment evaluation. In Cavalli F, Stein H, Zucca E (eds): *Extranodal Lymphomas Pathology and Management*. London: Informa Health Care 2008; 114–123.
5. Levy M, Copie-Bergman C, Traulle C et al. Conservative treatment of primary gastric low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: predictive factors of response and outcome. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 292–297.
6. Fuccio L, Laterza L, Zagari RM et al. Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *BMJ* 2008; 337: a1454.
7. Koch P, Probst A, Berdel WE et al. Treatment results in localized primary gastric lymphoma: data of patients registered within the German multicenter study (GIT NHL 02/96). *J Clin Oncol* 2005; 23: 7050–7059.
8. Tsang RW, Gospodarowicz MK. Radiation therapy for localized low-grade non-Hodgkins lymphomas. *Hematol Oncol* 2005; 23: 10–17.
9. Martinelli G, Laszlo D, Ferreri AJ et al. Clinical activity of rituximab in gastric marginal zone non-Hodgkins lymphoma resistant to or not eligible for anti-*Helicobacter pylori* therapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1979–1983.
10. Fischbach W, Goebeler ME, Ruskone-Fourmestreaux A et al. Most patients with minimal histological residuals of gastric MALT lymphoma after successful eradication of *Helicobacter pylori* can be managed safely by a watch and wait strategy: experience from a large international series. *Gut* 2007; 56: 1685–1687.
11. Stathis A, Chini C, Bertoni F et al. Long-term outcome following *Helicobacter pylori* eradication in a retrospective study of 105 patients with localized gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Ann Oncol* 2009; 20: 1086–1093.
12. Capelle LG, de Vries AC, Looman CW et al. Gastric MALT lymphoma: epidemiology and high adenocarcinoma risk in a nation-wide study. *Eur J Cancer* 2008; 44: 2470–2476.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: декабрь 2006 г.

Обновленная версия: январь 2010 г.

Перевод с английского: к.м.н. Е. В. Чигринова

Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при плоскоклеточном раке головы и шеи

V. Grégoire¹, J.-L. Lefebvre², L. Licitra³ & E. Felip⁴

¹Department of Radiation Oncology, St-Luc University Hospital, Brussels, Belgium;

²Department of Head and Neck Surgery, Centre Oscar Lambret, Lille, France;

³Medical Oncology Head and Neck Unit, Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, Italy;

⁴Medical Oncology Service, Vall dHebron University Hospital, Barcelona, Spain

Заболеваемость

- В 2002 году заболеваемость плоскоклеточным раком головы и шеи (МКБ-10 C00 – C10, C12 – C14, C32) в странах Европы составила 36 случаев на 100 тыс. чел. в год среди мужчин и 7 случаев на 100 тыс. чел. в год среди женщин, а смертность 18 и 3 на 100 тыс. чел. в год, соответственно. По Европейским данным ежегодно регистрируется 139000 новых случаев плоскоклеточного рака головы и шеи. Более 90% всех злокачественных новообразований головы и шеи относятся к плоскоклеточному раку.
- В Европе относительная выживаемость для плоскоклеточного рака головы и шеи составила 72% (1-летняя) и 42% (5-летняя выживаемость) у взрослых. 5-летняя выживаемость у женщин выше (51%), чем у мужчин (39%). На выживаемость значительное влияние оказывает возраст. Для более молодой возрастной группы (15-45 лет) 5-летняя выживаемость составила 54%, тогда как в группе пожилого возраста (≥75 лет) 35%.

Диагноз

- Гистологический диагноз должен быть установлен на основе биопсийного материала в соответствии с классификацией ВОЗ.
- Стадирование должно быть основано на физикальном осмотре, РГ ОГК, эндоскопическом исследовании органов головы и шеи, компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) головы и шеи. МРТ более предпочтительна для любой локализации опухоли, кроме гортани и гортаноглотки. КТ ОГК может быть выполнена для выявления метастатического поражения легких или второй опухоли. Применение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с использованием 2-^[18F]фтор-2-дезоксид-Д-глюкозы или ПЭТ-КТ в целях стадирования изучается. В целом специфичность ПЭТ ниже, чем чувствительность, поэтому этот метод может быть более информативен для выявления метастазов или синхронных опухолей, чем для выявления пораженных лимфоузлов на шее. Стадирование плоскоклеточного рака головы и шеи должно производиться согласно TNM классификации, а группировка по стадиям в соответствии с таблицей №1. По данным 7-го издания классификации AJCC, опухоли T4 стадии делятся на T4a (операбельные) и T4b (неоперабельные). IV стадия подразделяется соответственно на IVa и IVb, а также IVc (при наличии отдаленных метастазов).
- Современная оценка факторов риска должна быть основана на тех же принципах, что и для рака ротоглотки (связь заболевания с вирусом папилломы человека (HPV), курением).

Таблица №1. Классификация TNM для плоскоклеточного рака головы и шеи (TNM, седьмое издание 2009).

Стадия I	T1N0M0
Стадия II	T2N0M0
Стадия III	T3N0M0 T1-3N1M0
Стадия IVA	T1-3N2M0 T4aN0-2M0
Стадия IVB	T4bНлюбаяM0 ТлюбаяN3M0
Стадия IVC	ТлюбаяНлюбая M1

Лечение

- Во всех случаях должен быть использован мультидисциплинарный лечебный подход. Диета пациента должна быть должным образом скорректирована и соблюдена. Перед проведением лучевой терапии пациенты должны быть осмотрены стоматологом и при необходимости получить соответствующее лечение.
- Лечение зависит от локализации первичной опухоли и ее распространенности. Плоскоклеточный рак придаточных пазух носа и носоглотки встречается редко, поэтому пациентов с такими локализациями обычно не включают в клинические исследования, по результатам которых разрабатываются рекомендации, основанные на принципах доказательной медицины. Таким образом, эти локализации не включены в данные клинические рекомендации. При ранних стадиях заболевания (I-II стадии) хирургическое лечение и дистанционная лучевая терапия (или брахитерапия) одинаково эффективны с точки зрения локорегионарного контроля заболевания. Однако данный вывод основывается только на результатах ретроспективных клинических исследований, поскольку рандомизированных исследований, посвященных этому вопросу, не проводилось. Современная лучевая терапия должна проводиться в трехмерном конформном режиме или с модулируемой интенсивностью.
- Стандартным подходом лечения местнораспространенных операбельных опухолей (III и IV стадии) является хирургическое лечение с реконструкцией и последующей лучевой (ЛТ) или химиолучевой терапией (ХЛТ) с включением производных платины в монорежиме (для пациентов из группы высокого риска: прорастание капсулы лимфоузла или наличие опухолевых клеток по краю резекции) [I,A]. Однако для операбельных пациентов, хирургическое лечение которых, может привести к значительному ухудшению качества жизни и/или при неблагоприятном прогнозе, калечащие операции не оправданы, таким пациентам рекомендовано проведение одновременной ХЛТ.
- Одновременная ХЛТ является стандартом лечения пациентов с неоперабельными опухолями [I,A]. Лучевая терапия, проводимая одновременно с цетуксимабом, продемонстрировала более высокую частоту ответа, безрецидивную и общую выживаемость по сравнению с лучевой терапией [II, B]. Прямое сравнения эффективности комбинации ЛТ с цисплатином или цетуксимабом не проводилось, что осложняет принятие решения в пользу того или иного подхода. С другой стороны следует помнить о том, что результаты одновременной ХЛТ основаны на большом числе пролеченных пациентов (тысячи), это лечение токсично и его эффективность у пожилых пациентов сомнительна. С другой стороны эффективность комбинации ЛТ с цетуксимабом была оценена на небольшом числе пациентов (двести), эффективность была похожей или бо-

лее высокой, чем для одновременной ХЛТ. Комбинация с цетуксимабом была менее токсичной, однако, ее эффективность у пожилых пациентов также под вопросом.

- Роль индукционной терапии была пересмотрена, поскольку комбинация на основе таксанов и производных платины (TRP) продемонстрировала более высокую эффективность в лечении местно-распространенного рака по сравнению с комбинацией платины и фторурацила (PF) [I, A]. Однако, в настоящее время, индукционная химиотерапия не считается стандартным подходом в лечении местно-распространенного рака. Индукционная химиотерапия с последующей ХЛТ (так называемая последовательная ХЛТ) все еще изучается. Токсичность данного метода может быть значительной, что негативно отражается на результатах лечения.
- Индукционная химиотерапия по схеме TRP с последующей лучевой терапией может быть вариантом органосохранного лечения местнораспространенного рака гортани или гортаноглотки у пациентов, ответивших на лечение, в противном случае выполняется ларингэктомия [II, A]. Другой вариант лечения — это ХЛТ. По данным одного рандомизированного исследования одновременная ХЛТ позволяет добиться более высокой частоты сохранения гортани в течение первых двух лет после окончания лечения, не влияя при этом на выживаемость, по сравнению с индукционной ХТ + ЛТ (у пациентов, ответивших на лечение) или только ЛТ [II A].
- Выбор органосохранного лечения, на основе индукционной ХТ или одновременной ХЛТ зависит от различных факторов (анатомическая локализация, предполагаемая комплаентность пациента/переносимость лечения, соматический статус и др.). Кроме того, не каждому пациенту может быть проведено органосохранное лечение. Пациентам с массивной опухолью, распространяющейся на хрящи гортани, такое лечение не показано. Оба варианта лечения (на основе индукционной ХТ или одновременной ХЛТ) не оказывают негативного влияния на безрецидивную и общую выживаемость, поскольку в случае неэффективности возможно проведение хирургического вмешательства по жизненным показаниям [II, A]. Не смотря на это, у пациентов подвергнутых комбинированным методам лечения, отмечено снижение частоты отдаленного метастазирования.

Локо-региональный рецидив и отдаленные метастазы

- В отдельных случаях при локализованных рецидивах могут быть рассмотрены хирургический подход (при операбельной опухоли) или повторная лучевая терапия. Для большинства больных стандартным методом является паллиативная химиотерапия. Пациентам с хорошим соматическим статусом в качестве первой линии терапии может быть рекомендована комбинация цетуксимаба с цисплатином или карбоплатином + 5-ФУ, которая продемонстрировала увеличение продолжительности жизни, по сравнению с PF [II, A]. Пациентам, которые не смогут перенести полихимиотерапию, может быть проведена монохимиотерапия.
- Стандартным может считаться еженедельное введение метотрексата [I, A]. Поскольку не было проведено прямого сравнения эффективности метотрексата и таксанов в монотерапии, сложно утверждать о целесообразности применения последнего в монорежиме. Цетуксимаб менее токсичен, а его активность сравнима с метотрексатом.

Наблюдение

- Ответ на лечение должен оцениваться путем клинического обследования и применением КТ или МРТ области головы и шеи в зависимости от метода, который применялся до лечения.
- Оценка ответа на ЛТ или одновременную ХЛТ может быть выполнена при помощи ФДГ-ПЭТ (или ПЭТ-КТ), на основании которых можно решить вопрос о целесообразности шейной лимфодиссекции.
- Цель наблюдения — раннее выявление потенциально курабельных локорегиональных рецидивов и вторых опухолей. Физикальное обследование с радиологическими методами визуализации должны быть выполнены при подозрении на рецидив. При неоднозначных результатах обследования особенно после ХЛТ может быть применен ФДГ-ПЭТ. В таких ситуациях прогностическая ценность отрицательного результата более значима, чем положительного.
- В то же время особое внимание должно быть уделено побочным эффектам от лечения, среди которых нарушение глотания и дыхания. Ежегодно должно проводиться рентгеновское исследование органов грудной клетки. Через 1, 2 и 5 лет после облучения шеи рекомендуется оценивать функцию щитовидной железы (уровень сывороточного ТТГ).

ЛИТЕРАТУРА

1. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours*. Lyon: IARC Press 2005.
2. Bernier J, Dornge C, O'Sullivan M et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1945–1952.
3. Bonner JA, Harari PM, Giralt J et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced squamous cell head and neck cancer: 5-year survival data from a phase III randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010; 11: 21–28.
4. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004; 350: 1937–1944.
5. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. *GLOBOCAN 2002 Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide IARC CancerBase No. 5, version 2.0*. Lyon: IARC Press 2004.
6. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 2091–2098.
7. Forastiere AA, Metch B, Schuller DE et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1245–1251.
8. Hitt R, Lopez-Pousa A, Martinez-Trufero J et al. Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8636–8645.
9. Pignon Auré lie le Maitre JP, Maillard E et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009; 92: 4–14.
10. Posner MR, Herschock DM, Blajman CR et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 1705–1715.
11. Sant M, Allemani C, Santaquilani M et al. Survival of cancer patients diagnosed in 1995–1999. Results and commentary. *Eur J Cancer* 2009; 45: 931–991.
12. Vermorken JB, Remer E, van Herpen C et al. Cisplatin, fluorouracil and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 1695–1704.
13. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 1116–1127.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: июнь 2002 г.

Обновленная версия: февраль 2010 г.

Перевод с английского: Н. Н. Петенко

Клинические рекомендации EHNS– ESMO–ESTRO по диагностике, лечению и наблюдению при раке носоглотки

A. T. C. Chan¹, V. Grégoire², J.-L. Lefebvre³, L. Licitra⁴ & E. Felip⁵

¹Department of Clinical Oncology, Prince of Wales Hospital, Chinese University, Hong Kong;

²Department of Radiation Oncology, St-Luc University Hospital, Brussels, Belgium;

³Department of Head and Neck Surgery, Centre Oscar Lambret, Lille, France;

⁴Medical Oncology Head and Neck Unit, Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, Italy;

⁵Medical Oncology Service, Vall dHebron University Hospital, Barcelona, Spain

Заболеваемость

- Заболеваемость раком носоглотки в странах Европы составляет 1,1 случай на 100 тыс. чел. в год. По Европейским данным ежегодно регистрируется 4760 новых случаев. Заболеваемость выше среди мужчин. В Европе относительная выживаемость для рака носоглотки составляет 76% (1-летняя) и 50% (5-летняя выживаемость) у взрослых. Выживаемость не зависит от пола, тогда как влияние возраста значительно. 5-летняя выживаемость составила 72% для более молодой возрастной группы (15-45 лет) и 36% в группе пожилого возраста (65-74 года).

Диагностика

- Заключительный диагноз должен быть установлен на основании эндоскопической биопсии первичной опухоли носоглотки. Гистологический тип опухоли должен быть классифицирован в соответствии с классификацией ВОЗ.
- Поскольку часто первыми клиническими проявлениями болезни являются появившиеся узлы на шее, пациентам нередко на первом этапе выполняют биопсию л/у или шейную лимфаденэктомию. Эта процедура не рекомендована, поскольку может снизить вероятность излечения и повлиять на поздние осложнения лечения.

Стадирование и оценка риска

- Клиническое стадирование рака носоглотки должно быть проведено в соответствии с классификацией UICC и AJCC (таблица №1).
- Стадирование включает в себя данные анамнеза заболевания, физикальное обследование, включая исследование черепных нервов, расширенное исследование общего анализа крови, биохимический анализ крови (включая показатели печеночных проб), рентгенография органов грудной клетки, назофарингоскопия, компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ) носоглотки, основания черепа и шеи. Выполнение МРТ более предпочтительно (если доступно) [III, B].
- С целью выявления отдаленных метастазов и адекватного стадирования (в случае «позитивных» лимфоузлов, особенно N3 стадия) должно быть выполнено радиоизотопное сканирование костей скелета и КТ органов грудной клетки и верхних отделов брюшной полости, особенно у пациентов с клиническими симптомами или отклонениями биохимических показателей [III, B].
- Использование позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) может заметить обычное обследование по выявлению отдаленных метастазов, поскольку метод продемонстрировал высокую чувствительность, специфичность и точность при диагностике.

- Прогностически значимым является определение концентрации ДНК вируса Эпштейн-Барра в плазме крови больных раком носоглотки до начала лечения и после его окончания [III, В].

Лечение

- Лучевая терапия (ЛТ) является основным методом лечения больных раком носоглотки и неотъемлемым компонентом лечения недиссеминированных форм заболевания с возможностью полного излечения. При стадии I показана лучевая терапия в монорежиме, тогда как при стадии заболевания III и IVA/V оптимальной является комбинация лучевой и химиотерапии [I, А]. Комбинированная химиолучевая терапия может быть методом выбора при II стадии заболевания [III, В]. По возможности пациентам необходимо проводить лучевую терапию с модулируемой интенсивностью [II, А].
- Лучевая терапия нацелена на облучение первичной опухоли и прилегающих к ней областей, куда опухоль могла распространиться микроскопически, а также на л/у шеи с двух сторон (уровни Ib-V и ретрофарингеальные л/у). Пациентам с узлами в нижней половине шеи в зону облучения должна быть включена надключичная ямка. Избирательное облучение лимфатических узлов рекомендовано при N0 стадии заболевания.
- Для облучения большой опухоли суммарная доза облучения (СОД) должна составлять 70 Гр. Для селективной профилактической лучевой терапии на области возможного метастазирования СОД может составлять 50-60 Гр или 46-60 Гр.
- Для минимизации риска отсроченной токсичности (в частности, на прилежащие неврологические структуры), разовая ежедневная доза облучения не должна превышать 2 Гр, также следует избегать эскалации дозы посредством многократного фракционирования — более 1,9 Гр [III, А]. Лучевая терапия с модулируемой интенсивностью способствует улучшению локального контроля над опухолью на ранних стадиях заболевания [III, В] и снижает степень постлучевой ксеростомии (сухость во рту) [II, В]. Стандартным химиопрепаратом, применяемым для одномоментной химиолучевой терапии, является цисплатин [I, А]. Такой подход обеспечивает улучшение выживаемости, локо-регионального и отдаленного контроля над заболеванием. Хотя применение адъювантной химиотерапии не показало улучшения общей выживаемости, назначение адъювантной химиотерапии цисплатином и 5-ФУ с последующим проведением химиолучевой терапии (с обязательным включением цисплатина) может оказаться более оптимальным. Индукционная химиотерапия показала улучшение безрецидивной выживаемости и может быть рассмотрена в качестве лечебной тактики при местно распространенных формах заболевания, хотя она не считается стандартом лечения [II, В]. Индукционная химиотерапия ни при каких обстоятельствах не должна помешать проведению одномоментного химиолучевого лечения.

Таблица №1. Система стадирования рака носоглотки UICC/AJCC, 7 издание (2009).

Первичная опухоль (Т)			
T1	Опухоль ограничена носоглоткой, с распространением или без на ротоглотку, полость носа, но без распространения в парафарингеальную клетчатку		
T2	Опухоль распространяется парафарингеально		
T2a	Опухоль распространяется на ротоглотку и/или полость носа, без распространения в парафарингеальную клетчатку		
T2b	Опухоль с распространением на парафарингеальную клетчатку		
T3	Опухоль поражает костные структуры черепа и/или околоносовые пазухи		
T4	Опухоль распространяется на внутричерепные структуры и/или поражает черепные нервы, подвисочную ямку, гортаноглотку, орбиту или жевательное пространство		
Региональные лимфатические узлы (N)			
N1	Метастазы в л/у шеи с одной стороны, размерами 6 см и менее в наибольшем измерении, выше надключичной ямки		
N2	Метастазы в л/у шеи с двух сторон узлов, менее 6 см в наибольшем измерении, выше надключичной ямки		
N3	Метастазы в лимфатических узлах, >6 см в наибольшем измерении (N3a) или расположенные в надключичной ямке (N3b)		
Отдаленные метастазы (M)			
M0	Нет отдаленных метастазов		
M1	Отдаленные метастазы		
Группировка по стадиям			
Стадия 0	T in situ	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T1	N1	M0
	T2	N0-1	M0
Стадия III	T1-2	N2	M0
	T3	N0-2	M0
Стадия IVA	T4	N0-2	M0
Стадия IVB	любая Т	N3	M0
Стадия IVC	любая Т	любая N	M1
UICC, International Union Against Cancer; AJCC, American Joint Committee on Cancer			

Лечение рецидива и метастатической болезни

- Локализованные рецидивы малых размеров считаются потенциально курable, главной проблемой является выбор наиболее подходящего метода лечения, среди которых: назофарингэктомия, брахитерапия, радиохирургия, стереотаксическая лучевая терапия, лучевая терапия с модулируемой интенсивностью или комбинация операции и лучевой терапии ± химиотерапия (одновременно с ЛТ). Выбор метода лечения зависит от отдельно взятого клинического случая и должен быть основан на объеме рецидива или метастати-

ческой опухоли, ее локализации и распространения на прилежащие органы и ткани [III, В].

- При резектабельном региональном рецидиве показано выполнение радикальной шейной лимфодиссекции [III, В].
- Пациентам с отдаленными метастазами рака носоглотки и удовлетворительным соматическим статусом должна быть назначена паллиативная химиотерапия. Проводится комбинированная химиотерапия на основе препаратов платины, поскольку цисплатин является в данной ситуации самым эффективным препаратом. Другие активные препараты включают: паклитаксел, доцетаксел, гемцитабин, капецитабин, иринотекан, винорельбин, ифосфамид, доксорубин и оксалиплатин, которые могут применяться как в комбинациях, так и в монотерапии [III, С]. Полихимиотерапия более эффективна, чем монотерапия. В случае необходимости при выборе варианта лечения необходимо отталкиваться от предшествующей схемы лечения и ожидаемой токсичности.

Наблюдение

- Для оценки ответа на ЛТ необходимо использовать МРТ. Наблюдение пациентов включает периодический осмотр носоглотки и шеи, проверка черепно-мозговых нервов, выявление симптомов отдаленных метастазов.
- Пациентам с опухолями Т3 и Т4 стадий МРТ необходимо делать каждые 6-12 мес. для оценки состояния носоглотки и основания черепа на протяжении по крайней мере нескольких лет после лечения.
- После облучения шеи рекомендовано проверять функцию щитовидной железы через 1, 2 и 5 лет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours*. Lyon: IARC Press 2005.
2. Bourhis J, Le Maitre A, Baujat B et al. Individual patients data meta-analyses in head and neck cancer. *Curr Opin Oncol* 2007; 17: 188–194.
3. Chan AT, Leung SF, Ngan RK et al. Overall survival after concurrent cisplatinradiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 536–539.
4. Chan AT, Lo YM, Zee B et al. Plasma Epstein–Barr virus DNA and residual disease after radiotherapy for undifferentiated nasopharyngeal carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1614–1619.
5. Chua DT, Ji M, Zong Y et al. Screening of nasopharyngeal carcinoma by serology and nasopharyngoscopy and treatment outcome in endemic region. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15s.
6. Chua DT, Ma J, Sham JS et al. Long-term survival after cisplatin-based induction chemotherapy and radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a pooled data analysis of two phase III trials. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1118–1124.
7. Chua ML, Ong SC, Wee JT et al. Comparison of 4 modalities for distant metastasis staging in endemic nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck* 2009; 31: 346–354.
8. Curado MP, Edwards B, Shin HR et al. (eds), *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IX*. IARC Scientific Publications No. 160. Lyon: IARC 2007.
9. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. *GLOBOCAN 2002 Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide*. IARC CancerBase No. 5, version 2.0. Lyon: IARC Press 2004.
10. Kam MK, Leung SF, Zee B et al. Prospective randomized study of intensity modulated radiotherapy on salivary gland function in early-stage nasopharyngeal carcinoma patients. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4873–4879.
11. Kwong DL, Sham JS, Au GK et al. Concurrent and adjuvant chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a factorial study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2643–2653.
12. Lee AW M, Lau WH, Tung SY et al. Preliminary results of a randomized study on therapeutic gain by concurrent chemotherapy for regionally-advanced nasopharyngeal carcinoma: NPC-9901 Trial by the Hong Kong Nasopharyngeal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6966–6975.
13. Leung SF, Zee B, Ma BB et al. Plasma Epstein–Barr viral deoxyribonucleic acid quantitation complements TNM staging in nasopharyngeal carcinoma prognostication. *J Clin Oncol* 2006; 34: 5414–5418.
14. Lin JC, Jan JS, Hsu CY et al. Phase III study of concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for advanced nasopharyngeal carcinoma: positive effect on overall and progression-free survival. *J Clin Oncol* 2003; 21: 631–637.

15. Lo YM, Chan LY, Lo KW et al. Quantitative analysis of cell-free Epstein–Barr virus DNA in plasma of patients with nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Res* 1999; 59: 1188–1191.
16. Ma BB, Chan AT. Recent perspectives in the role of chemotherapy in the management of advanced nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2005; 103: 22–31.
17. Sant M, Allemani C, Santaquilani M et al. Survival of cancer patients diagnosed in 1995–1999. Results and commentary. *Eur J Cancer* 2009; 45: 931–991.
18. Wee J, Tan EH, Tai BC et al. Randomized trial of radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy in patients with American Joint Committee on Cancer/International Union against cancer stage III and IV nasopharyngeal cancer of the endemic variety. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6730–6738.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: декабрь 2006 г.

Обновленная версия: февраль 2010 г.

Перевод с английского: Н. Н. Петенко

Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при злокачественной глиоме

R. Stupp¹, J.-C. Tonn², M. Brada³ & G. Pentheroudakis⁴

¹Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) and University of Lausanne, Lausanne, and Department of Oncology-Hematology Riviera-Chablais, Vevey, Switzerland;

²Department of Neurosurgery, Universitätsklinikum Grosshadern, Ludwig-Maximilians-University Munich, Munich, Germany;

³Institute of Cancer Research and the Royal Marsden NHS Foundation Trust, Sutton, UK;

⁴Department of Medical Oncology, Ioannina University Hospital, Ioannina, Greece

Заболеваемость

- Заболеваемость злокачественной глиомой достигает 5 случаев на 100 тыс. Злокачественная глиома может развиваться в любом возрасте, пик заболеваемости приходится на 5-6 декады жизни.

Диагноз

- Злокачественная глиома включает в себя: глиобластому (4 степень анаплазии по ВОЗ), анапластическую астроцитому (3 степень анаплазии по ВОЗ), смешанную анапластическую олигоастроцитому (3 степень анаплазии по ВОЗ) и анапластическую олигодендроглиому (3 степень по ВОЗ). Диагноз ставится после биопсии или резекции опухоли в соответствии с пересмотренной классификацией ВОЗ.
- Прогноз зависит от степени дифференцировки опухоли и гистологического варианта. Для пациентов с глиобластомой прогноз крайне неблагоприятный, тогда как при «чистых» олигодендроглиомах отмечен наилучший прогноз и ответ на лечение. Прогноз смешанной анапластической олигоастроцитомы и анапластической астроцитомы находится промежуточно между глиобластомой и «чистой» анапластической олигодендроглиомой.
- Соответствие между диагнозом местной клиники и пересмотром нейропатологами центральной клиники может быть менее 50%, вот почему рекомендуется тщательный пересмотр гистологического материала
- Первичные опухоли головного мозга редко распространяются за пределы центральной нервной системы, поэтому не требуется проведения системного стадирования, за исключением дифференциальной диагностики с метастазами в головной мозг.

Молекулярные маркеры

- Недавно выявленная хромосомная транслокация-делеция хромосомы 1p и 19q [потеря гетерозиготности (LOH) 1p\19q], рекомендована, как маркер чувствительности к химиотерапии. Тем не менее, описано существование отдельных опухолей с длительным естественным течением болезни независимо от метода лечения. Анализ на наличие LOH 1p\19q следует также выполнять для подтверждения диагноза олигодендроглиомы.
- Эпигенетическое «молчание» промотора гена метил-гуанин метил трансферазы (MGMT), обусловленное метилированием, определяет частичную неспособность опухоли к восстановлению повреждений ДНК, вызванных действием химиотерапии. Ретроспективный анализ выявил сильную корреляцию между метилированием и эффектом химиотерапии алкилирующими агентами [II, V]. Альтернативой может являться иммуногистохимическое определение состояния MGMT, хотя этот метод недостаточно стандартизирован с точки зрения его

воспроизводимости и корреляции с эффективностью терапии [III,C]. Рутинное определение метилирования промотора гена MGMT не может являться (пока) стандартной процедурой в повседневной практике ведения больных [V,D].

Стадирование и факторы риска

- Стадирование включает в себя исследование головного мозга, желательно с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ). Если считается необходимым выполнение повторного исследования для определения резидуальной опухоли, то его следует проводить в течение 24-48 часов после оперативного вмешательства [III, B]. Выполнение спинномозговой пункции не обязательно, так же, как и исследование других органов.
- Кроме низкой степени дифференцировки опухоли, хорошего общего состояния, к наиболее благоприятным прогностическим факторам относятся отсутствие нарушения функций со стороны нервной системы, выполнение радикальной резекции опухоли и возраст менее 50 лет.

Лечение

- Пациентов необходимо обследовать в специализированном учреждении. Особое внимание должно быть уделено общему состоянию и оценке функции нервной системы.
- Высокие дозы кортикостероидов (обычно 8-16 мг/день) позволят быстро купировать отек, связанный с опухолью и улучшить клиническую картину; доза кортикостероидов может быть быстро уменьшена в соответствии с индивидуальными потребностями. Необходимо мониторировать уровень глюкозы крови у больных. Нет необходимости в их назначении пациентам без признаков повышения внутричерепного давления и при отсутствии неврологического дефицита. Также нет необходимости в пролонгированной терапии кортикостероидами после резекции опухоли или в их назначении с целью профилактики в течение лучевой терапии. Терапия антиэпилептическими препаратами показана больным, у которых есть клиника эпилептических приступов перед началом терапии, однако нет необходимости в их назначении больным до и после операции [III,C]. После удаления опухоли назначение противосудорожной терапии следует пересмотреть. Антиэпилептические препараты первого поколения (фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и их производные) являются сильными индукторами ферментов печени и могут влиять на метаболизм других препаратов, включая и используемые наиболее часто химиотерапевтические агенты (это не касается темизоломида). Препараты третьего поколения, такие как ламотригин, леветирацетам или прегабалин, являются более предпочтительными.

Ранее не леченные пациенты

- Операция является общепризнанным первичным лечебным подходом с целью уменьшения объема опухоли и получения материала для верификации. Резекция опухоли имеет прогностическое значение, и может иметь положительный эффект при условии выполнения максимальной циторедукции и сохранения функции нервной системы [II,C]. В случае небезопасности выполнения микрохирургической диссекции (например, вследствие локализации опухоли или тяжелого клинического состояния пациента), следует выполнять стереоскопическую последовательную биопсию. В опытных руках диагностический успех может быть более 95%, более того на свежих замороженных образцах материала может быть выполнен молекулярно-генетический анализ (LOH 1p/19q, метилирование промотора MGMT). Имплантация в область опухолевого ложа материала импрегнированного химиопрепаратами (BCNU-polymer) показало только ограниченное значение при злокачественной глиоме

в сравнении с только лучевой терапией у больных после радикальной резекции опухоли [II, B]. Тем не менее, нет данных сравнивающих данный подход со стандартной схемой терапии — темозоломид/лучевая терапия (TMZ/RT, см. три ниже), и нет информации о потенциальном аддитивном эффекте.

- Стандартным лечением после резекции или биопсии является фракционированная локальная радиотерапия (60 Гр, 1,8-2 Гр × 30-33 Гр; или эквивалентная им доза/фракционирование) [I, A]. Увеличение дозы более 60 Гр не влияет на эффективность. У пожилых пациентов, а так же у больных с плохим общим статусом предлагается обычно использовать короткие гипофракционированные режимы (например 40 Гр за 15 фракций) [II, B]. В рандомизированном исследовании III фазы лучевая терапия (29 × 1,8 Гр, 50 Гр) показала превосходство над оптимальной симптоматической терапией у больных старше 70 лет.
- Проведение химиотерапии (особенно темозоломидом) может быть предложено для пожилых больных, данные рандомизированного исследования были доложены на Американском обществе клинической онкологии в июне 2010 года. Для глиобластомы, сопутствующая химиолучевая терапия является стандартом лечения. TMZ (в низкой дозе 75 мг/м²) назначается ежедневно (7 дней/неделя) ≈ 1-1,5 часа до лучевой терапии начиная с первого по последний день лучевой терапии (обычно 40-49 дней). Сопутствующее ежедневное назначения TMZ будет индуцировать глубокую лимфоцитопению с уровнем CD4 менее 200/м³ и это ассоциировано с повышенным риском оппортунистической пневмоцистной пневмонии. Так же, стероиды будут приводить к снижению уровня лимфоцитов. Следует рассмотреть возможность профилактического назначения ингаляций пентамидина или триметоприма-сульфаметоксазола в процессе химиолучевой терапии, но этого не требуется в процессе адъювантного лечения TMZ — ежедневно ×5. Ежедневно следует мониторировать показатели крови, и в случае уровня тромбоцитов менее 75.000/мм³ или нейтрофилов менее 1500/мм³ необходимо временно преостановить химиотерапию. В случае поддерживающей фазы приема TMZ (150-200 мг/м²) назначается ежедневно ×5 каждые 28 дней; анализ крови следует выполнять на 21 и 28 дни.

Глиобластома (степень дифференцировки по ВОЗ — IV)

- Сопутствующая и адъювантная химиотерапия темозоломидом (TMZ) при глиобластоме продемонстрировала значительное улучшение медианы и 2- и 5-летней выживаемости в крупном рандомизированном исследовании и является стандартом лечения больных с глиобластомой до 70 лет [I, A]. Нет данных рандомизированных исследований по пожилым больным (старше 70 лет) с хорошим общим состоянием. Темозоломид назначается ежедневно в течение лучевой терапии, а после завершения лучевой терапии в качестве поддерживающего (адъювантного) лечения в течение 5 дней каждые 4 недели 6 курсов.
- Полагают, что у пациентов с метилированием промотора гена MGMT эффективность терапии выше [II, B], и уже завершён ряд проспективных исследований.
- В крупном рандомизированном исследовании адъювантная химиотерапия с включением препаратов прокарбазин, ломустин и винкристин (PCV-режим) не улучшила выживаемость, ни при четвертой, ни при третьей степени дифференцировки [I, A]. Тем не менее, основываясь на крупном мета-анализе [III, B], химиотерапия с включением препаратов нитрозомочевины может улучшать выживаемость у отдельных больных.

Анапластическая астроцитома, олигоастроцитома и олигодендроглиома (степень дифференцировки по ВОЗ — III)

- Анапластическая астроцитома и олигоастроцитома имеют более длительное клиническое течение. Стандартное лечение включает адъювантную лучевую

терапию до 60 Гр после операции. Объем или интенсивность химиотерапии темозоломидом пока не изучался в проспективных исследованиях [V,D].

- У пациентов с впервые диагностированной анапластической олигоastroцитомой и олигодендроглиомой не было продемонстрировано в рандомизированном клиническом исследовании увеличения общей выживаемости при назначении (нео-)адьювантной химиотерапии по схеме PCV (прокарбазин, ломустин — CCNU), также не было отмечено увеличения времени до прогрессирования [I,B].
- Олигодендроглиома характеризуется наличием LOH 1p/19q и имеет более благоприятное течение. Назначение в ранние сроки адьювантной химиотерапии до или после лучевой терапии не влияет на общую выживаемость, несмотря на ранее описанную высокую чувствительность к химиотерапии этих опухолей [II,B]. Время до прогрессирования в рандомизированном исследовании было схожим у больных независимо от того начинали лечение с химиотерапии (лучевая терапия проводилась при первом прогрессировании) или с лучевой терапии (химиотерапия назначалась при первом прогрессировании) [II,B]. Схемы химиотерапии PCV и монотерапия темозоломидом не различались по эффективности [III,B].

Рецидив заболевания

- Некоторый эффект от химиотерапии был отмечен у пациентов в достаточно удовлетворительном состоянии и не получавших ранее адьювантной цитотоксической терапии. Анапластическая астроцитома, вероятно, более чувствительна к химиотерапии темозоломидом, чем глиобластома [III, B].
- При неэффективности первичной химиотерапии, оптимальный последующий режим химиотерапии не определен и таким больным рекомендуется проходить лечение в протоколах клинических исследований.
- Монотерапия нитрозомочевинной может улучшить контроль над опухолью у некоторых больных. Пока ингибирование рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) эрлотинибом и ингибирование рецептора тромбоцитарного фактора роста (PDGFR) иматинибом не показало какого-либо противоопухолевого эффекта в рандомизированных исследованиях II фазы [II,C]. Хороший радиологический объективный ответ и сокращение дозы приема кортикостероидов отмечено при назначении бевацизумаба (и иринотекана). Однако, эффект зачастую непродолжительный, и может быть, в основном, связан с изменением проницаемости сосудов и уменьшением зоны отека. Эффект на общую выживаемость остается неизвестным [III C].
- На основании доступных данных по эффективности, применение бевацизумаба при рецидивах глиобластомы не было одобрено Европейским Агентством по Препаратам. Необходимо оценить показания для выполнения повторных операций [IV, C]; у некоторых больных повторная радикальная операция и имплантация полимеров импрегнированных химиопрепаратами может значительно продлить выживаемость [II, B].

Оценка эффективности

- Если ответ на лечение можно оценить, то следует выполнить МРТ исследование. Увеличение контрастности и предполагаемая прогрессия опухоли, в сроки 4-8 недель после окончания радиотерапии по данным МРТ, могут являться последствиями лучевой терапии (псевдопрогрессией), тогда следует выполнить повторное МРТ исследование через 4 недели. Возможное увеличение размеров опухоли к окончанию радиотерапии не должно привести к прекращению химиотерапии
- Ответ на химиотерапию оценивается в соответствии с критериями ВОЗ, но также следует учитывать и состояние функций нервной системы, и примене-

ние кортикостероидов (критерии Макдональда). Недавнее введение в практику антиангиогенных и модифицирующих васкуляризацию агентов требует пересмотра критериев ответа. В добавление к контрастному усилению, распространение опухоли следует оценивать по данным МРТ с инверсией-восстановлением с подавлением сигнала от T2 и воды (FLAIR). В случаях сомнений, при дифференциальном диагнозе между рецидивом опухоли и изменениями, вызванными лечением (особенно при мутимодальной терапии), может помочь позитронно-эмиссионная томография (ПЕТ) с меченой аминокислотой (например, метионин, флуорозитилирозин) [III, B].

Наблюдение

- Наблюдение состоит из клинической оценки, особенно функций нервной системы, судорожного синдрома или его эквивалентов, а также использования кортикостероидов. Пациентам следует сокращать прием стероидов как можно раньше. Часто у пациентов с неоперабельными или рецидивными опухолями наблюдаются явления венозного тромбоза.
- Лабораторные показатели не определяются, за исключением пациентов, получающих химиотерапию (клинический анализ крови), кортикостероиды (глюкоза) или противосудорожные препараты (клинический анализ крови, показатели функции печени).
- С целью визуализации рекомендуется выполнение МРТ. Вне клинических исследований стандартной практикой является повторение МРТ каждые 3-4 месяца, при клинических показаниях возможно более частое мониторирование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wen PY, Kesari S. Malignant gliomas in adults. *N Engl J Med* 2008; 359: 492–507.
2. Louis D, Ohgaki H, Wiestler O, Cavenee WK. *WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System*. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2007.
3. Yan H, Parsons DW, Jin G et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med* 2009; 360: 765–773.
4. Stupp R, Hegi ME, Gilbert MR, Chakravarti A. Chemoradiotherapy in malignant glioma: standard of care and future directions. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4127–4136.
5. Stupp R, Hottinger AF, van den Bent MJ et al. Frequently asked questions in the medical management of high-grade glioma: a short guide with practical answers. *ESMO Educational Book. Ann Oncol* 2008; 19 (Suppl 7): vii209–vii216.
6. Albert FK, Forsting M, Sartor K et al. Early postoperative magnetic resonance imaging after resection of malignant glioma: objective evaluation of residual tumor and its influence on regrowth and prognosis. *Neurosurgery* 1994; 34: 45–60.
7. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 392–401.
8. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* 2001; 95: 190–198.
9. Westphal M, Ram Z, Riddle V et al. Gliadel wafer in initial surgery for malignant glioma: longterm follow-up of a multicenter controlled trial. *Acta Neurochir (Wien)* 2006; 148: 269–275.
10. Stewart LA. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet* 2002; 359: 1011–1018.
11. Medical Research Council Brain Tumor Working Party. Randomized trial of procarbazine, lomustine and vincristine in the adjuvant treatment of high-grade astrocytoma. *Medical Research Council trial. J Clin Oncol* 2001; 19: 509–518.
12. Roa W, Brasher PM, Bauman G et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1583–1588.
13. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ et al. Concomitant and adjuvant temozolomide and radiotherapy for newly diagnosed glioblastoma multiforme. *N Engl J Med* 2005; 352: 987–996.
14. Stupp R, Hegi ME, Mason WP et al. on behalf of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumour and Radiation Oncology Groups and the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 459–66.

15. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 997–1003.
16. Weller M, Stupp R, Reifenberger G et al. MGMT promoter methylation in malignant gliomas: ready for personalized medicine? *Nat Rev Neurol* 2010; 6: 39–51.
17. Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L et al. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med* 2007; 356: 1527–1535.
18. Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A et al. MGMT promoter methylation status can predict the incidence and outcome of pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy in newly diagnosed glioblastoma patients. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2192–2197.
19. Brandsma D, Stalpers L, Taal W et al. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *Lancet Oncol* 2008; 9: 453–461.
20. van den Bent MJ, Vogelbaum MA, Wen PY et al. End point assessment in gliomas: novel treatments limit usefulness of classical Macdonalds Criteria. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2905–2908.
21. van den Bent MJ, Carpentier AF, Brandes AA et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas: A randomized European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2715–2722.
22. Cairncross G, Berkey B, Shaw E et al. Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2707–2714.
23. Wick W, Hartmann C, Engel C et al. NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5874–5880.
24. van den Bent MJ, Dubbink HJ, Sanson M. MGMT promoter methylation is prognostic but not predictive for outcome to adjuvant PCV chemotherapy in anaplastic oligodendroglial tumors: a report from EORTC Brain Tumor Group Study 26951. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5881–5886.
25. Jaeckle KA, Ballman KV, Rao RD et al. Current strategies in treatment of oligodendroglioma: evolution of molecular signatures of response. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1246–1252.
26. van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Brandes AA et al. Phase II study of firstline chemotherapy with temozolomide in recurrent oligodendroglial tumors: the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group Study 26971. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2525–2528.
27. van den Bent MJ, Brandes AA, Rampling R et al. Randomized phase II trial of erlotinib versus temozolomide or carmustine in recurrent glioblastoma: EORTC brain tumor group study 26034. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1268–1274.
28. Raymond E, Brandes AA, Ditttrich C et al. Phase II study of imatinib in patients with recurrent gliomas of various histologies: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group Study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4659–4665.
29. Kreisl TN, Kim L, Moore K et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 740–745.
30. Friedman HS, Prados MD, Wen PY et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4733–4740.
31. Norden AD, Young GS, Setayesh K et al. Bevacizumab for recurrent malignant gliomas: efficacy, toxicity, and patterns of recurrence. *Neurology* 2008; 70: 779–787.
32. Wick W, Weller M, van den Bent MJ, Stupp R. Avastin and recurrent glioma. A European perspective. *J Clin Oncol* 2010; 28: e188–e189.
33. Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC Jr, Cairncross JG. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1277–1280.
34. Wong ET, Hess KR, Gleason MJ et al. Outcomes and prognostic factors in recurrent glioma patients enrolled onto phase II clinical trials. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2572–2578.
35. Wood JR, Green SB, Shapiro WR. The prognostic importance of tumor size in malignant gliomas: a computed tomographic scan study by the Brain Tumor Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1988; 6: 338–343.
36. Rachinger W, Goetz C, Pöpperl G et al. Positron emission tomography with O-(2- [18F]fluoroethyl)-l-tyrosine versus magnetic resonance imaging in the diagnosis of recurrent gliomas. *Neurosurgery* 2005; 57: 505–511.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: декабрь 2004 г.

Обновленная версия: декабрь 2009 г.

Перевод с английского: к.м.н. М. Ю. Федакин

Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при меланоме кожи

R. Dummer¹, A. Hauschild², M. Guggenheim³, L. Jost⁴ & G. Pentheroudakis⁵

¹Department of Dermatology, Zürich University Hospital, Zürich, Switzerland;

²Department of Dermatology, University of Kiel, Kiel, Germany;

³Department of Surgery, Zürich University Hospital, Zürich;

⁴Department of Oncology, Kantonsspital, Bruderholz, Switzerland;

⁵Department of Medical Oncology, Ioannina University Hospital, Ioannina, Greece

Заболеваемость

- Средний показатель заболеваемости меланомой кожи варьирует от 3-5 случаев на 100 тыс. чел. в год в странах Средиземноморья до 12-20 случаев на 100 тыс. чел. в год в странах Северной Европы и продолжает расти. Показатель смертности составляет 2-3 случая на 100 тыс. чел. в год с небольшими изменениями в зависимости от географического положения, и остается относительно стабильным в последнее десятилетие. Однако, показатель смертности у мужчин, в отличие от женщин, увеличился в течение последних 25 лет. Возросшая экспозиция к ультрафиолетовому излучению генетически предрасположенной популяции, по меньшей мере, отчасти обуславливает постоянный рост заболеваемости на протяжении последних десятилетий.

Диагноз

- Подозрительные образования характеризуются асимметричностью, нечеткостью границ, неоднородным цветом, а также изменением цвета, уровня и размеров в течение последних месяцев («правило ABCD»). В настоящее время многие первичные новообразования имеют диаметр менее 5 мм [B]. Демография, проведенная опытным врачом, повышает диагностическую достоверность [B].
- Диагноз должен быть поставлен после выполнения полной эксцизионной биопсии опухолевого образования с отступом от края опухоли с последующим морфологическим исследованием материала в специализированном онкологическом учреждении.
- Гистологическое заключение должно соответствовать классификации AJCC (Американский объединенный онкологический комитет) и включать в себя максимальную толщину опухоли в миллиметрах (по Below), уровень инвазии (по Clark I-V), наличие изъязвления, наличие и выраженность признаков регрессии, и расстояние до краев резекции. Однако в определенный момент оценка уровня инвазии по Clark была опущена и заменена определением скорости митозов в первичной опухоли.

Стадирование

- Необходимы общий осмотр пациента и особое внимание к подозрительным пигментированным образованиям на коже, сателлитным образованиям, транзиторным метастазам, метастазам в регионарные лимфоузлы и системным метастазам [V,D].
- При меланоме с низким риском рецидива (толщина <1 мм) не требуется выполнение дополнительных исследований. При более высоких стадиях рекомендуется выполнение дополнительных исследований для исключения диссеминации процесса.

- Переработанная версия стадирования и классификации AJCC, включающая стадирование «сторожевого» узла, является единственной признанной международной классификацией (таблица №1).

Таблица №1. Стадирование меланомы по классификации AJCC.

Стадия	Первичная опухоль (pT)	Метастазы в регионарные лимфатические узлы (N)	Отдаленные метастазы (M)
0	Опухоль in situ	Нет	Нет
IA	≤ 1,0 мм, без изъязвления	Нет	Нет
IB	≤ 1,0 мм, с изъязвлением или уровнем инвазии по Clark IV или V 1,01-2,0 мм, без изъязвления	Нет	Нет
IIA	1,01-2,0 мм, с изъязвлением 2,01-4,0 мм, без изъязвления	Нет	Нет
IIB	2,01-4,0 мм, с изъязвлением > 4,0 мм, без изъязвления	Нет	Нет
IIC	> 4,0 мм, с изъязвлением	Нет	Нет
IIIA	Любая толщина опухоли, без изъязвления	Микрометастазы	Нет
IIIB	Любая толщина опухоли, с изъязвлением Любая толщина опухоли, без изъязвления Любая толщина опухоли±изъязвление	Микрометастазы До трех макрометастазов Только метастазы в «сторожевой» узел и/или транзитные метастазы	Нет
IIIC	Любая толщина опухоли, с изъязвлением Любая толщина опухоли±изъязвление	До трех макрометастазов	Нет
IV		Четыре и более макрометастазов, или поражение лимфатических узлов, выходящее за пределы капсулы, или метастазы в «сторожевой» узел и/или транзитные метастазы с вовлечением лимфатических узлов	Отдаленные метастазы

Лечение локальных стадий

- Необходимо широкое иссечение первичной опухоли в пределах здоровых тканей с краями резекции от границы опухоли [II, B]:
 - 0,5 см для меланомы in situ;
 - 1,0 см при толщине опухоли по Breslow 1 – 2 мм;
 - 2,0 см при толщине опухоли 2 мм. Модифицированные варианты резекции возможны для сохранения функций при меланоме кожи пальцев или кожи ушной раковины.

- Не рекомендуется рутинное выполнение избирательной лимфаденэктомии или проведение лучевой терапии на регионарные лимфатические узлы [II, B].
- Биопсия «сторожевого» лимфатического узла при опухолях >1 мм необходима для точного стадирования. При поражении «сторожевого» лимфоузла возможно последующее полное удаление регионарных лимфоузлов, хотя пока не существует доказательств того, что данная процедура улучшает общую выживаемость больных [C]. Данная процедура должна выполняться только в специализированных учреждениях специалистами, хорошо владеющими подобной методикой.
- В настоящее время не существует стандартной адъювантной терапии для пациентов с высоким риском рецидива заболевания после удаления первичной опухоли (стадия IIB/C) или радикального удаления регионарных лимфоузлов (стадия III).
- В ряде проспективных рандомизированных исследований изучалось лечение низкими, средними и высокими дозами интерферона (ИФН-α). Проведение данной терапии после резекции первичной опухоли улучшило показатели безрецидивной выживаемости (RFS), однако не повлияло существенно на общую выживаемость (OS).
- Первым исследованием, в котором отмечалось улучшение общей выживаемости, было исследование ECOG 1684: в него было включено 287 пациентов, 1-я группа пациентов получала терапию высокими дозами ИФН-α, 2-я группа была оставлена под наблюдением. Из-за тяжелых побочных эффектов лечение у 25% пациентов было отменено. 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 37% против 26%, общая выживаемость была 46% против 37%. Результаты этого протокола привели к регистрации FDA данного режима терапии в качестве адъювантного лечения. Мета-анализ исследований тяжелой высокодозной терапии интерфероном не выявил статистически значимого влияния на показатель общей выживаемости. Тогда было сделано предположение, что лечение ИФН наиболее эффективно при длительной терапии.
- Предположение о целесообразности пролонгированного назначения ИФН в высоких дозах послужило предпосылкой для проведения Европейской организацией по исследованию и лечению рака (EORTC) крупного проспективного рандомизированного исследования для изучения эффективности пегилированного интерферона-α2b (ПЭГ-ИФН-α-2b) в адъювантном режиме у пациентов с III стадией меланомы. Всего 1256 больных только III стадией меланомы после удаления первичного образования были рандомизированы в лечебную группу или группу наблюдения. Рандомизация была стратифицирована в соответствии с микроскопическим (N1) и макроскопическим (N2) поражением лимфатических узлов, количеством вовлеченных узлов, наличием изъязвления и толщиной опухоли. Безрецидивная выживаемость (первичная конечная точка), выживаемость без отдаленных метастазов и общая выживаемость были проанализированы у всех включенных в исследование пациентов, принявших хотя бы одну дозу препарата.
- В лечебной группе интерферон назначался на этапе индукции в дозе 6 мкг/кг в неделю в течение 8 недель, с последующей поддерживающей терапией 3 мкг/кг в неделю в течение 5 лет. 4-летняя безрецидивная выживаемость составила 45,6% в группе ПЭГ-ИФН-α-2b в сравнении с 38,9% в группе наблюдения. Выживаемость без отдаленных метастазов была незначительно улучшена ($P = 0.11$). Общая выживаемость не изменилась в обеих группах. В стадии III-N1a (микрометастазы в «сторожевом» узле) показатели безрецидивной выживаемости (относительный риск 0,72; 57,7% против 45,4%, $P = 0,01$) и выживаемости без отдаленных метастазов (относительный риск 0,73; 60,5% против 52,6%,

$P = 0,01$) увеличились в группе ПЭГ-ИФН- α -2b, тогда как при стадии III-N1b (макроскопические метастазы) положительных изменений отмечено не было.

- Это исследование показало, что пролонгированная адъювантная терапия ИФН- α улучшает безрецидивную выживаемость и выживаемость без отдаленных метастазов в подгруппе пациентов с небольшой массой опухоли.
- Таким образом, в данной популяции пациентов пегилированный интерферон может быть рекомендован к использованию, если пациент хорошо переносит его применение [C].
- Адъювантную терапию пациентов с резекцией пораженных макроскопических узлов предпочтительно проводить в рамках рандомизированных клинических исследований в специализированных центрах. И, тем не менее, данный диагноз является утвержденным показанием к применению высоких доз ИФН- α -2b.
- Адъювантная химиотерапия или гормонотерапия не улучшают результаты лечения.
- Адъювантная иммунотерапия другими цитокинами с включением интерлейкина-2, вакциноterapia и иммунохимиотерапия являются экспериментальными лечебными подходами [III], которые не рекомендуется использовать вне клинических исследований.
- Возможность проведения лучевой терапии должна быть рассмотрена в случае неадекватной резекции краев опухоли при невозможности выполнения повторной резекции у больных меланомой типа злокачественного лентиго или при неадекватной резекции (R1) метастазов меланомы [B].

Лечение локорегионарных стадий

- В случае изолированного поражения регионарных лимфоузлов всем пациентам должна выполняться радикальная лимфодиссекция. Удаление только пораженного лимфоузла является недостаточным объемом операции [II – III, C].
- При наличии транзиторных метастазов или неоперабельных первичных опухолей конечностей может быть применена изолированная регионарная перфузионная терапия с включением мелфалана и фактора некроза опухоли (TNF) [II – III, C]. Данная терапия требует расширенного хирургического вмешательства и должна быть использована в отдельных лечебных учреждениях, имеющих опыт проведения подобного лечения. Лучевая терапия может использоваться в качестве альтернативы, хотя не существует четких данных о ее положительном влиянии на результаты лечения [V, D].

Таблица №2. Методы лечения метастатической меланомы.

Количество и локализация метастазов	Методы лечения	Градация рекомендаций
Транзиторные метастазы (несколько) (pTXN2cM0)	1. Хирургический метод 2. Лучевая терапия	C C
Транзиторные метастазы (множественные, >5) (pTXN2cM0)	1. Перфузия конечности 2. Лучевая терапия (системная химиотерапия)	DD D
Локорегиональные метастазы в лимфатические узлы (pTxN1a,2a)	1. Рассматривается участие в исследованиях 2. Дополнительное лечение интерфероном- μ	B
Локорегиональные метастазы в лимфатические узлы (pTxN2b,2c,3)	1. Радикальная лимфаденэктомия, в случае неполной резекции: лучевая терапия 2. Рассматривается участие в исследованиях	C C
Солитарные метастазы в ЦНС (pTxNxM3)	1. Нейрохирургическое удаление 2. Стереотаксическое облучение (в зависимости от локализации может быть методом первого выбора)	D D
Солитарные метастазы в легкие (pTxNxM1)	1. Хирургический метод 2. Рассматривается участие в исследованиях 3. Химиотерапия / иммунотерапия	D D
Множественные метастазы (pTxNxM1a-1c)	1. Рассматривается участие в исследованиях 2. Химиотерапия / иммунотерапия	
Болезненные метастазы в кости (pTxNxM1a-1c)	1. Рассматривается участие в исследованиях 2. Лучевая терапия	D C

Лечение диссеминированных стадий (стадия IV; классификация AJCC 2002 г.)

- Преимущественно лечение должно проводится в рамках клинических исследований. Однако не все пациенты с отдаленными метастазами меланомы могут в них участвовать. В этих случаях в качестве паллиативной терапии распространенного процесса с метастазами в нескольких различных анатомических областях для начала можно использовать хорошо переносимые цитостатики, такие как дакарбазин (DTIC), таксаны, фотемустин и др., а также цитокины (интерферон, интерлейкин-2) или их комбинации. Не существует стандартной терапии. Однако в таких ситуациях дакарбазин рассматривается как препарат выбора. При агрессивном метастатическом процессе многокомпонентная полихимиотерапия [C], включающая паклитаксел и карбоплатин или цисплатин, виндезин и дакарбазин дают частичный ответ и стабилизацию процесса у большого числа пациентов.
- Рандомизированных клинических исследований интерлейкина-2 в монотерапии нет.
- Некоторые центры до сих пор используют его в качестве первой линии терапии при небольшой массе опухолей. Рандомизированных исследований не выявили улучшения выживаемости при интенсивной терапии ИЛ-2. За последние десятилетия несколько клинических исследований II фазы показали возможность блокады CTLA4, а также ее применение в комбинации с вакцинами или химиотерапией. Лечение с использованием CTLA4 блокады способствовало увеличению выживаемости больных меланомой с метастатическим поражением до двух лет и больше. Однако эти перспективные результаты

должны быть подтверждены рандомизированными клиническими исследованиями III фазы (таблица №2).

- Хирургическое удаление висцеральных метастазов может быть проведено в отдельных случаях у больных с хорошим соматическим статусом и изолированным опухолевым поражением.
- Возможности паллиативной лучевой терапии рассматриваются при наличии симптомов поражения головного мозга или локализованного поражения костей.

Наблюдение за больными с локальными и локорегионарными стадиями

- Пациенты и члены их семей (особенно маленькие дети) должны быть предупреждены о необходимости регулярного осмотра кожи и лимфоузлов, а также о необходимости избегать появления солнечных ожогов или продолжительного воздействия искусственного UV-излучения без защитных средств. Пациенты должны быть предупреждены о повышенном риске развития заболевания у членов их семей [B].
- Повторное заболевание развивается у 8% пациентов в течение 2-х лет после выявления первичной меланомы. Пациенты с меланомой кожи имеют повышенный риск развития других опухолей кожи. У пациентов со злокачественным лентиго вероятность развития других опухолей кожи в течение 5 лет достигает 35%.
- Больные меланомой после первичного лечения активно мониторируются с целью более раннего выявления рецидива или повторной опухоли.
- В настоящее время нет единого мнения в отношении необходимой частоты наблюдения за больными и рекомендуемого объема обследования. Не существует достаточных оснований для рекомендации регулярного проведения анализов крови, радиографического обследования с включением УЗИ, КТ и ПЭТ исследования вне протоколов по изучению адъювантной терапии и наблюдения за больными.
- Больные с наследственным или спорадическим синдромом диспластического невуса имеют высокий риск и должны наблюдаться в течение жизни.
- Рекомендации по наблюдению за пациентами строятся в зависимости от риска рецидива заболевания.
- Клинический осмотр рекомендуется проводить каждые 3 месяца в течение первых 3 лет и далее каждые 6-12 месяцев. Поскольку пациенты с первичной опухолью <2 мм имеют очень низкий риск развития рецидива болезни, в отношении данной группы можно ограничиться общим клиническим осмотром в процессе динамического наблюдения. В отношении больных с высоким риском целесообразно рассмотреть возможность выполнения УЗИ лимфоузлов, КТ или ПЭТ/ПЭТ-КТ исследование в процессе динамического наблюдения. [D]. В настоящее время не достигнут консенсус в отношении оптимального использования дополнительных методов исследования или специфических анализов крови при наблюдении за больными.

ЛИТЕРАТУРА

1. MacKie RM, Bray C, Vestey J et al. Melanoma incidence and mortality in Scotland 1979–2003. *Br J Cancer* 2007; 96: 1772–1777.
2. de Vries E, Bray FI, Coebergh JW, Parkin DM. Changing epidemiology of malignant cutaneous melanoma in Europe 1953–1997: rising trends in incidence and mortality but recent stabilizations in western Europe and decreases in Scandinavia. *Int J Cancer* 2003; 107: 119–126.
3. Dummer R, Panizzon R, Bloch PH, Burg G. Updated Swiss guidelines for the treatment and follow-up of cutaneous melanoma. *Dermatology* 2005; 210: 39–44.
4. Bono A, Tolomio E, Trincione S et al. Micro-melanoma detection: a clinical study on 206 consecutive cases of pigmented skin lesions with a diameter < or = 3 mm. *Br J Dermatol* 2006; 155: 570–573.

5. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ et al. Final version of the american joint committee on cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3635–3648.
6. Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M et al. [Brief guidelines: malignant melanoma of the skin]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006; 4: 344–349.
7. Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Cutaneous melanoma. *Lancet* 2005; 365: 687–701.
8. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2006; 355: 1307–1317.
9. Dummer R, Mangana J. Long-term pegylated interferon-alpha and its potential in the treatment of melanoma. *Biologics* 2009; 3: 169–182.
10. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK et al. High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2444–2458.
11. Kirkwood JM, Manola J, Ibrahim J et al. A pooled analysis of eastern cooperative oncology group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 1670–1677.
12. Eggermont AM, Suci S, MacKie R et al. Post-surgery adjuvant therapy with intermediate doses of interferon alfa 2b versus observation in patients with stage IIb/III melanoma (EORTC 18952): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1189–1196.
13. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS et al. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996; 14: 7–17.
14. Eggermont AM, Suci S, Santinami M et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 117–126.
15. Kleeberg UR, Suci S, Broecker EB et al. Final results of the EORTC 18871/DKG 80–1 randomised phase III trial: rIFN-alpha 2b versus rIFN-gamma versus ISCADOR M versus observation after surgery in melanoma patients with either high-risk primary (thickness > 3mm) or regional lymph node metastasis. *Eur J Cancer* 2004; 40: 390–402.
16. Farshad A, Burg G, Panizzon R, Dummer R. A retrospective study of 150 patients with lentigo maligna and lentigo maligna melanoma and the efficacy of radiotherapy using Grenz or soft X-rays. *Br J Dermatol* 2002; 146: 1042–1046.
17. Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M et al. Evidence and interdisciplinary consensus-based German guidelines: surgical treatment and radiotherapy of melanoma. *Melanoma Res* 2008; 18: 61–67.
18. Huncharek M, Caubet JF, McGarry R. Single-agent DTIC versus combination chemotherapy with or without immunotherapy in metastatic melanoma: a metaanalysis of 3273 patients from 20 randomized trials. *Melanoma Res* 2001; 11: 75–81.
19. Kaufmann R, Spieth K, Leiter U et al. Temozolomide in combination with interferon-alfa versus temozolomide alone in patients with advanced metastatic melanoma: a randomized, phase III, multicenter study from the Dermatologic Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 9001–9007.
20. Petrella T, Quirt I, Verma S et al. Single-agent interleukin-2 in the treatment of metastatic melanoma: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2007; 33: 484–496.
21. Hamm C, Verma S, Petrella T et al. Biochemotherapy for the treatment of metastatic malignant melanoma: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2008; 34: 145–156.
22. Sarnaik AA, Weber JS. Recent advances using anti-CTLA-4 for the treatment of melanoma. *Cancer J* 2009; 15: 169–173.
23. Titus-Ernstoff L, Perry AE, Spencer SK et al. Multiple primary melanoma: two-year results from a population-based study. *Arch Dermatol* 2006; 142: 433–438.
24. Bastiaannet E, Wobbes T, Hoekstra OS et al. Prospective comparison of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography in patients with melanoma with palpable lymph node metastases: diagnostic accuracy and impact on treatment. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4774–4780.
25. Nieweg OE, Kroon BB. The conundrum of follow-up: should it be abandoned? *Surg Oncol Clin N Am* 2006; 15: 319–330.
26. Beyeler M, Waldispühl S, Strobel K, Joller-Jemelka HJ, Burg G, Dummer R. Detection of Melanoma Relapse: First Comparative Analysis on Imaging Techniques versus S100 Protein. *Dermatology* 2006; 213: 187–191.
27. Balch CM, Buzaid AC, Atkins MB et al. A new American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *Cancer* 2000; 88: 1484–1491.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: август 2008 г.

Обновленная версия: декабрь 2009 г.

Перевод с английского: П. А. Евстратова

Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при саркомах мягких тканей

P. G. Casali¹ & J.-Y. Blay²

¹Department of Cancer Medicine, Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, Italy;

²INSERM U590, Claude Bernard University and Department of Oncology, Edouard Herriot Hospital, Lyon, France

Заболееаемость

- Саркомы мягких тканей являются редкими опухолями, заболеваемость в Европе составляет 5,0 случая на 100 тыс. чел. в год.

Диагноз

- Саркомы мягких тканей могут иметь любую локализацию, их лечение требует комплексного подхода. Во всех случаях планирование лечения нуждается в привлечении целого ряда специалистов — морфолога, лучевого диагноста, хирурга, лучевого терапевта, химиотерапевта, если необходимо — педиатра. Лечение должно проводиться в крупных онкологических центрах, где рутинно занимаются лечением сарком, в том числе и в рамках клинических исследований. Централизованная помощь пациенту должна оказываться с момента установления диагноза, подозрительного на саркому. На практике, к этой когорте пациентов относятся больные с какими-либо глубокими образованиями в толще мягких тканей или с поверхностными образованиями размером более 5 см.
- Не смотря на то, что при опухолях мягких тканей МРТ является главным методом визуализации, рентгенография должна быть выполнена первым этапом, для исключения опухоли кости, чтобы выявить костную деструкцию с риском перелома, а также выявить обызвествления. КТ играет важную роль при кальцинированных поражениях, чтобы исключить оссифицирующий миозит, а также при забрюшинных опухолях, где эффективность её идентична МРТ.
- После надлежащей оценки новообразования, стандартным подходом в диагностике является множественная core-биопсия (при использовании игл > 16 G). Вместе с тем, эксцизионная биопсия может применяться в большинстве случаев при поверхностных опухолях размером менее 5 см. Открытая биопсия может быть использована в отдельных случаях. Чтобы удостовериться, что биопсия выполнена адекватно, проводится немедленная оценка жизнеспособности ткани. Замораживание биоптата не рекомендуется, так как оно не позволяет выполнить полную морфологическую диагностику, особенно если запланировано предоперационное лечение. Тонкоигольную пункционную биопсию рекомендуется использовать только в тех учреждениях, которые имеют определённый опыт в данной процедуре. Биопсия может недооценивать степень злокачественности опухоли. Рентгенологическое исследование может обеспечить врача клинициста дополнительной информацией о степени злокачественности опухоли (например, наличие некроза), особенно когда вариантом лечения является предоперационная терапия. Биопсия должна быть выполнена опытным хирургом, вопрос о ее выполнении должен обсуждаться между хирургом и лучевым диагностом. Биопсия планируется таким образом, чтобы биопсийный ход и рубец располагались в зоне предстоящей операции. Место входа биопсии предпочтительно татуировать. Опухолевый образец должен быть фиксирован в формалине (необходимо избегать фиксации по Bouin, так как это может ограничить возможность выполнения молекулярных исследований).

- Гистологический диагноз должен быть установлен в соответствии с классификацией ВОЗ.
- Если диагноз был поставлен не в специализированных центрах, то рекомендуется повторная консультация патоморфолога.
- Степень злокачественности устанавливается во всех случаях, в которых это возможно. В Европе, в Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNLC) используется классификация, которая различает три степени злокачественности опухолей. Данная классификация основана на степени дифференцировке, некрозах и частоте митозов. По возможности, число митозов должно быть подсчитано независимо, это направлено на улучшение достоверности подсчёта количества митозов.
- Локализация опухоли должна быть определена должным образом, равно как размер и глубина расположения (относительно мышечной фасции), так как они позволяют дать прогностическую оценку, наряду со степенью злокачественности опухоли. Морфологическое заключение после оперативного лечения должно включать в себя информацию: была ли опухоль интактна, включая адекватное описание краев опухоли (то есть статус маркированных краев и расстояния между опухолевым краем и самым близким маркированным краем). Это позволяет оценить маргинальный статус (то есть, проходит ли край резекции по опухоли, по краю опухоли или опухоль удалена в пределах окружающих здоровых тканей). Морфологическое исследование краев должно быть сделано с участием хирурга.
- Если проводилось предоперационное лечение, то морфологическое заключение должно включать в себя исследование лечебного патоморфоза. Однако в отличие от остеосаркомы и саркомы Юинга, в настоящее время нет определенных утвержденных критериев оценки лечебного патоморфоза и процентного соотношения остаточных живых опухолевых клеток, имеющих прогностическое значение. Это зависит от нескольких факторов, включая наличие не связанных с лечением некрозов и кровотечений и гетерогенность постлечебных изменений. Рекомендуется всесторонняя оценка лечебного патоморфоза с привлечением морфолога и лучевого диагноста.
- Гистологический диагноз основывается на результатах морфологического и иммуногистохимического заключения. При необходимости он должен быть дополнен такими молекулярными исследованиями как FISH и RT-PCR реакции, особенно, когда наблюдается редкое клиническое течение, имеется сомнительный гистологический диагноз, данные исследования могут иметь прогностическое/предсказывающее значение.
- Целесообразно получение свежесзамороженных образцов опухоли и отпечатков, так как это дает возможность изучения новых молекулярных маркеров в последующем. Подписание информированного согласия позволяет поместить образцы опухоли в банк данных для более позднего анализа и изучения.

Классификация и оценка прогноза

- Система стадирования AJCC/UICC подчеркивает важность определения степени злокачественности опухоли. Однако, использование этого оценочного фактора в обычной практике ограничено. Наряду со степенью злокачественности важными прогностическими факторами являются размер опухоли и глубина инвазии, равно, как и резектабельность опухоли.

Стадирование

- Протокол операции и карта пациента должны содержать детальную информацию о предоперационном и интраоперационном диагнозах; хирургическом пособии, включая возможную контаминацию (должно быть упоминание, была

ли нарушена целостность опухоли, и было ли это зафиксировано во время операции и т.д.); хирургическая полнота операции по отношению к запланированному качеству краев резекции.

- Выполнение компьютерной томографии органов грудной полости обязательно для проведения стадирования заболевания. В зависимости от гистологического типа опухоли и других клинических особенностей, могут быть рекомендованы дополнительные исследования (например, оценка состояния регионарных лимфоузлов при синовиальной или эпителиоидной саркомах, компьютерная томография брюшной полости при миксоидной липосаркоме, и т.д.).

Лечение

Локализованный опухолевый процесс

- Оперативное вмешательство является стандартным лечением всех пациентов с местнораспространенными саркомами мягких тканей. Подобная операция выполняется хирургом-онкологом. Широкое иссечение опухоли с негативными краями (R0) является стандартом хирургического лечения. Это подразумевает удаление опухоли в пределах здоровых тканей. Один сантиметр отступа от новообразования считается достаточным по результатам некоторых исследований, но важно понять, что край резекции может быть минимальным при наличии стойкого анатомического барьера, например, такого как мышечная фасция или надкостница. Краевое иссечение может рассматриваться как опция лишь в исключительных случаях. Широкое иссечение опухоли, дополненное лучевой терапией, является стандартом лечения глубоких опухолей диаметром более 5 см. Лучевая терапия не предусматривается в случае удаления опухоли единым блоком. В отдельных случаях, при высоко злокачественных глубоких опухолях, размером более 5 см, рассматривается хирургическое лечение с последующей лучевой терапией. Лучевая терапия может рассматриваться выборочно как опция и при поверхностных опухолях более 5 см с низкой степенью злокачественности или при глубокой опухоли с низкой степенью злокачественности, размером менее 5 см. При глубоких опухолях с низкой степенью злокачественности, размером более 5 см лучевая терапия должна обсуждаться коллегиально. Принимаются во внимание риск возможных осложнений, локализация опухоли и гистологическая агрессивность опухоли. Было показано, что лучевая терапия увеличивает время до рецидива заболевания, но не общую выживаемость. Лучевую терапию следует назначать в послеоперационном периоде, используя наилучшую доступную методику в дозе 50-60 Гр, фракции 1,8-2 Гр, возможно, с эскалацией до 66 Гр, в зависимости от состояния и качества проведенного оперативного вмешательства. Как альтернатива, лучевая терапия может быть выполнена предоперационно в дозе 50 Гр. Интраоперационная лучевая терапия и брахитерапия являются опциями в отдельных клинических случаях.
- Повторное оперативное вмешательство рассматривается в случае R1 резекции, если последующие оперативные возможности потенциально способны обеспечивать чистоту края резекции без развития серьезных осложнений с учетом степени злокачественности и биологии опухоли. Повторное оперативное вмешательство в случае R2 является обязательным и может выполняться с предоперационным лечением, если невозможно обеспечить чистоту края резекции или избежать калечащего варианта операции. В этом случае использование комплексной терапии с нерадикальной операцией требует совместного обсуждения с пациентом. Пластическая и микрососудистая хирургия применяется по необходимости. Лучевая терапия применяется при позитивных краях резекции и при иссечениях R1-2, если невозможно выполнить ре-резекцию. При неоперабельных опухолях применяется химиотерапия и/или лучевая те-

рапия или, если опухоль ограничена конечностью, используются, как опция изолированная гипертермическая перфузия туморнекротического фактора (TNF-alfa) + мелфалан или регионарная гипертермия с химиотерапией.

- Необходимо дифференцировать метастазы в региональные лимфоузлы от мягкотканых метастазов, вовлекающих в себя лимфоузлы. Они редки и являются неблагоприятным прогностическим фактором при саркомах мягких тканей взрослого типа. Целесообразно планировать более агрессивное лечение в отношении этой категории пациентов, хотя не существует формальных свидетельств, что это улучшает клинические результаты. Хирургическое вмешательство посредством широкого иссечения (калечащие операции выполняются исключительно с учетом группы прогноза) может рассматриваться вместе с послеоперационной лучевой терапией и адъювантной химиотерапией как стандарт лечения этих больных при чувствительных гистологических типах опухолей. Химиотерапия может проводиться на предоперационном этапе, по крайней мере, частично. Данные модели лечения не рассматриваются как истинно адъювантные в добавление к хирургическому методу лечения, они применяются предпочтительно в контексте системного заболевания. Одно рандомизированное исследование III фазы (у пациентов с саркомами мягких тканей, степенью злокачественности G2-G3, глубокой локализацией, диаметром более 5 см), сообщает что, применение регионарной гипертермии в дополнение к системной химиотерапии обеспечивает преимущество в безрецидивной выживаемости. Данный метод лечения является возможной опцией на фоне проводимой химиотерапии и лучевой терапии.
- Предшествующие данные указывали, что адъювантная химиотерапия, по крайней мере, сдерживала отдаленное или местное прогрессирование заболевания у пациентов группы высокого риска. Мета-анализы показывают статистически достоверное небольшое преимущество как в общей, так и в безрецидивной выживаемости от проведения адъювантной химиотерапии. Однако результаты клинических исследований противоречат друг другу, убедительных данных об эффективности адъювантной химиотерапии недостаточно. Поэтому адъювантная химиотерапия не является стандартом в лечении местнораспространенных сарком мягких тканей взрослого типа и может быть предложена как опция для пациентов группы высокого риска (степень злокачественности 2-3, глубокая локализация, диаметр более 5 см) [II,C]. Адъювантная химиотерапия не используется при гистологических вариантах, которые, как достоверно известно, нечувствительны к химиотерапии. Комбинированное лечение лучше начинать с химиотерапии. Достигнутый местный эффект может облегчить последующее оперативное вмешательство. Одно рандомизированное исследование (пациенты с саркомами мягких тканей, степенью злокачественности G2-G3, глубокая локализация, диаметр более 5 см) сообщает что, применение регионарной гипертермии в дополнение к системной химиотерапии обеспечивает преимущество в локальном контроле и безрецидивной выживаемости (преимущество в выживаемости не был продемонстрирован). Если адъювантная химиотерапия используется, она должна состоять из тех режимов химиотерапии, которые являются наиболее эффективными при более поздних стадиях заболевания. Стандарт лечения местных рецидивов аналогичен таковому при местнораспространенном процессе, за исключением более широкого использования пред- и послеоперационной лучевой терапии, если она не использовалась ранее.

Распространенный опухолевый процесс

- В случае метастатических, потенциально радикально операбельных метастазах в легкие стандартом лечения является полное удаление всех видимых проявлений болезни [IV,B]. Химиотерапия может быть добавлена как опция, с учетом

оценки прогностических факторов (короткий предшествующий период без проявлений болезни, большое количество метастазов), при отсутствии достоверных данных, что такое добавление улучшает результаты. Химиотерапию предпочтительно назначать перед хирургическим вмешательством, чтобы иметь возможность оценить опухолевый ответ и определить длительность лечения. В случае синхронных метастазов в легкие при отсутствии внелегочных проявлений болезни стандартом лечения является химиотерапия [IV,B]. Если метастазы в лёгких достигнут резектабельности, хирургическое лечение может быть предложено как опция.

- Стандартом лечения внелегочных проявлений заболевания является химиотерапия [I,A]. Внелегочные метастазы могут подлежать комплексному, в том числе и хирургическому лечению в исключительных случаях, как опция, с учетом их локализации и течения болезни.
- Стандартом первой линии химиотерапии диссеминированных сарком мягких тканей является назначение антрациклинов [I,A]. Не существует данных, что многокомпонентная химиотерапия на основе доксорубина превосходит по эффективности назначение доксорубина в качестве единственного химиотерапевтического агента с точки зрения общей выживаемости. Однако, наиболее высокий эффект ожидается при чувствительных гистологических типах опухолей. При общем хорошем состоянии комбинированная химиотерапия доксорубин + ифосфамид является предпочтительней, когда ожидается выраженный эффект со стороны опухоли. При ангиосаркомах альтернативной опцией является назначение таксанов, демонстрирующих высокую противоопухолевую активность при данном гистологическом типе [III, B].
- Иматиниб является стандартной медикаментозной терапией для пациентов с диссеминированной дерматофибросаркомой протуберанс или при локализованном процессе в случае угрозы выполнения калечащей операции в качестве предоперационной терапии.
- При неудаче антрациклин-содержащей химиотерапии, или невозможности её использования, могут применяться следующие варианты лечения, хотя и при отсутствии высокого уровня доказательности их эффективности. Пациентам, которые уже получали антрациклин содержащую химиотерапию, может быть рекомендован ифосфамид при условии, что он не назначался ранее. Пациентам, получавшим ранее стандартную дозу ифосфамида, может быть назначен ифосфамид в высоких дозах [IV,C]. Трабектедин применяется в качестве второй линии химиотерапии [II, B]. Его применение оказалось эффективным в лечении лейомиосаркомы и липосаркомы. Опухолевый ответ был получен и при других гистологических типах, включая миксоидную липосаркому и синовиальную саркому. Одно исследование продемонстрировало, что в качестве второй линии химиотерапии комбинация гемцитабин + доцетаксел более эффективна, чем гемцитабин в монорежиме [II,D]. Гемцитабин также показал наличие противоопухолевой активности в качестве единственного противоопухолевого агента и при лейомиосаркоме. Дакарбазин, назначенный в качестве второй линии химиотерапии, также обладает некоторой противоопухолевой активностью (вероятно, более всего в лечении лейомиосаркомы). Он также может быть добавлен к гемцитабину. Качественная симптоматическая терапия может назначаться у леченых ранее пациентов с прогрессирующей саркомой мягких тканей при исчерпанных возможностях лечения. Пациенты, получавшие химиотерапию и имеющие распространённый опухолевый процесс, являются кандидатами для клинических исследований. В отношении отдельных гистологических вариантов есть неподтвержденная информация об активности некоторых таргетных молекулярных агентов. Эти пациенты могут быть направлены в специализированные центры, где оценят возможность их участия в клинических исследованиях.

Наблюдение

- В настоящее время отсутствуют какие-либо опубликованные данные, определяющие алгоритм наблюдения пациентов, перенесших оперативное лечение по поводу локализованной формы болезни.
- Степень злокачественности опухоли определяет время развития рецидива. Такие факторы риска, как степень злокачественности опухоли, размер опухоли и локализация опухоли определяют тактику наблюдения. У пациентов с высоким риском рецидива болезни, как правило, возникает в течение 2-3 лет, в то время как у пациентов с низким риском рецидив может возникнуть позже.
- Прогрессирование наиболее часто возникает в легких. Раннее выявление местного рецидива или метастазов в легкие имеет прогностическое значение, так как потенциально операбельные метастазы в легкие протекают бессимптомно. Поэтому рутинное наблюдение должно быть сосредоточено на данной локализации. Хотя использование магнитно-резонансной томографии для выявления локального рецидива и компьютерной томографии для выявления метастазов в легкие приводит к более раннему диагностированию прогрессирования болезни в сравнении с регулярным осмотром и рентгенографией легких, необходимо отметить, что преимущество данных методов наблюдения с точки зрения отдаленных результатов требует своего дальнейшего подтверждения посредством проведения проспективных исследований.
- Практические подходы в некоторых клиниках заключаются в следующем. Пациенты со средней и высокой степенью злокачественности опухоли после хирургического лечения должны наблюдаться раз в 3-4 месяца в течение первых 2-3 лет, далее раз в 6 месяцев до 5 года наблюдения и далее 1 раз в год. Пациенты с низкой степенью злокачественности опухоли должны наблюдаться до выявления местного рецидива 1 раз в 4 месяца (при этом рентгенография или компьютерная томография органов грудной полости может выполняться с большими интервалами) в течение 3-5 лет, далее ежегодно.

Забрюшинные саркомы

- *Core*-биопсия является стандартной процедурой и для диагностики забрюшинных сарком. Она должна выполняться через живот. Открытая биопсия может применяться в отдельных случаях. И в том, и в другом случае биопсийный ход должен быть тщательно спланирован во избежание инфицирования и других осложнений.
- Обычно бывает достаточно данных радиологического исследования обычно бывает достаточно для установления диагноза опухолей липоматозной природы, если не планируется предоперационное лечение.
- Стандартом лечения локализованной болезни является хирургическое вмешательство, оптимальный вариант — забрюшинная резекция, то есть полное удаление опухоли вместе с органной резекцией en-block [IV,D].
- Значение предоперационного лечения при резектабельных опухолях не установлено. Таким образом, в отсутствии стандартов, применяются различные варианты, включая лучевую терапию, химиотерапию, химиолучевое лечение, региональная гипертермия в дополнение к химиотерапии. Есть данные, что предоперационное лечение не меняет степень хирургического вмешательства. Так же не установлено значение адъювантной химиотерапии.
- Послеоперационная лучевая терапия на ложе удалённой опухоли в дозах, рекомендуемых для сарком невыполнима в связи с развитием непереносимой токсичности и осложнений. В отдельных случаях, это может быть опцией для строго очерченных анатомических областей высокого риска.

Саркомы матки

- Эта группа включает в себя следующие варианты: лейомиосаркомы, эндометриальные стромальные саркомы (ранее эндометриальные стромальные саркомы низкой степени злокачественности), недифференцированные эндометриальные саркомы и смешанные саркомы. Карциносаркомы (злокачественные Мюллеровы опухоли) являются смешанными эпителиальными и мезенхимальными новообразованиями.
- Стандартом лечения всех этих опухолей при локализованном варианте заболевания является радикальная чрезбрюшинная гистерэктомия. Значение выполнения двусторонней сальпингоофорэктомии ещё не установлено. При эндометриальных стромальных саркомах, как правило, выполняется двусторонняя сальпингоофорэктомия, что обусловлено гормональной чувствительностью этих опухолей, лимфаденэктомия возможна с учетом высокой вероятности вовлечения в процесс лимфоузлов [IV,D]. Однако выполнение двусторонней сальпингоофорэктомии, как и лимфаденэктомии при лейомиосаркомах и недифференцированных саркомах высокой степени злокачественности, особенно у женщин в перименопаузе, не продемонстрировало своей целесообразности при отсутствии макроскопического вовлечения в опухолевый процесс. Хотя ретроспективные исследования продемонстрировали возможное уменьшение частоты местных рецидивов, в рандомизированном исследовании лучевая терапия не улучшала общей и безрецидивной выживаемости, и поэтому она не рекомендуется при лейомиосаркомах [II, C]. Таким образом, адъювантная лучевая терапия может использоваться как опция лишь в некоторых случаях, после междисциплинарного обсуждения совместно с пациентом, принимая во внимание особые факторы риска для местных рецидивов.
- Системное лечение метастатических эндометриальных стромальных сарком низкой степени злокачественности основывается на их чувствительности к гормональной терапии [V,D]. Обычно применяются прогестины, агонисты ЛН-РН, ингибиторы ароматазы. Назначение тамоксифена противопоказано, как и гормонозаместительная терапия, содержащая эстрогены. Хирургическое удаление легочных метастазов является опцией, применяемой исходя из особенностей течения болезни. Системное лечение лейомиосарком, недифференцированных эндометриальных сарком смешанных сарком аналогично таковому при саркомах мягких тканей у взрослых. В любом случае, оно должно быть отличным от злокачественных смешанных Мюллеровых опухолей.

Фиброматоз десмоидного типа

- Когда морфологическая дифференциальная диагностика затруднительна, может быть применён beta catenin мутационный анализ. Учитывая непредсказуемое течение болезни (с длительной стабилизацией болезни и даже иногда спонтанной регрессии, наряду с отсутствием метастатического потенциала) и функциональные проблемы, связанные с анатомическим расположением опухоли, осторожная политика выжидания может быть наилучшим вариантом [IV, B], после принятия решения совместно с пациентом, за исключением потенциально опасных для жизни экстра-абдоминальных (например, область головы и шеи) и интраабдоминальных локализаций десмоидов (брыжеечный фиброматоз). При такой тактике лечение откладывается до прогрессирования.
- Целесообразно выполнение МРТ, хотя считается, что наличие опухолевого сигнала не является значащим относительно развития болезни. При прогрессировании оптимальное лечение должно быть индивидуализировано и может состоять из хирургии (без любой адъювантной терапии), лучевой терапии, на-

блюдения, изолированной перфузии конечности (если поражение ограничено конечностью) или системная терапия (см. ниже) [V, D].

- Системные методы лечения включают в себя гормональные методы лечения (тамоксифен, торемифен, агонисты LH-RH) химиотерапию низкими дозами препаратов в комбинациях метотрексат + винбластин или метотрексат + винорельбин, низкие дозы интерферонов, иматиниб, химиотерапия аналогичная таковой при саркомах мягких тканей в тех же дозовых режимах. Целесообразно, в первую очередь, поэтапно использовать малотоксичные методы лечения.

Саркомы головы и шеи

- Эти саркомы возникают в сложных анатомических областях. Они должны подвергаться комплексному подходу с привлечением хирургов головы и шеи. Широко используется лучевая терапия. В большинстве случаев возможно выполнение оперативного вмешательства с интактными краями резекции.

Саркомы молочных желез

- Саркомы молочных желез включают в себя радиоиндуцированные и не радиоиндуцированные саркомы. Саркомы кожи области груди должны концептуально отличаться от сарком молочной железы.
- Ангиосаркома имеет более агрессивное течение, чем другие гистологические типы, в то время как злокачественные филозные опухоли (то есть те, которые имеют > 10 митозов в 10 полях зрения и отмечено стромальное разрастание) метастазируют в 20%-30 % случаев.
- Оптимальное лечение сарком молочной железы не определено, учитывая их редкость и гетерогенность. Можно применять органосохраняющие операции, в зависимости от размера опухоли, качества края резекции, а также, учитывая возможность лучевой терапии. Кроме того, у ангиосарком молочной железы есть тенденция к рецидивированию, поэтому мастэктомия (с вовлечением мышечной фасции) предпочтительнее, даже в комбинации с послеоперационной лучевой терапией.
- Лимфаденэктомия не выполняется вследствие отсутствия клинических доказательств эффективности. Что касается адъювантной химиотерапии, то применяются те же принципы, что и при саркомах мягких тканей. Для принятия решения нужно учитывать высокий риск местного и системного рецидива при ангиосаркомах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Amant F, Coosemans A, Debiec-Rychter M et al. Clinical management of uterine sarcomas. *Lancet Oncol* 2009; 10: 1188–1198.
2. Antman K, Crowley J, Balcerzak SP et al. An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1276–1285.
3. Blackmon SH, Shah N, Roth JA et al. Resection of pulmonary and extrapulmonary sarcomatous metastases is associated with long-term survival. *Ann Thorac Surg* 2009; 88: 877–884.
4. Bonvalot S, Rivoire M, Castaing M et al. Primary retroperitoneal sarcomas: a multivariate analysis of surgical factors associated with local control. *J Clin Oncol* 2009; 27: 31–37.
5. Demetri GD, Chawla SP, von Mehren M et al. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4188–4196.
6. Eggermont AMM. Isolated limb perfusion in the management of locally advanced extremity soft tissue sarcoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12: 469–483.
7. Fiore M, Rimareix F, Mariani L et al. Desmoid-type fibromatosis: a front-line conservative approach to select patients for surgical treatment. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 2587–2593.
8. Garcia-Carbonero R, Supko JG, Manola J et al. Phase II and pharmacokinetic study of ecteinascidin 743 in patients with progressive sarcomas of soft tissues of tissues

9. Gatta G, Ciccolallo L, Kunkler I et al. Survival from rare cancer in adults: a population-based study. *EUROCARE Working Group. Lancet Oncol* 2006; 7: 132–140.
10. Gronchi A, Lo Vullo S, Fiore M et al. Aggressive surgical policies in a retrospectively reviewed single-institution case series of retroperitoneal soft tissue sarcoma patients. *J Clin Oncol* 2009; 27: 24–30.
11. Grosso F, Jones RL, Demetri GD et al. Efficacy of trabectedin (ecteinascidin-743) in advanced pre-treated myxoid liposarcomas: a retrospective study. *Lancet Oncol* 2007; 8: 595–602.
12. Hensley ML, Maki R, Venkatraman E et al. Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2824–2831.
13. Janinis J, Patriki M, Vini L et al. The pharmacological treatment of aggressive fibromatosis: a systematic review. *Ann Oncol* 2003; 14: 181–190.
14. Le Cesne A, Antoine E, Spielmann M et al. High-dose ifosfamide: circumvention of resistance to standard-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1600–1608.
15. Maki RG, Wathen JK, Patel SR et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2755–2763.
16. Penel N, Bui BN, Bay JO et al. Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX Study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5269–5274.
17. Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F et al. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer* 2008; 113: 573–581.
18. Reed NS, Mangioni C, Malmström H et al. Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group Study (protocol 55874). *Eur J Cancer* 2008; 44: 808–818.
19. Rutkowski P, Van Glabbeke M, Rankin CJ. Imatinib Mesylate in Advanced Dermatofibrosarcoma Protuberans: Pooled Analysis of Two Phase II Clinical Trials. *J Clin Oncol* 2010 Mar 1 [Epub ahead of print].
20. Soft tissue sarcoma. In American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual*, 6th edition. New York: Springer 2002; 193–197.
21. Trojani M, Contesso G, Coindre JM et al. Soft-tissue sarcomas of adults; study of pathological prognostic variables and definition of a histopathological grading system. *Int J Cancer* 1984; 33: 37–42.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: август 2003 г.

Обновленная версия: март 2010 г.

Перевод с английского: О. В. Сехина

Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при остеосаркоме

P. C. W. Hogendoorn Department of Pathology, University Medical Center, Leiden, The Netherlands and Writing committee: N. Athanasou¹, S. Bielack², E. De Alava³, A. P. Dei Tos⁴, S. Ferrari⁵, H. Gelderblom⁶, R. Grimer⁷, K. Sundby Hall⁸, B. Hassan⁹, P. C. W. Hogendoorn¹, H. Jurgens¹¹, M. Paulussen¹², L. Rozeman¹³, A.H.M. Taminiau¹⁴, J. Whelan¹⁵ D. Vanel¹⁶

¹University of Oxford, Oxford, UK; ²Olgahospital, Stuttgart, Germany; ³Campus Miguele de Unamuno, Salamanca, Spain; ⁴Ospedale Civile, Treviso, Italy; ⁵Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna, Italy; ⁶University Medical Centre, Leiden, Netherlands; ⁷Royal Orthopaedic Hospital, Birmingham, United Kingdom; ⁸Norwegian Radium Hospital Oslo, Norway; ⁹Weatherall Institute of Molecular Medicine, Oxford, UK; ¹⁰University Medical Center, Leiden, Netherlands; ¹¹Universitätsklinikum, Münster, Germany; ¹²University Children's Hospital Basel, Switzerland; ¹³University Medical Center, Leiden, Netherlands; ¹⁴University Medical Center, Leiden, Netherlands; ¹⁵University College Hospital, London, UK and ¹⁶Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna, Italy

Остеосаркома

- Остеосаркома является самой частой первичной злокачественной опухолью костей (частота заболеваемости 0,2-3 на 100 тыс. населения ежегодно). Уровень частоты заболеваемости выше у подростков (0,8-11 на 100 тыс. ежегодно в возрасте 15-19 лет), остеосаркома составляет более 10% от всех солидных заболеваний данной возрастной категории.
- Соотношение мужчин и женщин приблизительно 1:4. Как правило, поражается метафиз длинных костей, обычно вокруг колена. Поражение осевого скелета или челюстно-лицевых костей встречается главным образом у взрослых.
- Обыкновенная остеогенная саркома высокой степени злокачественности составляет 80 %-90 % всех остеогенных сарком. Наиболее часто встречаются остеобластические, хондробластические и фибробластические подтипы остеосаркомы. К другим подтипам высокой степени злокачественности также относят телеангиэктотическую, мелкоклеточную остеосаркому и поверхностную остеосаркому. Центральная остеосаркома низкой степени злокачественности и параостальная остеосаркомы являются заболеваниями низкой степени злокачественности, в то время как периостальная остеосаркома является вариантом хондробластической остеосаркомы умеренной степени злокачественности.
- Факторы риска для возникновения остеогенной саркомы являются предшествующая лучевая терапия, болезнь Педжета (костей) и врожденные аномалии, такие как синдром Ли-Фраумени, синдром Вернера, синдром Ротмунда — Томсона, синдром Блума и наследственная ретинобластома.
- Первичные опухоли костей встречаются редко, составляя < 0,2% злокачественных опухолей, зарегистрированных в базе данных EURO CARE. Они имеют относительно высокую заболеваемость среди детей и подростков, и по-прежнему встречаются реже, чем доброкачественные опухоли костей, которые имеют схожую клиническую картину. В неспециализированных центрах их часто трудно диагностировать как злокачественные опухоли как клиницистам, радиологам, так и морфологам, что приводит к основным диагностическим затруднениям.
- Один из главных принципов настоящих клинических рекомендаций, что все пациенты с подозрением на злокачественную опухоль кости должны быть направлены в специализированный центр до биопсии.

- Первичные опухоли кости встречаются значительно реже, чем метастазы в кости у пожилых пациентов, которые в некоторых случаях могут имитировать первичную опухоль кости. Наличие боли, не связанной с механическим повреждением или ночной боли вокруг колена в любой возрастной группе, должно настораживать и приводить к немедленному обследованию. Увеличение в объеме будет присутствовать только в том случае, если опухоль проросла корковое вещество и растянула надкостницу.
- Общие сведения о гистологических типах первичных злокачественных опухолей кости, согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), представлены таблице №1. Используется несколько систем стадирования опухолей костей, однако они не совершенны и не являются общепринятыми.

Таблица №1. Классификация злокачественных опухолей кости ВОЗ, 2002 г.

Остеогенные опухоли	Остеосаркома	9180/3
	Обыкновенная	9180/3
	Хондробластическая	9181/3
	Фибробластическая	9182/3
	Остеобластическая	9180/3
	Телеангиэктатическая	9183/3
	Мелкоклеточная	9185/3
	Центральная низкой степени злокачественности	9187/3
	Вторичная	9180/3
	Параостальная	9192/3
	Периостальная	9193/3
	Поверхностная высокой степени злокачественности	9194/3
		9260/3
Саркома Юинга / примитивная нейроэктодермальная опухоль	Саркома Юинга	9260/3
Хондрогенные	Хондросаркома	9220/3
	Центральная, первичная и вторичная	9220/3
	Периферическая	9221/3
	Недифференцированная	9243/3
	Мезенхимальная	9240/3
	Светлоклеточная	9242/3
Фиброгенные опухоли	Фибросаркома	8810/3
Фиброгистиоцитарные	Злокачественная фиброзная гистиоцитома	8830/3
Гематопэтические опухоли	Плазмоклеточная миелома	9732/3
	Злокачественная лимфома, NOS	9590/3
Гигантоклеточная опухоль	Злокачественная гигантоклеточная опухоль	9250/3
Хордальные опухоли	Хордома	9370/3
Сосудистые опухоли	Ангиосаркома	9120/3
Гладкомышечные опухоли	Лейомиосаркома	8890/3
Липогенные опухоли	Липосаркома	8850/3
Смешанные опухоли	Адамантобластома	9261/3

**Настоящими рекомендациями не рассматриваются в качестве разновидностей костной опухоли следующие патологии: плазмоклеточная миелома и злокачественная лимфома кости.*

Саркома Юинга

- Саркома Юинга (ES) (включая примитивную нейроэктодермальную опухоль) является второй по частоте первичной злокачественной опухолью кости. Наиболее часто она возникает у детей и подростков, но также встречается и у взрослых. Медиана заболеваемости ~15 лет, преобладают мужчины в соотношении 1,5:1. Саркома Юинга диагностируется у белых с частотой 0,3 на 100000 населения ежегодно, у выходцев из Африки и Азии случаи заболевания редки.

У 25% пациентов опухоль локализуется в костях таза, в то время как у 50% опухоль локализуется на конечностях. Кроме того, достаточно часто поражаются ребра и позвоночник. Саркома Юинга может поражать любые кости и (реже у детей) возникает исключительно в мягких тканях.

Хондросаркома

- Хондросаркома одна из наиболее часто возникающих костных сарком у подростков. Частота встречаемости 0,1 на 10000 населения ежегодно, наиболее распространена в возрасте от 30 до 60 лет, соотношение мужчин/женщин ~1. Большинство хондросарком являются первичными злокачественными опухолями, и большая часть имеет низкую степень злокачественности (G1), а не высокому (G 2-3).
- Большинство хондросарком локализованы центрально в диаметафизальной области длинных костей, но они могут также определяться и в плоских костях, таких как кости таза, ребра и лопатка.
- Высоко злокачественная хондросаркома часто возникает в осевом скелете и длинных костях. В этих случаях они называются вторичные хондросаркомы и вторичные периферические хондросаркомы соответственно.
- Большинство хондросарком имеют обычный вариант, более редкие варианты включают мезенхимальную и светлоклеточную хондросаркому. В редких случаях обычные хондросаркомы могут дифференцироваться в агрессивную, высоко злокачественную опухоль с плохим прогнозом, так называемую недифференцированную хондросаркому. Большинство хондросарком имеют один первичный очаг, но могут встречаться и множественные первичные поражения у больных с множественной остеохондросаркомой и энхондроматозом.

Веретеноклеточные саркомы кости

- Веретеноклеточные саркомы кости составляют диагностически гетерогенную группу злокачественных опухолей, включая фибросаркому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, лейомиосаркому и недифференцированную саркому. Они возникают в аналогичных возрастных группах, что и хондросаркома, но локализация больше похожа на остеогенную саркому. Как правило, первичный очаг характеризуется болевым синдромом.
- Веретеноклеточные опухоли кости имеют высокую вероятность переломов. Они составляют от 2 % до 5 % первичных злокачественных опухолей кости. Истинную частоту заболеваемости установить трудно, так как два подтипа (злокачественная фиброзная гистиоцитома/фибросаркома) имеют высокую степень морфологических совпадений, что отражается в используемой терминологии.
- Мужчины заболевают чаще женщин.
- Отмечена связь с предшествующими болезнями (болезнь Педжета или инфаркт кости) или лучевой терапией в анамнезе. Это не типично для веретеноклеточной саркомы. После изучения различных морфологических образцов будет обнаружена или хондросаркома или остеосаркома.

Другие опухоли кости

- К их числу относятся адамантинома, хордома, злокачественная гигантоклеточная опухоль, ангиосаркома и липосаркома, имеющие специфические клинические проявления и лечение.

Диагноз и стадирование

- При сборе анамнеза следует обратить внимание на такие симптомы, как продолжительность, интенсивность и длительность жалоб, например, ночная боль или перелом. Кроме того, для опухолей кости характерны предшествующие

доброкачественные/злокачественные поражения, семейный анамнез и предшествующая лучевая терапия. Недавние травмы не исключают злокачественную опухоль и не должны препятствовать соответствующим диагностическим процедурам. Все пациенты должны пройти полный медицинский осмотр. Особое внимание следует уделить размеру, консистенции опухоли, её расположению и подвижности, отношению опухоли к кости и наличию локорегиональных лимфатических узлов.

- Вероятный диагноз опухоли кости, скорее всего, коррелирует с возрастом. До 5-летнего возраста деструктивное поражение кости обычно вызывает метастатическая нейробластома или эозинофильная гранулема; > 5 лет — чаще первичная саркома кости; > 40 лет, вероятнее всего, это метастаз или миеломная болезнь.
- На первом этапе диагностики выполняются обычные рентгенограммы костей в двух проекциях. КТ должна использоваться только в случае диагностических проблем или сомнений, чтобы более чётко визуализировать кальциноз, периостальный остеогенез, корковую деструкцию или вовлечение мягких тканей. Когда злокачественное новообразование не может быть исключено по результатам рентгенографии, следующий этап — МРТ кости со смежными суставами, которая является лучшей методикой для локального стадирования.
- Для исключения отдалённых метастазов и общего стадирования, необходимо выполнить сцинтиграфию кости, рентгенографию органов грудной клетки и КТ; наличие лимфоузлов небольшого размера не является специфическим для злокачественного заболевания.
- Для определения стадии и оценки эффективности лечения используется МРТ всего тела и ПЭТ. Соответствующие дополнительные исследования и биопсия должны быть выполнены в отношении любых локализаций, подозрительных на злокачественный процесс, так как точное установление стадии болезни определяет лечение и исход основного заболевания [III;B]. При хондросаркомах МРТ с внутривенным контрастированием может указать более точную локализацию для биопсии.

Биопсия

- При подозрении на первичную злокачественную опухоль кости должна быть выполнена биопсия, которая должна осуществляться в специализированном центре опытным хирургом при участии рентгенолога.
- Принципы биопсии:
 - минимальная контаминация нормальных тканей
 - во многих ситуациях **core**-биопсия будет более адекватна, если будет выполняться под контролем ультразвука, рентгенографии или КТ;
 - образцы тканей должны быть взяты как для цитологического, так и для морфологического исследования;
 - центральный образец опухоли должен быть заморожен для перспективных изучений;
 - образцы тканей должны быть изучены опытными патоморфологами;
 - направление должно содержать достаточно подробную информацию для морфолога, включая локализацию опухоли, возраст пациента и радиологический дифференциальный диагноз.
- В случае опухолей и опухолеподобных поражений скелета, желательно установить стадию поражения перед выполнением биопсии. Важное преимущество определения стадии до выполнения биопсии — возможность выбора места взятия биопсии, принимая во внимание возможное последующее хирургическое лечение, особенно, когда речь идёт о конечности и об органосохранной операции. Визуализирующие методы исследования могут также указать наи-

более характерную часть поражения. Предпочтение отдаётся множественной core-биопсии (например Jamshidi, но не тонко игольной аспирации) или открытой биопсии (в зависимости от локализации поражения, квалификации специалистов, сложности случая).

- Эксцизионная биопсия противопоказана во всех случаях, которые представляют возможность агрессивно-доброкачественного или злокачественного поражения, потому что иссечение без соблюдения онкологических принципов краёв раны, контаминирует больше тканей, чем допустимо. Если выполняется открытая биопсия, то используется продольный разрез.
- Чтобы убедиться, что место биопсии выбрано адекватно и материал информативен, рекомендуется рентген-контроль места биопсии и срочная консультация морфолога после взятия биопсии.
- При агрессивных и злокачественных опухолях кости ход биопсии следует рассматривать как контаминированный опухолевыми клетками. Он должен быть удален вместе с опухолью, чтобы избежать местный рецидив, включая возможные каналы, через которые были помещены дренажи. Ход биопсии должен быть чётко отмечен посредством маленького разреза или чернил, чтобы гарантировать точное его местоположение. В случаях вовлечения позвоночника, ламинэктомию или декомпрессию необходимо избегать, если нет необходимости в декомпрессии спинного мозга.
- Материал должен быть быстро, идеально в течение получаса, представлен для морфологического исследования; по прибытию и перед фиксацией в формалине, могут быть взяты опухолевые отпечатки. Ткани и клетки должны быть заморожены. Еще один вариант заключается в создании первичных клеточных культур для цитогенетики. Для криоконсервации и дальнейшего молекулярного изучения опухолевых образцов необходимо подписанное информированное согласие пациента.

Морфология

- В морфологическом заключении должен быть зарегистрирован характер костных образцов, то есть пункционная биопсия, кюретаж, иссечение (например, сегментальная резекция, ампутация конечности или другая сложная резекция, такая как гемипелвэктомия). Как правило, необходимо декальцинировать биопсию опухоли кости. Морфолог должен получить информацию относительно клинической/радиологической оценки опухоли, интраоперационные данные, получил ли пациент предоперационную химиотерапию.
- В резецированной кости должен быть отмечен измеренный в 3х плоскостях в мм размер опухоли. Должны быть описаны гистологические особенности опухоли, тип и подтип опухоли в соответствии с последними критериями ВОЗ. Ответ опухоли на предоперационную терапию характеризуется степенью некроза опухоли как более или менее 90% некрозов. В морфологическом заключении должна быть отмечена степень местного распространения опухоли, включая причастность определенных анатомических областей.
- Если края резекции чистые или вовлечены в опухолевый процесс, должно быть отмечено расстояние (в мм) от опухоли до самого близкого края резекции. Должны быть зарегистрированы результаты соответствующих вспомогательных исследований (например, иммуногистохимия).
- Опухоль должна быть классифицирована с использованием кодов SNOMED или МКБ-10.

Стадирование и оценка риска

- В идеале, все предполагаемые случаи опухоли кости должны быть обсуждены на междисциплинарном заседании с участием радиолога, морфолога, хирурга

и онколога. Это позволит свести к минимуму риск ошибки в диагностике, организации, оценки степени риска и лечения.

- Никаких определенных лабораторных тестов для диагностики саркомы кости нет. Тем не менее, некоторые из них полезны при изучении саркомы Юинга и остеосаркомы, а также могут иметь прогностическое значение, например, щелочная фосфатаза (ЩФ) и лактат дегидрогеназа (ЛДГ).

Остеосаркома

- Определение стадии: 75 % всех остеогенных сарком возникают в области колена. Обычно имеется болевой синдром, который постепенно нарастает и становится постоянным, боль ночная и зачастую не имеет связи с механическим повреждением. Наличие опухоли и ограничение движения в суставе — более поздние симптомы.
- Оценка степени риска: неблагоприятные прогностические факторы включают наличие метастазов, слабый лечебный патоморфоз на проведенную предоперационную химиотерапию, осевая или проксимальная локализация опухоли конечности, большой объем опухоли, повышение в сыворотке уровня ЩФ или ЛДГ, пожилой возраст [III, B]. При определении стадии заболевания следует использовать локальные методы диагностики как указано ниже.

Саркома Юинга

- Стадирование и молекулярная патология: саркомы Юинга являются мелко-круглоклеточными опухолями с положительными реакциями на CD99 и MIC2. Они относятся к опухолям высокой степени злокачественности. Для окончательного диагноза необходима биопсия, которая обеспечивает материал для обычного гистологического исследования, иммуногистохимии, молекулярной патологии и biobanking (свежий, нефиксированный материал).
- Молекулярно-биологические исследования показывают, что у всех сарком Юинга наблюдается нарушения в гене EWS на хромосоме 22. В большинстве случаев выявляется взаимная транслокация t (11; 22) (q24; q12), вместе с тем может определяться транслокация t (21; 22) (q22; q12) и другие [t(7;22), t(17;22), t(2;22)]. Большинство сарком Юинга выявляются при классическом окрашивании гематоксилин-эозином и иммуногистохимически, включая CD99. Если гистологический диагноз сомнителен, обязательно наличие транслокации в гене EWS [II, B]. Специализированные лаборатории для диагностики саркомы Юинга должны иметь как FISH, так и RT-ПЦР. Желательно участие специализированных лабораторий во внешней программе проверки качества. RT-PCR является исследованием выбора, при наличии замороженной ткани. FISH — хороший метод исследования при наличии парафинового блока или отпечатков. Анализ, использующий исследование разрыва EWS, не обнаруживающий слияния EWS—FLI1, а только перестановку EWS, которой не должно быть, является проблемой для интерпретации диагноза.
- Некоторые методы, такие как световая микроскопия аспирата костного мозга и биопсии участков дистальнее места поражения, являются обязательными. Изучается использование RT-PCR аспирата костного мозга (определение отдалённых метастазов). Прогностическое значение световой микроскопии ещё не доказано [IV,C].
- Цветной FISH/спектральный FISH может быть полезен для выявления множественной хромосомной перестройки в тех случаях, когда обычные молекулярные методы (FISH, RT-PCR) не информативны.
- Оценка степени риска: от 20 % до 25 % пациентов имеют метастазы (10% в легкие, 10% кости/костный мозг, 5% комбинации или другие). Определение стадии заболевания должно быть ориентировано на обнаружение метастазов в

легких, костях и костном мозге. Всем пациентам необходимо выполнить биопсию и аспирацию костного мозга до начала лечения.

- В настоящее время исследуется метод ПЦР при диагностике метастазов в костный мозг. Прогноз будет хуже при наличии костных метастазов, чем при локализации в легких / плевре (<20% по сравнению с 20% -40%, 5 — летняя выживаемость). Другие известные прогностические факторы — размер опухоли или объем, серологические уровни ЛДГ, осевая локализация или возраст > 15 лет. Слабый лечебный патоморфоз на предоперационную химиотерапию, нерадикальная операция или отсутствие оперативного лечения, являются ещё более неблагоприятными прогностическими факторами [II, V].

Хондросаркома

- Стадирование: большинство хондросарком представляют собой безболезненную опухоль. Боль в месте поражения может быть индикатором злокачественного развития.
- Оценка степени риска: дифференциальный диагноз между доброкачественной энхондромой или остеохондромой и хондросаркомой низкой степени злокачественности может вызывать затруднения. Хондросаркома чрезвычайно редко возникает в фалангах рук и ног, но в других длинных костях центральные хрящевые поражения нужно рассматривать как хондросаркому низкой степени злокачественности, пока не доказано обратное. Неоперабельные, местно распространённые и метастатические высокодифференцированные хондросаркомы имеют неблагоприятный прогноз из-за устойчивости к стандартному лечению, такому как лучевая терапия и химиотерапия.
- Прогноз зависит от гистологической оценки. Однако, гистологическая классификация порой подвергается различной интерпретации, хондросаркомы со II и III степенью злокачественности часто объединяют вместе. При хондросаркомах I степени злокачественности нет 100%-ого выживания, главным образом из-за местных рецидивов или перерождения в высокую степень злокачественности. Недифференцированные хондросаркомы более агрессивны и часто метастазируют.

Веретенноклеточные саркомы кости (ЗФГ/ФС)

- Веретенноклеточные саркомы обычно возникают в пожилом возрасте и характеризуются литическим поражением кости. Часто необходимо дифференцировать их с метастатическим поражением. Для верификации диагноза и определения стадии необходима биопсия. Распространены патологические переломы, которые перед фиксацией необходимо тщательно обследовать.

Лечение

Профилактика и лечение патологических переломов

- При существующих патологических переломах, возможно наличие первичной злокачественной опухоли в кости. Необходима адекватная оценка при помощи МРТ, в том числе после выполнения биопсии. Патологический перелом может привести к распространению опухолевых клеток в окружающих тканях и увеличивает риск местного рецидива. Таким образом, у больных с ослабленной костью, выявленной при осмотре, необходима иммобилизация участка биопсии. Как правило, используются внешние шины. В случаях перелома внутренняя фиксация противопоказана, поскольку она распространяет опухоль далее в кость и мягкие ткани, увеличивая тем самым риск местных рецидивов.
- Для контроля болевых ощущений рекомендуется внешнее шинирование.

- Предоперационная химиотерапия используется с расчётом на хороший клинический эффект. Это позволяет осуществить резекцию опухоли и вовлечённых в процесс мягких тканей.
- У больных с плохим ответом на химиотерапию или при опухолях малочувствительных к химиотерапии, рассматривается раннее хирургическое лечение — широкая резекция или в некоторых случаях ампутация.
- Для уменьшения частоты местных рецидивов радиочувствительных опухолей, может рассматриваться послеоперационная лучевая терапия. Может рассматриваться резекция, если она выполнима.

Системная терапия

- Поскольку злокачественные первичные опухоли кости встречаются достаточно редко, их лечение сложное. Рекомендуется направление таких пациентов в специализированные центры или в специализированные отделения, которые в состоянии обеспечить полный спектр лечения [IV,A].
- Лечение проводится в рамках совместных клинических исследований или принятых протоколов. В случае диагноза высоко злокачественной остеогенной саркомы, саркомы Юинга или веретеноклеточной саркомы, подтвержденные биопсией, показана химиотерапия, желательна в рамках клинических исследований.
- Химиотерапевтическое лечение обладает почечной, кардиальной и аудио токсичностью. Пациентам, которым планируется химиотерапевтическое лечение, необходимо исследовать функцию почек, сердечной деятельности и выполнить аудиограмму (в случае лечения платиновыми производными). Пациентам мужского пола репродуктивного возраста рекомендуется криоконсервация спермы. Для женщин — консультация врача с целью оценки репродуктивной функции.

Оценка лечения

Остеосаркома

- Изменение размера и оссификации опухоли не являются надежными критериями эффективности предоперационного лечения. При помощи МРТ полезно исследовать перитуморальный отёк, его исчезновение является хорошим ответом на лечение. Достоверна динамическая МРТ, но требует последовательных просмотров для оценки изменений в кровоснабжении опухоли.
- Ответ на лечение очевиден только после нескольких циклов химиотерапии. Необходимо избегать преждевременной и неоправданной смены химиотерапевтического режима.

Саркома Юинга

- Изменение в размерах мягких тканей легко оценивается при помощи МРТ и является весьма надежным показателем ответа опухоли на лечение. Динамическая МРТ при саркоме Юинга не столь объективна как при остеогенной саркоме, поскольку оставшаяся резидуальная опухоль может быть не обнаружена, но последующая ПЭТ имеет дополнительную самостоятельную ценность.

Хирургическое лечение

- Операция должна выполняться только после адекватного определения стадии болезни. В зависимости от гистологического варианта опухоли лечение мо-

жет начинаться с химиотерапии. Если возможно, должна выполняться широкая резекция единым блоком, но при необходимости (легко удаляемые кости, мышцы) можно расширить операционное поле. Необходимо учитывать последствия операции для сохранения функции конечности [III, B].

- Если есть показания для проведения послеоперационной лучевой терапии, во время операции должны использоваться титановые (MRI-inert) скобы. На препарате необходимо отметить края прилежащие к опухоли. Тип хирургической реконструкции будет зависеть от выбора пациента и хирурга, после совместного обсуждения различных вариантов.
- *Требования к протоколу операции.* Описываются все манипуляции, включая подход, отношение к жизненно важным структурам (сосуды, нервы), края резекции, анатомические соотношения (удаление, резекция), зоны риска (границы края) относительно резекции. Описывается размещение скоб в зонах риска и жизненно важных структурах, связанных с операционным полем, даётся описание пропорций в сантиметрах и описывается реконструкция. Вопросы к морфологу по отношению к препарату: соответствие морфологии удалённого препарата, морфологии биопсии. Радикальность проведенной операции на основании исследования краёв резекции. Особое внимание необходимо уделить различным костным структурам, нервам, мышцам, сосудам, хрящевой пластинке и т.д.

Лучевая терапия

- Значение лучевой терапии при остеогенной саркоме и хондросаркоме ограничено, но может быть необходимо в отдельных случаях или с паллиативной целью [IV, C]. Отличные результаты были доложены на примере хондросаркомы черепа с использованием протонного пучка. Частота локального контроля достигала 80-90%.
- Саркома Юинга — радиочувствительная опухоль. Лучевая терапия в комбинации с химиотерапией может локально контролировать опухоль. Если возможно выполнить операцию, она должна рассматриваться как первый этап лечения. Следует избегать нерадикальной операции, дополненной лучевой терапией, так как данная комбинация не лучше, чем только лучевая терапия. При нерадикальной операции она должна быть дополнена лучевой терапией.

Рекомендации по специфическому лечению

Остеосаркома

Локализованный опухолевый процесс

- Лечение больных с остеосаркомой высокой степени злокачественности заключается в проведении оперативного вмешательства и химиотерапии [Ib, A]. По сравнению только с хирургическим методом комбинированное лечение повысило безрецидивную выживаемость с 10-20% до >60%. Цель оперативного вмешательства заключается в том, чтобы максимально радикально удалить опухоль и сохранить функцию конечности, насколько это возможно. Доксорубидин, цисплатин, высокие дозы метотрексата и ифосфамид обладают противоопухолевой активностью при остеосаркоме [V, A]. Эти лекарства должны применяться с адекватной поддерживающей терапией в специализированных многопрофильных учреждениях опытными онкологами. Доксорубидин и цисплатин часто используются в качестве основного лечения, есть доказательства того, что они в комбинации с метотрексатом и /или ифосфамидом могут обеспечить дополнительную выгоду [II, A].

- Различные предоперационные и послеоперационные комбинации используются в общей практике и в клинических испытаниях, идеальная схема и оптимальная продолжительность лечения пока не определены. Большинство современных протоколов включают предоперационную химиотерапию. Применение только послеоперационной химиотерапии не улучшает выживаемость [I,B]. Лечение обычно занимает период 6-12 месяцев. Большинство современных протоколов применяют предоперационную химиотерапию, хотя до сих пор не доказано, что это улучшает результаты общей выживаемости по сравнению с проведением только послеоперационной химиотерапии. Использование гемопозитических факторов роста не приводило к улучшению общей выживаемости пациентов с остеосаркомой.
- Добавление иммунного модулятора мурамила к послеоперационной химиотерапии показало статистически значимое преимущество в общей выживаемости и статистически не достоверное преимущество в безрецидивной выживаемости в одном большом рандомизированном исследовании [II, B]. Трипептид Мурамил был одобрен в Европе для пациентов < 30 лет после радикальной операции по поводу локализованной остеосаркомы, но он не был реализован в текущих проспективных клинических исследованиях в Европе.
- Когда это возможно, пациенты с остеогенной саркомой должны получить химиотерапию в контексте проспективных исследований, которые рассматриваются как стандарт медицинской помощи. Степень лечебного патоморфоза на предоперационную химиотерапию является важным прогностическим фактором [I,A]. Указанные принципы комбинированного подхода применяются при лечении детей, подростков и молодых людей с центральной остеогенной саркомой высокой степени злокачественности, но также относятся и к взрослым пациентам в возрасте, по крайней мере, до 60 лет, и к больным с более редкими вариантами остеосарком высокой степени злокачественности, таким как поверхностная и вторичная [III, B]. Химиотерапия также рекомендуется для пожилых пациентов с остеогенной саркомой, используя адаптированные протоколы.
- Внекостная остеогенная саркома может быть подвергнута лечению в соответствии с режимами для высоко злокачественных сарком мягкой ткани или остеогенных сарком. Не существует общего мнения по этому вопросу среди экспертов. Центральная и параостальная остеогенная саркома низкой степени злокачественности — варианты с низким злокачественным потенциалом, которые лечатся только хирургическим путём [III, B].
- Тщательный анализ резецированной опухоли может выявить области высоко злокачественных изменений, тогда пациент должен лечиться по программе для обычной остеогенной саркомы. Точная роль химиотерапии не определена для периостальной и остеогенной саркомы челюсти.

Метастатический и рецидивный опухолевый процесс

- Лечение пациентов с первичной метастатической остеосаркомой похоже, а иногда и идентично лечению пациентов с локализованной формой заболевания, используется хирургическое удаление всех известных метастазов. Есть когорты пациентов, у которых может быть очень схожий или даже идентичный прогноз как с локализованным процессом, так и с метастатическим при обязательном хирургическом удалении всех известных метастатических очагов [III, B], обычно с использованием эксплоративной торакотомии, включая мануальное исследование легкого.
- Приблизительно 30% пациентов имеют первичную метастатическую форму заболевания, более 40% из них достигают хирургической ремиссии, которая обеспечивает длительную выживаемость. При лечении рецидивной остеоген-

ной саркомы необходимо принять во внимание сроки рецидива / метастазов, число метастазов и их локализацию.

- Лечение рецидивирующих остеогенных сарком в основном хирургическое. Прогноз неблагоприятный, выживаемость после рецидива < 20 %. Необходимо попытаться полностью удалить все метастазы [III, B], так как в противном случае, болезнь почти всегда фатальна. Более чем треть больных с повторной хирургической ремиссией выживают > 5 лет. Даже пациенты с многократными рецидивами могут быть вылечены, если рецидивы операбельны, и повторные торакотомии являются оправданными [III, B]. Компьютерная томография может недооценить и переоценить число метастазов.
- Роль химиотерапии второй линии при рецидивах остеосаркомы менее определена, чем хирургическое пособие, нет каких-либо принятых стандартных режимов. Наиболее часто используются комбинации ифосфамид ± этопозид ± карбоплатин. Ряд наблюдений сообщают, что использование химиотерапии второй линии коррелирует с ограниченным продлением общей выживаемости пациентов с неоперабельными метастазами, в то время как корреляция при операбельной болезни наблюдалась лишь в половине случаев.

Саркома Юинга

Локализованный опухолевый процесс

- С применением хирургии или одной только лучевой терапией, 5-летняя выживаемость составляет <10 %. При комплексном лечении, включая химиотерапию, выживаемость составляет 60 — 70 % при локализованных формах и 20 — 40 % при метастатической болезни.
- Во всех проводимых клинических исследованиях после биопсии проводится от 3 до 6 курсов индукционной химиотерапии, далее следует локальный метод лечения с последующим назначением от 6 до 10 курсов химиотерапии, обычно с 3-х недельным интервалом. Таким образом, продолжительность лечения составляет 8-12 месяцев.
- Наиболее активными химиопрепаратами являются доксорубин, циклофосфан, ифосфамид, винкристин, дактиномицин, этопозид. Фактически все активные программы лечения основаны на комбинациях из 4-6 перечисленных препаратов [I,A]. Интенсивность химиотерапии напрямую связана с результатом.
- Высокодозная химиотерапия с трансплантацией стволовых клеток крови по-прежнему исследуется при локализованных формах сарком Юинга высокого риска.
- Радикальная операция в тех случаях, когда она выполнима, расценивается как наилучшая возможность локального контроля. Частота местных рецидивов выше, если лучевая терапия используется в качестве единственной опции местного лечения. Одна лучевая терапия в монорежиме должна применяться только в случае невозможности выполнить радикальную операцию.
- Послеоперационная лучевая терапия должна проводиться в случае неадекватного хирургического вмешательства или когда при гистологическом исследовании удаленного материала определяется слабый лечебный патоморфоз (то есть выявляется более 10% живых опухолевых клеток) [IV,C].
- Нерадикальной операции следует избегать, так как в одном из исследований выявлено, что это не приводит ни к какому улучшению по сравнению с использованием только лучевой терапией.
- В лечении взрослых пациентов следует придерживаться тех же принципов. Однако, должна быть принята во внимание переносимость химиотерапии взрослыми при применении дозовых режимов протоколов, предусмотренных для лечения детей и подростков.

- Лечение пациентов с внескелетной саркомой Юинга аналогично лечению классической саркомы Юинга.

Метастатический и рецидивный опухолевый процесс

- Пациенты с метастатической болезнью должны получать лечение аналогичное тому, которое проводится при локализованной форме болезни. Несколько нерандомизированных исследований показали значение интенсивных и высокодозных режимов химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией костного мозга с обещающими результатами [III, V].
- У пациентов с легочными метастазами преимущество в выживаемости может быть достигнуто путем тотального облучения легкого [III, V]. Роль хирургической резекции остаточных метастазов не определена.
- Пациенты с метастазами в кости или костный мозг, а также пациенты с рецидивом болезни имеют плохой прогноз с 5-летней выживаемостью менее 20%. Единственным прогностическим фактором, имеющим значение при рецидиве, является время его возникновения: пациенты, у которых рецидив возник позже, чем через 2 года после установки диагноза имеют лучшие результаты лечения [III, V].
- Лечение доксорубицином обычно не проводится из-за достигнутой ранее кумулятивной дозы. При рецидивах не существует стандартов химиотерапии, чаще всего химиотерапия основывается на алкилирующих агентах (циклофосфан, ифосфамид) в комбинации с ингибиторами топоизомеразы (этопозид, топотекан) или иринотекан с темозоломидом. [III, V].

Хондросаркома

- Определение варианта хондросаркомы является трудной задачей и мнения варьируют даже среди экспертов. Опухоли хряща низкой степени злокачественности вряд ли будут метастазировать, но могут рецидивировать локально.
- Центральные хондросаркомы 1 степени злокачественности в длинных костях конечностей могут быть излечены кюретажем с или без адьювантного воздействия (например, фенол, цемент, криотерапия) с высокими шансами на успех.
- Периферические хондросаркомы низкой степени злокачественности (являющиеся результатом остеохондром) должны быть резецированы с захватом нормальных тканей.
- Высоко злокачественные хондросаркомы (включая светлоклеточную хондросаркому) и все хондросаркомы таза или осевого скелета должны быть оперированы в объеме широкой резекции. Последние данные свидетельствуют о том, что мезенхимальные хондросаркомы могут быть чувствительны к химиотерапии, поэтому может рассматриваться адьювантная или предоперационная химиотерапия.
- Сохраняется неопределенность в отношении чувствительности к химиотерапии недифференцированных хондросарком, но данный вид часто лечится как остеогенная саркома, но с более плохими результатами. Существует очень высокий риск местных рецидивов после иссечения недифференцированных хондросарком, особенно, если есть патологический перелом. Если широкая резекция не может быть применена, нужно рассматривать вариант ампутации.
- Хондросаркомы костей черепа часто не операбельны. В этих случаях рассматривается предоперационная протонная лучевая терапия для последующей циторедуктивной операции.

Лечение веретеноклеточных сарком

- Лечебная тактика аналогична таковой при остеосаркомах, где применяется химиотерапия и полная en-bloc резекция, включая мягкие ткани.

Лечение других опухолей кости

- Хордомы редкое заболевание с уровнем возникновения ~0.5/миллион населения ежегодно. Как правило, они возникают в крестце или основании черепа, повторяя гистологически остатки хорды.
- Ранее для лечения хордом использовалась радикальное хирургическое вмешательство, в настоящее время есть обнадеживающие данные о применении высоких доз лучевой терапии с использованием пучков протонов или ионов углерода. Важно, чтобы исследование проводилось в специализированных центрах, имеющих опыт в лечении этих опухолей.
- Данный вид опухоли метастазирует редко, но распространены местные рецидивы.
- Адамантинома кости, как правило, возникает в передней коре диафиза большеберцовой кости. Остеофиброзный подтип дисплазии имеет низкую степень злокачественности, но если резекция выполнена не радикально, возможен местный рецидив. Другие подтипы в большинстве случаев имеют склонность к метастазированию, как правило, проявляются клинически после длительного периода времени.
- Существует доказательства эффективности некоторых таргетных препаратов.

Наблюдение

- Наблюдение предназначено для выявления местного рецидива или метастатической болезни, когда возможно проведение эффективного лечения. Наблюдение за высоко злокачественными опухолями должно включать оценку локализации первичной опухоли и оценку функции конечности. Методы локальной оценки и рентген/КТ грудной клетки являются рутинными.
- Рекомендуемые интервалы для наблюдения после завершения химиотерапии от 6 недель до 3 месяцев первые 2 года; каждые 2-4 месяца в течение 3—4 лет; каждые 6 месяцев в течение 5—10 лет и после этого каждые 6-12 месяцев.
- При саркомах кости с низкой степенью злокачественности частота контрольных визитов может быть меньше и составляет 1 раз в 6 месяцев в течение 2 лет и затем ежегодно. Поздние метастазы, так же как местные рецидивы и функциональный дефицит, могут встречаться спустя более 10 лет, и не существует общего мнения для сроков наблюдения.
- При саркоме Юинга, где вероятно возникновение костных метастазов, дополнительно можно использовать скенирование костей скелета. Более современные методы (например, ПЭТ или МРТ всего тела) требуют дальнейшей оценки.
- Важно оценить отсроченную токсичность химиотерапии и лучевой терапии. Возможность развития индуцированных вторичных опухолей сохраняется и спустя > 10 лет после завершения лечения, в зависимости от режимов химиотерапии и применённой лучевой терапии. У больных, излечившихся от сарком кости, может возникнуть вторичный рак, связанный или независимый с лучевой терапией. Вторичная лейкемия, особенно острая миелоидная лейкемия, может наблюдаться после 2—5 лет после химиотерапии [III, B].

ЛИТЕРАТУРА

1. Stiller CA, Craft AW, Corazzini I. Survival of children with bone sarcoma in Europe since 1978: results from the EUROCARE study. *Eur J Cancer* 2001; 37:760—766.
2. van den Berg H, Kroon HM, Slaar A et al. Incidence of biopsy-proven bone tumors in children: a report based on the Dutch pathology registration PALGA. *J Pediatr Orthop* 2008; 28: 29—35.
3. Enneking WF. The issue of the biopsy. *J Bone Joint Surg Am* 1982; 64:1119—1120.
4. Simon MA. Biopsy of Musculoskeletal Tumors. *J Bone Joint Surg Am* 1982; 64: 1253—1257.
5. van den Berg H, Slaar A, Kroon HM et al. Results of diagnostic review in pediatric bone tumors and tumorlike lesions. *J Pediatr Orthop* 2008; 28: 561—564.
6. Mankin HJ, Lange TA, Spanier SS. The hazards of biopsy in patients with malignant primary bone and

- soft-tissue tumors. *J Bone Joint Surg Am* 1982; 64: 1121–1127.
7. Hauben EI, Hogendoorn PCW. Epidemiology of primary bone tumors and economical aspects of bone metastases. In Heymann D (ed.), *Bone Cancer. Progression and Therapeutic Approaches*, 1st edition. London: Academic Press 2009; 3–8.
 8. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F (eds): *WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone*. Lyon: IARC Press 2002.
 9. Hansen MF, Seton M, Merchant A. Osteosarcoma in Pagets disease of bone. *J Bone Miner Res* 2006; 21 (Suppl 2): 58–63.
 10. Fuchs B, Pritchard DJ. Etiology of osteosarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 2002; 40–52.
 11. Cotterill SJ, Parker L, Malcolm AJ et al. Incidence and survival for cancer in children and young adults in the North of England, 1968–1995: a report from the Northern Region Young Persons Malignant Disease Registry. *Br J Cancer* 2000; 83: 397–403.
 12. Bovee JVMG, Cleton-Jansen AM, Taminiau AHM et al. Emerging pathways in the development of chondrosarcoma of bone and implications for targeted treatment. *Lancet Oncol* 2005; 6: 599–607.
 13. Hallor KH, Staaf J, Bovee JVMG et al. Genomic profiling of chondrosarcoma: chromosomal patterns in central and peripheral tumors. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 2685–2694.
 14. Eefting D, Schrage YM, Geirnaerd MJ et al. Assessment of interobserver variability and histologic parameters to improve reliability in classification and grading of central cartilaginous tumors. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 50–57.
 15. Gelderblom H, Hogendoorn PCW, Dijkstra SD et al. The clinical approach towards chondrosarcoma. *Oncologist* 2008; 13: 320–329.
 16. Riedel RF, Larrier N, Dodd L et al. The clinical management of chondrosarcoma. *Curr Treat Options Oncol* 2009; 10: 94–106.
 17. Meyer JS, Nadel HR, Marina N et al. Imaging guidelines for children with Ewing sarcoma and osteosarcoma: a report from the Childrens Oncology Group Bone Tumor Committee. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51: 163–170.
 18. Picci P, Vanel D, Briccoli A et al. Computed tomography of pulmonary metastases from osteosarcoma: the less poor technique: a study of 51 patients with histological correlation. *Ann Oncol* 2001; 12: 1601–1604.
 19. Benz MR, Tchekmedyan N, Eilber FC et al. Utilization of positron emission tomography in the management of patients with sarcoma. *Curr Opin Oncol* 2009; 21: 345–351.
 20. Geirnaerd MJ, Hogendoorn PC, Bloem JL et al. Cartilaginous tumors: fast contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 2000; 214: 539–546.
 21. van der Bijl AE, Taminiau AHM, Hermans J et al. Accuracy of the Jamshidi trocar biopsy in the diagnosis of bone tumors. *Clin Orthop Relat Res* 1997; 334: 233–243.
 22. Pramesh CS, Deshpande MS, Pardiwala DN et al. Core needle biopsy for bone tumours. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27: 668–671.
 23. Altuntas AO, Slavin J, Smith PJ et al. Accuracy of computed tomography guided core needle biopsy of musculoskeletal tumours. *ANZ J Surg* 2005; 75: 187–191.
 24. Abdul-Karim FW, Bauer TW, Kilpatrick SE et al. Recommendations for the reporting of bone tumors. Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. *Hum Pathol* 2004; 35: 1173–1178.
 25. Bramer JA, van Linge JH, Grimer RJ et al. Prognostic factors in localized extremity osteosarcoma: a systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 1030–1036.
 26. Leavey PJ, Collier AB. Ewing sarcoma: prognostic criteria, outcomes and future treatment. *Expert Rev Anticancer Ther* 2008; 8: 617–624.
 27. Aurias A, Rimbaut C, Buffe D et al. Translocation involving chromosome 22 in Ewings sarcoma: a cytogenetic study of four fresh tumors. *Cancer Genet Cytogenet* 1984; 12: 21–25.
 28. Turc-Carel C, Philip I, Berger MP et al. Chromosome study of Ewings sarcoma (ES) cell lines. Consistency of a reciprocal translocation t(11;22)(q24;q12). translocation t(11;22)(q24;q12).
 29. Zoubek A, Pfeleiderer C, Salzer-Kuntschik M et al. Variability of EWS chimaeric transcripts in Ewing tumours: a comparison of clinical and molecular data. *Br J Cancer* 1994; 70: 908–913.
 30. Sorensen PH, Lessnick SL, Lopez-Terrada D et al. A second Ewings sarcoma translocation, t(21;22), fuses the EWS gene to another ETS-family transcription factor, ERG. *Nat Genet* 1994; 6: 146–151.
 31. Machado I, Noguera R, Pellin A et al. Molecular diagnosis of Ewing sarcoma family of tumors: a comparative analysis of 560 cases with FISH and RT-PCR. *Diagn Mol Pathol* 2009; 18: 189–199.
 32. Cangir A, Vietti TJ, Gehan EA et al. Ewings sarcoma metastatic at diagnosis. Results and comparisons of two intergroup Ewings sarcoma studies. *Cancer* 1990; 66: 887–893.
 33. Bernstein ML, Devidas M, Lafreniere D et al. Intensive therapy with growth factor support for patients with Ewing tumor metastatic at diagnosis: Pediatric Oncology Group/Childrens Cancer Group Phase II Study 9457—a report from the Childrens Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 152–159.
 34. Bacci G, Ferrari S, Bertoni F et al. Prognostic factors in nonmetastatic Ewings sarcoma of bone treated with adjuvant chemotherapy: analysis of 359 patients at the Istituto Ortopedico Rizzoli. *J Clin Oncol* 2000; 18: 4–11.
 35. Bacci G, Fornì C, Longhi A et al. Long-term outcome for patients with non metastatic Ewings sarcoma

- treated with adjuvant and neoadjuvant chemotherapies: 402 patients treated at Rizzoli between 1972 and 1992. *Eur J Cancer* 2004; 40: 73–83.
36. Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M et al. Prognostic factors in Ewings tumor of bone: analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewings Sarcoma Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3108–3114.
 37. Paulussen M, Ahrens S, Craft AW et al. Ewings tumors with primary lung metastases: survival analysis of 114 (European Intergroup) Cooperative Ewings Sarcoma Studies patients. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3044–3052.
 38. Pinkerton CR, Bataillard A, Guillo S et al. Treatment strategies for metastatic Ewings sarcoma. *Eur J Cancer* 2001; 37: 1338–1344.
 39. Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol* 2002; 20: 776–790.
 40. Schrage YM, Briaire-de Bruijn IH, de Miranda NF et al. Kinome profiling of chondrosarcoma reveals SRC-pathway activity and dasatinib as option for treatment. *Cancer Res* 2009; 69: 6216–6222.
 41. Souhami RL, Tannock I, Hohenberger JC, Horiot JC (eds), *Oxford Textbook of Oncology*. Oxford: Oxford University Press 2002.
 42. van der Woude HJ, Bloem JL, Hogendoorn PC. Preoperative evaluation and monitoring chemotherapy in patients with high-grade osteogenic and Ewings sarcoma: review of current imaging modalities. *Skeletal Radiol* 1998; 27: 57–71.
 43. van der Woude HJ, Bloem JL, Verstraete KL et al. Osteosarcoma and Ewings sarcoma after neoadjuvant chemotherapy: value of dynamic MR imaging in detecting viable tumor before surgery. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 165: 593–598.
 44. Shapeero LG, Vanel D. Imaging evaluation of the response of high-grade osteosarcoma and Ewing sarcoma to chemotherapy with emphasis on dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Semin Musculoskelet Radiol* 2000; 4: 137–146.
 45. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 1980; 153: 106–120.
 46. DeLaney TF, Park L, Goldberg SI et al. Radiotherapy for local control of osteosarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 492–498.
 47. Schwarz R, Bruland O, Cassoni A et al. The role of radiotherapy in osteosarcoma. *Cancer Treat Res* 2010; 152: 147–164.
 48. Noel G, Feuvret L, Ferrand R et al. Radiotherapeutic factors in the management of cervical-basal chordomas and chondrosarcomas. *Neurosurgery* 2004; 55: 1252–1260.
 49. Schuck A, Ahrens S, Paulussen M et al. Local therapy in localized Ewing tumors: results of 1058 patients treated in the CESS 81, CESS 86, and EICESS 92 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 168–177.
 50. Ferrari S, Smeland S, Mercuri M et al. Neoadjuvant chemotherapy with high dose Ifosfamide, high-dose methotrexate, cisplatin, and doxorubicin for patients with localized osteosarcoma of the extremity: a joint study by the Italian and Scandinavian Sarcoma Groups. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8845–8852.
 51. Arndt CA, Crist WM. Common musculoskeletal tumors of childhood and adolescence. *N Engl J Med* 1999; 341: 342–352.
 52. Carrle D, Bielack SS. Current strategies of chemotherapy in osteosarcoma. *Int Orthop* 2006; 30: 445–451.
 53. Lewis IJ, Nooij MA, Whelan J et al. Improvement in histologic response but not survival in osteosarcoma patients treated with intensified chemotherapy: a randomized phase III trial of the European Osteosarcoma Intergroup. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 112–128.
 54. Bielack SS, Machatschek JN, Flege S et al. Delaying surgery with chemotherapy for osteosarcoma of the extremities. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5: 1243–1256.
 55. Goorin AM, Schwartzentruber DJ, Devidas M et al. Presurgical chemotherapy compared with immediate surgery and adjuvant chemotherapy for nonmetastatic osteosarcoma: Pediatric Oncology Group Study POG-8651. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1574–1580.
 56. Meyers PA, Schwartz CL, Krailo MD et al. Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival—a report from the Childrens Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 633–638.
 57. Hunsberger S, Freidlin B, Smith MA. Complexities in interpretation of osteosarcoma clinical trial results. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3103–3104.
 58. Picci P, Sangiorgi L, Rougraff BT et al. Relationship of chemotherapy-induced necrosis and surgical margins to local recurrence in osteosarcoma. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2699–2705.
 59. Grimer RJ, Cannon SR, Taminiau AHM et al. Osteosarcoma over the age of forty. *Eur J Cancer* 2003; 39: 157–163.
 60. Kager L, Zoubek A, Potechger U et al. Primary metastatic osteosarcoma: presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. *J Clin Oncol* 2003;

21: 2011–2018.

61. Ferrari S, Briccoli A, Mercuri M et al. Postrelapse survival in osteosarcoma of the extremities: prognostic factors for long-term survival. *J Clin Oncol* 2003; 21: 710–715.
62. Kempf-Bielack B, Bielack SS, Jurgens H et al. Osteosarcoma relapse after combined modality therapy: an analysis of unselected patients in the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS). *J Clin Oncol* 2005; 23: 559–568.
63. EURO-E. W.I.N.G 99 treatment manual. <http://euro-ewing.klinikum.uni-muenster.de/> (last accessed 9 Nov 2009).
64. Bernstein M, Kovar H, Paulussen M et al. Ewings sarcoma family of tumors: current management. *Oncologist* 2006; 11: 503–519.
65. Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ et al. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewings sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med* 2003; 348: 694–701.
66. Nesbit ME, Jr., Gehan EA, Burgert EO Jr et al. Multimodal therapy for the management of primary, nonmetastatic Ewings sarcoma of bone: a long term follow-up of the First Intergroup study. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1664–1674.
67. Wagner LM, McAllister N, Goldsby RE et al. Temozolomide and intravenous irinotecan for treatment of advanced Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48: 132–139.
68. Paulussen M, Craft AW, Lewis I et al. Results of the EICESS-92 Study: two randomized trials of Ewings sarcoma treatment—cyclophosphamide compared with ifosfamide in standard-risk patients and assessment of benefit of etoposide added to standard treatment in high-risk patients. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4385–4393.
69. Hunold A, Weddeling N, Paulussen M et al. Topotecan and cyclophosphamide in patients with refractory or relapsed Ewing tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47: 795–800.
70. Cesari M, Bertoni F, Bacchini P et al. Mesenchymal chondrosarcoma: an analysis of patients treated at a single institution. *Tumori* 2007; 93: patients treated at a single institution. *Tumori* 2007; 93:
71. Dantonello TM, Int-Veen C, Leuschner I et al. Mesenchymal chondrosarcoma of soft tissues and bone in children, adolescents, and young adults: experiences of the CWS and COSS study groups. *Cancer* 2008; 112: 2424–2431.
72. Dickey ID, Rose PS, Fuchs B et al. Dedifferentiated chondrosarcoma: the role of chemotherapy with updated outcomes. *J Bone Joint Surg Am* 2004; 86-A: 2412–2418.
73. Grimer RJ, Gosheger G, Taminiau A et al. Dedifferentiated chondrosarcoma: prognostic factors and outcome from a European group. *Eur J Cancer* 2007; 43: 2060–2065.
74. Boriani S, Bandiera S, Biagini R et al. Chordoma of the mobile spine: fifty years of experience. *Spine (Phila Pa 1976)* 2006; 31: 493–503.
75. Schulz-Ertner D, Nikoghosyan A, Thilmann C et al. Results of carbon ion radiotherapy in 152 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 631–640.
76. Hazelbag HM, Taminiau AHM, Fleuren GJ et al. Adamantinoma of long bones. A clinicopathological study of thirty-two cases with emphasis on histological subtype, precursor lesion and biological behavior. *J Bone Joint Surg [Am]* 1994; 76A: 1482–1499.
77. Hazelbag HM, Hogendoorn PCW. Adamantinoma of long bones: current perspectives on clinical behaviour, histology and histogenesis. *Cancer J* 1996; 9: 26–31.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: март 2010 г.
Перевод с английского: О. В. Сехина

Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при раке щитовидной железы

F. Pacini¹, M. G. Castagna¹, L. Brilli¹ & G. Pentheroudakis²

¹Section of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Endocrinology and Metabolism and Biochemistry, University of Siena, Siena, Italy;

²Department of Medical Oncology, Ioannina University Hospital, Ioannina, Greece

Заболеваемость

- За последние 30 лет во многих странах отмечается рост заболеваемости раком щитовидной железы (с 3,6 на 100 тыс. чел. в 1937 году до 8,7 на 100 тыс. чел. в 2002 году), тогда как показатели смертности медленно снижаются. Повышение заболеваемости связано с улучшением диагностических методик (УЗИ шеи, тонкоигольная аспирационная биопсия). По данным наблюдения в центрах по изучению рака щитовидной железы около 60-80% карцином щитовидной железы, диагностированных современными методами, представлены микропапиллярными карциномами щитовидной железы (<1 см в диаметре), с хорошим клиническим прогнозом.

Диагностика

- Диагностика рака щитовидной железы основывается на выявлении узлов в щитовидной железе пальпаторно или посредством УЗИ шеи. Хотя узловые образования щитовидной железы встречаются достаточно часто (4-50% в зависимости от диагностического метода и возраста пациента), рак щитовидной железы встречается редко (~5% из всех узловых образований щитовидной железы).
- Тонкоигольная аспирационная биопсия должна быть выполнена при любых узловых образованиях щитовидной железы более 1 см в диаметре и в случае, если узел менее 1 см, но присутствуют клинические (облучение головы и шеи в анамнезе, отягощенный наследственный анамнез, патологические изменения при физикальном обследовании, аденопатия шейных лимфоузлов) или ультразвуковые (гипоэхогенность, микрокальцинаты, отсутствие периферического ареола, нечеткая граница и регионарная лимфаденопатия) подозрения на злокачественный характер патологических изменений.
- Цитологическое исследование материала, полученного путем тонкоигольной аспирационной биопсии является очень чувствительным методом дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований щитовидной железы. В случае недостаточного забора материала для цитологического исследования, тонкоигольная аспирационная биопсия должна быть выполнена повторно.
- Пациентам с фолликулярной неоплазией выполнение тонкоигольной аспирационной биопсии не показано. Таким пациентам, с нормальным уровнем ТТГ и при отрицательных результатах сканирования щитовидной железы, показано выполнение оперативного вмешательства [III, B].
- Исследование функциональной активности щитовидной железы и измерение уровня тиреоглобулина (ТГ) являются методами диагностики рака щитовидной железы, хотя их специфичность низка.
- Измерение уровня кальцитонина плазмы крови — достоверный способ диагностики некоторых случаев медулярного рака щитовидной железы (5-7% всех случаев рака щитовидной железы). Этот метод имеет большую чувстви-

тельность по сравнению с тонкоигольной аспирационной биопсией. По этой причине, измерение кальцитонина является неотъемлемой частью при диагностике узловых образований щитовидной железы [II, V].

Первичное лечение

- Первичному лечению различных типов рака щитовидной железы всегда должно предшествовать тщательное обследование с области шеи с использованием УЗИ для оценки статуса лимфатических узлов.
- Если диагноз рака щитовидной железы поставлен до операции, первичный опухолевый узел более 1 см в диаметре, или имеются небольшие в размерах метастатические узлы, мультифокальная или наследственная форма заболевания — методом выбора лечения таких пациентов является тотальная или субтотальная тиреоидэктомия. Менее обширное хирургическое вмешательство может быть приемлемо в случае унифокального рака щитовидной железы, диагностированного по данным гистологического исследования, выполненного после операции по поводу доброкачественных изменений щитовидной железы. При этом опухоль должна быть маленького размера, ограничена пределами щитовидной железы, и иметь благоприятный гистологический тип (классическая папиллярная или фолликулярный вариант папиллярной карциномы, или минимально инвазивная фолликулярная карцинома).
- Выполнение профилактической диссекции центральных лимфатических узлов, при отсутствии очевидных признаков поражения узлов — сомнительно. Нет никаких доказательств того, что профилактическая лимфодиссекция улучшает показатели безрецидивной или общей выживаемости, достигнутые последующим комбинированным лечением и наблюдением.
- В случае предоперационного выявления лимфоузлов, подозрительных на метастазы, и/или интраоперационно подтвержденных метастазах в лимфоузлах должна быть выполнена избирательная лимфодиссекция. В руках опытных специалистов такие хирургические осложнения, как парез возвратного гортанного нерва и гипопаратиреоидизм, крайне редки (1-2%).
- После операции обычно следует назначение радиоабляционной терапии изотопом йода ^{131}I (^{131}I), с целью воздействия на резидуальные ткани щитовидной железы и микроскопические резидуальные опухоли. Этот метод снижает риск локорегионарного рецидива и способствует улучшению длительной выживаемости и дальнейшему динамическому наблюдению, основанному на регулярном измерении уровня тиреоглобулина (ТГ) плазмы крови и радиоизотопном сканировании всего тела (с использованием радиоактивного йода) [I, A]. Более того, высокая активность ^{131}I обеспечивает высокую чувствительность посттерапевтического радиоизотопного сканирования тела.
- Радиоабляция ^{131}I рекомендована пациентам с высоким и низким риском рецидива заболевания, и показана пациентам с очень низким риском (пациенты с унифокальными T1 опухолями, <1 см в диаметре, с благоприятным гистологическим типом, отсутствием экстращитовидного распространения заболевания или без метастатического поражения лимфоузлов).
- Для эффективности радиоабляции ^{131}I необходима адекватная стимуляция тиреотропным гормоном. Методом выбора при подготовке к радиоабляции является назначение рекомбинантного человеческого тиреотропного гормона (рчТТГ). Последнее многоцентровое проспективное исследование показало, что этот метод намного эффективнее и безопаснее, чем применение левотироксина (ЛТ4). Частота успешных абляций равнозначная в обоих случаях, при этом отсутствует синдром отмены [II, V]. Основываясь на этих данных, в странах Европейского Союза в феврале 2005 года Европейским Фармацевтическим Агенством (EMA — European Medicine Agency) и в США в декабре 2007 года

FDA, было одобрено использование рекомбинантного человеческого ТТГ для подготовки к радиоизотопной терапии ^{131}I в фиксированной дозе 3700 MBq (100 mCi), проводимой после оперативного вмешательства для воздействия на резидуальные ткани щитовидной железы при высоко- и умеренно- дифференцированной карциноме щитовидной железы без проявлений метастатического процесса. Последнее рандомизированное проспективное исследование показало, что у пациентов получавших рчТТГ и пролеченных меньшей дозой ^{131}I — 1850 MBq (50 mCi) терапевтический эффект был равнозначен таковому при дозе ^{131}I 3700 MBq (100 mCi). Это наблюдение оказалось справедливым даже у пациентов с метастатическим поражением лимфоузлов. Также при использовании более малых доз ^{131}I достигается меньшая радиационная экспозиция всего организма [II, B].

Пост-абляционное стадирование и оценка риска

- Стадирование рака щитовидной железы основано на результатах гистологического исследования в комбинации с информацией, полученной после радиотерапии ^{131}I , УЗИ шеи на момент радио-абляции.
- Клиническое стадирование должно быть проведено в соответствии с классификацией UICC и AJCC (таблица №1).
- В соответствии с международной классификацией, Европейский Согласительный Консенсус выделил три категории риска для рака щитовидной железы:
 - Очень низкий риск: унифокальные опухоли T1(<1 см)N0M0, не распространяющиеся за пределы капсулы железы, с благоприятной гистологией (классический или фолликулярный вариант папиллярной или минимально инвазивной фолликулярной карциномы);
 - Низкий риск: T1 (>1 см) или T2 N0M0 или мультифокальные T1 N0M0;
 - Высокий риск: любая T3 – T4; или любая T, N1; или любая M1.
- В руководстве Американской Ассоциации по Заболеваниям Щитовидной Железы (American Thyroid Association Guidelines) выделены следующие группы риска:
 - Низкий риск: T1-2 N0 M0, отсутствие агрессивной гистологии или сосудистой инвазии;
 - Промежуточный риск: T3 или опухоль с агрессивной гистологией или сосудистой инвазией;
 - Высокий риск: T4; или любая T, N1; или M1.

Таблица №1. AJCC* -TNM классификация рака щитовидной железы (6 издание)

<p>Изменения, внесенные в 6 издание</p> <p>Стадирование опухоли (T) пересмотрено, внесены изменения</p> <ul style="list-style-type: none"> • T4 разделена на T4a и T4b • Классификация лимфоузлов (N) пересмотрена • Все анапластические карциномы считаются T4. Категория T4 для анапластических карцином разделена на T4a (интратиреоидная анапластическая карцинома — резектабельная) и T4b (экстратиреоидная анапластическая карцинома — нерезектабельная) • Для папиллярных и фолликулярных карцином, подгруппа объединявшая пациентов >45 лет была пересмотрена. Стадия III включает опухоли с минимальным экстраорганым распространением. Стадия IVA включает опухоли любого размера, распространяющиеся за пределы капсулы щитовидной железы, поражающие подкожные мягкие ткани, гортань, трахею, пищевод или возвратный гортанный нерв. Стадия IVB включает опухоли, распространяющиеся на превертебральную фасцию, сонную артерию или сосуды средостения. Стадия IVB включает распространенные опухоли с отдаленными метастазами. 	
T0	Нет признаков первичной опухоли
T1	Опухоль ≤2 см в наибольшем размере, ограничена щитовидной железой (приложение к 6 изданию: T1a опухоль ≤1 см; T1b опухоль 1-2 см)
T2	Опухоль 2-4 см в наибольшем измерении, ограничена щитовидной железой
T3	Опухоль >4 см в наибольшем измерении, ограничена щитовидной железой или опухоль с минимальным экстраорганым распространением (например, распространение на грудинощитовидную мышцу или паратиреоидные мягкие ткани)
T4	Исключена
T4a	Опухоль любого размера, распространяющаяся за пределы капсулы щитовидной железы с вовлечением подкожной жировой клетчатки, гортани, трахеи, пищевода или возвратного гортанного нерва
T4b	Опухоль распространяется на паравerteбральную фасцию или охватывает сонную артерию или сосуды средостения. Все анапластические карциномы отнесены к T4 опухолем
T4a	Интратиреоидная анапластическая карцинома — резектабельная
T4b	Экстратиреоидная анапластическая карцинома — нерезектабельная
Региональные лимфатические узлы — центральные, латеральные шейные и верхние медиастинальные лимфатические узлы	
NX	Региональные лимфоузлы не могут быть оценены
N0	Нет метастазов в региональных лимфоузлах
N1	Метастазы в региональных лимфоузлах
N1a	Метастазирование до уровня VI (претрахеальные, паратрахеальные и преларингеальные/Delphian лимфатические узлы)
N1b	Метастазирование в унилатеральные, билатеральные, контралатеральные или верхние медиастинальные лимфатические узлы
Отдаленные метастазы	
MX	Отдаленные метастазы не могут быть оценены
M0	Нет отдаленных метастазов
M1	Отдаленные метастазы

*AJCC, American Joint Committee on Cancer

Лечение рецидива или персистирующих форм заболевания

- Пациентам с признаками персистирования заболевания, или тем, у которых со временем выявлено повышение уровня ТГ плазмы крови, необходима инструментальная визуализация и подтверждение локализации рецидива. Такие пациенты нуждаются в соответствующем лечении, включая радиотерапию ¹³¹I.
- В этой группе: 5-10% — пациенты с локальными или дистанционными метастазами, выявленными на момент постановки диагноза и 5-10% — пациенты с рецидивом заболевания, возникшим в процессе наблюдения.
- При проведении адекватного лечения 2/3 пациентов с локальными проявлениями заболевания и 1/3 пациентов с метастатическим процессом могут достигнуть полной ремиссии.
- Лечение локального регионального рецидива основано на комбинировании операции и лучевой терапии [III, B]. Дистанционная лучевая терапия показана в тех случаях, когда не возможно выполнение радикальной операции в оптимальном объеме, или когда опухоль не накапливает радиоактивный йод.
- Отдаленные метастазы могут быть успешно пролечены, если они: накапливают радиоактивный йод, локализованные в легких маленькие очаги (не видимые на рентгенограмме). На макро узлы в легких может быть так же оказано успешное воздействие радиотерапии ¹³¹I, но частота полного излечения очень низка [III, B]. Костные метастазы имеют наихудший прогноз даже в случае агрессивного лечения комбинацией радио-йод терапии и дистанционной лучевой терапии. Метастазы в головной мозг встречаются сравнительно редко и, обычно, обуславливают плохой прогноз. Хирургическая резекция и/или дистанционная лучевая терапия представляют собой единственный вариант лечебной тактики при метастатическом поражении головного мозга.
- Химиотерапия показана пациентам с прогрессированием заболевания, у которых другие методы лечения оказались не эффективными. Результаты паллиативной химиотерапии, как правило, неутешительные.
- Таргетная терапия — новая эра в лечении онкологических заболеваний — и в частности — многообещающая альтернатива при рецидиве рака щитовидной железы. Таргетная терапия направлена на ингибирование специфических молекулярных мишеней играющих важную роль в процессах опухолевого роста и прогрессирования. Наиболее распространенной мишенью для таргетной терапии является RET протоонкоген — тирозин-киназный рецептор, повышенная экспрессия которого отмечается приблизительно в 30-40% случаев папиллярной карциномы щитовидной железы и, в большинстве случаев, при медулярном раке щитовидной железы. Некоторые таргетные препараты уже проходят II и III фазы клинических исследований, промежуточные результаты которых многообещающие [II, C].

Наблюдение

- Цель наблюдения — раннее выявление и лечение персистирования, регионального рецидива или прогрессирования заболевания (метастатической болезни). Большинство локальных рецидивов развивается и выявляется в первые три года после постановки диагноза. Хотя, в редких случаях, локальный или отдаленный рецидив заболевания может развиваться и в более поздние сроки наблюдения, даже спустя 20 лет после первичного лечения.
- В течение 2-3 месяцев после первичного лечения должны проводиться функциональные тесты щитовидной железы (исследование уровня свободного Т3, свободного Т4, ТТГ) для оценки адекватности супрессивной терапии ЛТ4.
- В течение 6-12 месяцев наблюдение направлено на подтверждение клинически полной ремиссии. Пациенты подвергаются физикальному осмотру, УЗИ области шеи, оценке уровня ТГ плазмы крови на фоне стимуляции рчТТГ, с вы-

полнением (или без) радиоизотопного сканирования всего тела. В этот период большинство (около 80%) пациентов будет из группы низкого риска, будет отмечена нормальная УЗИ-картина и субклинический (<1.0 нг/мл) уровень ТГ плазмы крови на фоне стимуляции рчТТГ, отсутствие сывороточных антител к тироглобулину. Проведение радиоизотопного сканирования в этой группе пациентов не добавило какой-либо диагностической значимости и может быть исключено из плана обследования.

- Пациенты низкой группы риска могут считаться полностью излеченными. Частота поздних рецидивов в этой группе очень низка ($<1.0\%$ за 10 лет).
- У пациентов с ремиссией заболевания супрессивная терапия может быть переведена на заместительную терапию ЛТ4, с поддержанием целевого уровня ТТГ плазмы крови в пределах нормальных показателей. Последующее наблюдение за этими пациентами должно включать ежегодный физикальный осмотр, определение уровня ТТГ плазмы крови на фоне заместительной терапии ЛТ4, ультразвуковое исследование области шеи.
- Проведение повторного теста рчТТГ-тироглобулин в процессе последующего обследования является спорным вопросом. По данным литературы, добавочный рчТТГ-стимулирующий тест имеет незначительную клиническую значимость в случаях, когда нет никаких биохимических (неопределяемый основной и стимулированный уровень плазменного ТГ) или клинических (визуальных) признаков заболевания на момент проведения первого рчТТГ-ТГ теста [II, V].
- В последнее время становятся доступными новые методы определения сывороточного уровня ТГ с функциональной чувствительностью <0.1 нг/мл. По данным многих авторов, в случае не измеряемого уровня ТГ плазмы крови (<0.1 нг/мл) и проведении повторного исследования с помощью ультра чувствительного анализа, можно выявить повышение уровня ТГ, так же как и при его стимуляции. Таким образом, авторы рекомендуют отказаться от проведения стимулирующих ТГ тестов. Лимитирующим фактором широкого распространения новых ультра чувствительных методик является их дороговизна, при низкой специфичности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 71–96.
2. Leenhardt L, Bernier MO, Boin-Pineau MH et al. Advances in diagnostic practices affect thyroid cancer incidence in France. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 133–139.
3. Levi F, Randimbison L, Te VC et al. Thyroid cancer in Vaud, Switzerland: an update. *Thyroid* 2002; 12: 163–168.
4. Pacini F, Burrioni L, Ciuoli C et al. Management of thyroid nodules: a clinicopathological evidence-based approach. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 1443–1449.
5. Cap J, Ryska A, Rehorkova P et al. Sensitivity and specificity of the fine needle aspiration biopsy of the thyroid: clinical point of view. *Clin Endocrinol* 1999; 51: 509–515.
6. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 787–803.
7. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR et al. The American Thyroid Association Guidelines Taskforce Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006; 16: 109–142.
8. Elisei R, Bottici V, Luchetti F et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 163–168.
9. Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M et al. Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin in differentiated thyroid carcinoma: results of an international, randomized, controlled study. *J Clin Endocrinol* 2006; 91: 926–932.
10. Pilli T, Brianzoni E, Capocchetti F et al. A comparison of 1850 (50 mCi) and 3700 MBq (100 mCi) 131 -iodine administered doses for recombinant thyrotropin-stimulated postoperative thyroid remnant ablation in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3542–3546.
11. Wittekind C, Compton CC, Greene FL et al. TNM residual tumor classification revisited. *Cancer* 2002; 94: 2511–2516.

12. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994; 97: 418–428.
13. Schlumberger M, Borget I, De Pouvourville G et al. Recombinant human thyroidstimulating hormone: use in papillary and follicular thyroid cancer. *Horm Res* 2007; 67 (Suppl 1): 132–142.
14. Pacini F, Capezzone M, Elisei R et al. Diagnostic 131-iodine whole-body scan may be avoided in thyroid cancer patients who have undetectable stimulated serum Tg levels after initial treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1499–1501.
15. Cailleux AF, Baudin E, Travagli JP et al. Is diagnostic iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid cancer? *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 175–178.
16. Biondi B, Filetti S, Schlumberger M. Thyroid-hormone therapy and thyroid cancer: a reassessment. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2005; 1: 32–40.
17. Kloos RT, Mazzaferri EL. A single recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin measurement predicts differentiated thyroid carcinoma metastases three to five years later. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5047–5057.
18. Castagna MG, Brilli L, Pilli T et al. Limited value of repeat recombinant human thyrotropin (rhTSH)-stimulated thyroglobulin testing in differentiated thyroid carcinoma patients with previous negative rhTSH-stimulated thyroglobulin and undetectable basal serum thyroglobulin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 76–81.
19. Iervasi A, Iervasi G, Ferdeghini M et al. Clinical relevance of highly sensitive Tg assay in monitoring patients treated for differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol* 2007; 67: 434–441.
20. Smallridge RC, Meek SE, Morgan MA et al. Monitoring thyroglobulin in a sensitive immunoassay has comparable sensitivity to recombinant human TSHstimulated thyroglobulin in follow-up of thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 82–87.
21. Schlumberger M, Hitzel A, Toubert ME et al. Comparison of seven serum thyroglobulin assays in the follow-up of papillary and follicular thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2487–2495.
22. Pacini F, Cetani F, Miccoli P et al. Outcome of 309 patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma treated with radioiodine. *World J Surg* 1994; 18: 600–604.
23. Durante C, Haddy N, Baudin E et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2892–2899.
24. Pennell NA, Daniels GH, Haddad RI et al. A phase II study of gefitinib in patients with advanced thyroid cancer. *Thyroid* 2008; 18: 317–323.
25. Sherman SI, Schlumberger M, Doz J et al. Initial results from a phase II trial of motesanib diphosphate (AMG 706) in patients with differentiated thyroid cancer. Forty-third Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO 2007), June 1–4, Chicago, IL.
26. Wells SA, Gosnell JE, Gagel RF et al. Vandetanib in metastatic hereditary medullary thyroid cancer: follow-up results of an open-label phase III trial. Fortythird Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO 2007), June 1–4, Chicago, IL (Abstr 6018).

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: февраль 2002 г.

Обновленная версия: октябрь 2008 г.

Перевод с английского: г-р С. Сомасундарам

Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при нейроэндокринных опухолях легких и тимуса

K. Öberg¹, P. Hellman², D. Kwekkeboom³ & S. Jelic⁴

¹Department of Endocrine Oncology, University Hospital;

²Department of Surgery, University Hospital, Uppsala, Sweden;

³Department of Nuclear Medicine, Erasmus University, Rotterdam, Netherlands;

⁴Internal Medicine Service, Institute of Oncology and Radiology, Belgrade, Serbia

Заболееаемость

- Ежегодная заболеваемость типичными и атипичными карциноидными опухолями легких составляет 0,6/100 тыс. чел. в год, а стандартизованный показатель заболеваемости опухолями тимуса — 0,01/100 тыс.чел. в год. 25% всех карциноидных опухолей локализируются в дыхательных путях. Карциноиды легких составляют 1-2% от всех опухолей легких. Карциноидные опухоли легких и тимуса могут являться составной частью сложного синдрома множественной нейроэндокринной неоплазии I типа (MEN-1).

Диагноз

- Около 70% всех карциноидов локализируются в главных бронхах и 1/3 в периферических отделах легких. Чаще всего они развиваются в правом легком, преимущественно в средней доле. У 92% пациентов в клинической картине имеются кровохарканье, кашель, рецидивирующая легочная инфекция, лихорадка, дискомфорт в груди и локализованные хрипы.
- У пациентов с карциноидами легких и тимуса карциноидный синдром встречается очень редко, до 2%. Серотонин является наиболее часто определяемым пептидом, вызывающим карциноидный синдром. Порой, карциноидный криз может случиться у изначально бессимптомных пациентов после бронхоскопической биопсии или хирургической манипуляции. Приблизительно у 2% пациентов с карциноидами легких и тимуса есть синдром Кушинга, обусловленный эктопической выработкой адренокортикотропного гормона (АКТГ).
- Диагностические процедуры включают в себя рентгенограмму органов грудной клетки, компьютерную томографию, бронхоскопию, в отдельных случаях сцинтиграфию с использованием изотопов к рецепторам соматостатина, в то время как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с флюородеоксиглюкозой (ФДГ) часто дает ложно — отрицательные результаты и не рекомендуется к использованию.
- Диагноз устанавливается на основании гистологического исследования и определения нейроэндокринных маркеров иммуногистохимическими методами. Для диагностики опухолей тимуса может потребоваться торакотомия. При легочной локализации у пациентов с центрально расположенными карциноидами во время бронхоскопического исследования выполняется биопсия. Использование ригидного бронхоскопа имеет преимущество в заборе большего объема материала, более достоверного для исследования. Для снижения риска кровотечения перед выполнением биопсии через бронхоскоп вводят раствор эпинефрина. "Brush" цитология не имеет значения для диагностики нейроэндокринных опухолей.
- Гистологическая классификация нейроэндокринных опухолей легкого:

- типичный карциноид, характеризующийся высокой степенью дифференцировки и низким митотическим индексом.
- атипичный карциноид, характеризующийся более высоким митотическим индексом, меньше 10/10HPF, и отдельными участками очагового некроза.
- Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома, которую бывает сложно отличить от атипичного карциноида; характеризуется большим митотическим индексом ($>10/10\text{HPF}$) и более распространенными некрозами.
- Мелкоклеточный рак легких (МКРЛ) — самая низкодифференцированная нейроэндокринная опухоль легких, называемая также классической “овсяноклеточной карциномой”. Митотический индекс очень высокий (больше 80/10 HPF) с обширными зонами некроза. МКРЛ рассматривается в отдельной главе Клинических рекомендаций ESMO.
- Как типичный, так и атипичный карциноиды легких могут экспрессировать нейроэндокринные маркеры, выявляемые иммуногистохимическими методами (хромогранин-А, синаптофизин и нейронспецифическая энолаза) и рецепторы к соматостатину. То же касается карциноидов тимуса, которые экспрессируют нейронспецифическую энолазу в 73%, соматостатин в 36% и АКТГ в 27% случаев. Крупноклеточная карцинома и мелкоклеточный рак легких мало экспрессируют синаптофизин и нейронспецифическая энолазу и редко экспрессируют хромогранин-А. При последних двух гистологических вариантах также обнаруживаются мутации хромосомы p53.
- Нейроэндокринные опухоли тимуса могут иметь разные степени дифференцировки от типичного высоко дифференцированного карциноида до мелкоклеточного рака.

Стадирование и факторы риска

- Для нейроэндокринных опухолей легких не существует какого-либо особого стадирования по системе TNM. TNM стадирование осуществляется по критериям, применимым к немелкоклеточному раку легких. Классификация по системе TNM и стадирование карциноидов тимуса следует общим правилам, применимым к опухолям тимуса, и представлена в таблице №1.
- Рентгенограмма органов грудной клетки позволяет предположить диагноз, но лучшими методами для диагностики нейроэндокринных опухолей легких являются КТ и бронхоскопия с ультрасонографией и биопсией [III, B].
- В связи с тем, что 80% типичных карциноидов легких экспрессируют рецепторы соматостатина, скинтиграфия с использованием изотопов к рецепторам соматостатина может быть высоко информативной [III, B].
- Для выявления первичных очагов и метастазов карциноидов тимуса рекомендуется выполнять КТ или МРТ с внутривенным контрастированием.
- Скинтиграфия с использованием изотопов к рецепторам соматостатина является дополнительным методом.
- Биохимические показатели зависят от гистологического типа нейроэндокринной опухоли легких. Типичный карциноид характеризуется повышенным уровнем хромогранина-А [III, B] в плазме крови. При наличии симптомов, обусловленных гормональной активностью, может отмечаться повышение уровня АКТГ в плазме, соматолиберина, инсулиноподобного фактора роста, 5-гидроксисульфусной кислоты или метаболитов гистамина, а также уровня кортизола в моче [III, B]. Биохимический профиль карциноида тимуса обычно похож на профиль при карциноидной опухоли легких.
- Типичный карциноид — вяло текущая опухоль с низкой вероятностью возникновения рецидива. После радикального удаления метастазы возникают редко (7% случаев). 5-летняя выживаемость составляет 80%, в то время как уровень 5-летней выживаемости при атипичном карциноиде составляет 60%.

- Как крупноклеточная нейроэндокринная карцинома, так и МКРЛ характеризуются плохим прогнозом с 5-летним уровнем выживаемости меньше 10 %.
- Карциноиды тимуса, при большей выживаемости в отдельных случаях, имеют низкий процент излечиваемости (в среднем 10-15%); поэтому в целом имеют общий прогноз хуже, чем карциноиды легких.

Лечение

Локализованные опухоли

- Хирургический метод является основным методом лечения всех локализованных типов типичных и атипичных карциноидов, как легких, так и тимуса с уровнем 5-летней выживаемости от 80 до 100%. Оперативное вмешательство не является ведущим при крупноклеточной карциноме и МКРЛ, за исключением опухолей небольшого размера, например при T1-2 N0; гистологическая верификация периферически расположенных опухолей небольшого размера позволяет их радикально удалить.
- Хирургический доступ зависит от размера, локализации и типа ткани. Удаление пристеночного типичного карциноида легких можно выполнить бронхоскопическим методом (когда бронхоскопия должна выполняться под контролем КТ), который может привести к полному излечению значительного количества пациентов. Опухоли, не соответствующие критериям эндобронхиальной резекции, можно удалить методами краевой резекции легкого, сегментэктомии, лобэктомии или пневмонэктомии.
- При локализованных формах [III, V] возможно дистанционное облучение очага, особенно если не планируется проведение хирургического вмешательства. Эндобронхиальное лазерное лечение, хоть и не является патогенетическим, можно использовать в определенных случаях для лечения обструкции дыхательных путей.

Метастатические и рецидивные опухоли

- Стандартным методом лечения метастатических карциноидов легких и тимуса является химиотерапия в сочетании с хирургией, когда это возможно, хотя существующие режимы химиотерапии являются гораздо менее эффективными. Химиотерапия МКРЛ, являющегося чувствительным к химиопрепаратам, но не излечиваемым, обсуждена в соответствующих разделах. В случае симптомных гормонопродуцирующих низкодифференцированных опухолей [III, V] возможно применение аналогов соматостатина и альфа-интерферона.
- При гормонально-неактивных опухолях целесообразность применения аналогов соматостатина находится под вопросом. При высоком уровне экспрессии рецепторов соматостатина клетками опухоли одним из возможных методов лечения является лучевая терапия [III, V].
- Оптимальными режимами химиотерапии типичного и атипичного карциноидов и крупноклеточной нейроэндокринной карциномы являются комбинация 5 ФУ и альфа-интерферона; комбинации на основе стрептозоцина; химиотерапия, включающая этопозид/цисплатин или химиотерапия, включающая циклофосфамид, доксорубин и винкрестин. В целом, результаты химиотерапевтического лечения сомнительны, и данные по выживаемости следует интерпретировать с осторожностью.
- Метастатическое заболевание с клиническими проявлениями требует паллиативной терапии с использованием таких способов лечения как эмболизация метастазов в печени и лучевая терапия метастазов в головной мозг и кости.

Наблюдение

- После радикального хирургического лечения больные с типичным и атипичным карциноидом должны наблюдаться ежегодно в течение 10 лет [III,C] с целью выявления возможных рецидивов в зоне хирургического вмешательства.
- Каждые 3-6 месяцев следует определять уровень биохимических маркеров, таких как хромогранин-А (в случае, когда они изначально были повышены); КТ или МРТ следует повторять ежегодно.
- Пациенты с метастазами или рецидивом опухоли должны обследоваться во время проведения химио- и биотерапии чаще, каждые 3 месяца, с мониторингом (предпочтительно КТ) и определением уровня биологических маркеров с целью оценки результатов проведенного лечения.

Таблица №1. Классификация TNM и стадирование злокачественных опухолей тимуса.

pT1	Полностью инкапсулированная опухоль
pT2	Опухоль с прорастанием капсулы, инвазией в тимус или жировую клетчатку
pT3	Инвазия в медиастинальную плевру или перикард или инвазия в соседние органы, такие как крупные сосуды или легкие
pT4	Опухоль с имплантацией в плевру или перикард
pN0	Отсутствие метастазов в лимфатические узлы
pN1	Метастазы в лимфатические узлы переднего средостения
pN2	Метастазы во внутригрудные лимфатические узлы, за исключением метастазов в лимфатические узлы переднего средостения
pN3	Метастазы в отдаленные лимфатические узлы
M0	Отсутствие отдаленных органных метастазов
M1	Наличие отдаленных метастазов
Группировка по стадиям	
Стадия I	T1, T2 N0 M0
Стадия II	T1,T2 N1 M0
Стадия III	T3 N0,N1 M0
Стадия IV а	T4 N0,N1 M0
Стадия IV b	любая T N3 M0
Стадия IV с	любая T любая N M1

ЛИТЕРАТУРА

1. Yao JC, Hassan M, Phan A et al. One hundred years after carcinoid epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3063–3072.
2. Skuladottir H, Hirsch FR, Hansen HH, Olsen JH. Pulmonary neuroendocrine tumors: incidence and prognosis of histological subtypes: a population-based study in Denmark. *Lung Cancer* 2002; 37: 127–135.
3. Moran CA, Suster S. Neuroendocrine carcinomas (carcinoid tumor) of the thymus. A clinicopathologic analysis of 80 cases. *Am J Clin Pathol* 2000; 114: 100–110.
4. Travis WD. Neuroendocrine lung tumors. *Path Case Rev* 2006; II: 235–242. 5.
5. Moran CA, Suster S, Coppola D, Wick MR. Neuroendocrine carcinomas of the lung: a critical analysis.

- Am J Clin Pathol* 2009; 131: 206–221.
6. Travis WD, Giroux DJ, Chansky K et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the inclusion of broncho-pulmonary carcinoid tumors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 1213–1223.
 7. Travis WD, Rush W, Flieder DB et al. Survival analysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with clarification of criteria for atypical carcinoid and its separation from typical carcinoid. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 934–944.
 8. Granberg D, Wilander E, Oberg K, Skogseid B. Prognostic markers in patients with typical bronchial carcinoid tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3425–3430.
 9. Jeung MY, Gasser B, Gangi A et al. Bronchial carcinoid tumors of the thorax: spectrum of radiologic findings. *Radiographics* 2002; 22: 351–365.
 10. Daddi N, Ferolla P, Urbani M et al. Surgical treatment of neuroendocrine tumors of the lung. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26: 813–817.
 11. Oberg K. Chemotherapy and biotherapy in the treatment of neuroendocrine tumours. *Ann Oncol* 2001; 12 (Suppl 2): S111–S114.
 12. Granberg D, Oberg K. Neuroendocrine tumours. *Update Cancer Therapeut* 2006; 1: 75–84.
 13. Van Essen M, Krenning EP, Kam BL et al. Peptide-receptor radionuclide therapy for endocrine tumors. *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5: 382–393.
 14. Van Essen M, Krenning EP, Bakker WH et al. Peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-octreotate in patients with foregut carcinoid tumours of bronchial, gastric and thymic origin. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 1219–1227.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: август 2007 г.

Обновленная версия: февраль 2010 г.

Перевод с английского: А. Д. Петрова

Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при нейроэндокринных гастроэнтеропанкреатических опухолях

K. Oberg¹, G. A Kerstrom², G. Rindi³ & S. Jelic⁴

¹Department of Endocrine Oncology, University Hospital, Uppsala, Sweden;

²Department of Surgery, University Hospital, Uppsala, Sweden;

³Institute of Pathology, U.C.S.C. Policlinico A. Gemelli, Rome, Italy;

⁴Internal Medicine Service, Institute of Oncology and Radiology, Belgrade, Serbia

Заболеваемость

- Нейроэндокринные гастроэнтеропанкреатические опухоли (ГЭП-НЭО) представляют собой разнородную группу опухолей, происходящих из нейроэндокринных клеток эмбриональной кишечной трубки, с наиболее частой локализацией первичного очага в слизистой оболочке желудка, тонком и толстом кишечнике, прямой кишке или поджелудочной железе.
- Показатель заболеваемости значительно увеличился в течение последнего года — от 3,0 случаев на 100 тыс. человек в год до 5,25 случаев на 100 тыс. человек в год. Распространенность в настоящее время составляет 35 на 100 тыс. человек в год. Последний анализ базы данных SEER США (Surveillance, Epidemiology and End Results — выживаемость, эпидемиология и окончательные результаты) свидетельствует о показателе заболеваемости нейроэндокринными опухолями тонкой кишки (так называемые классические карциноиды) 0,95 на 100 тыс. человек в год, прямой кишки — 0,86 на 100 тыс. человек в год, поджелудочной железы — 0,32 на 100 тыс. человек в год и желудка — 0,30 на 100 тыс. человек в год.
- Нейроэндокринные ГЭП опухоли могут развиваться в любом возрасте, но наибольшая частота возникновения заболевания наблюдается после 50 лет. Исключение составляют карциноиды червеобразного отростка, которые чаще возникают в возрасте ~ 40 лет. Показатель общей заболеваемости нейроэндокринными опухолями у мужчин (5,35) несколько выше, чем у женщин (4,76).
- У пациентов с наследственным синдромом множественных эндокринных неоплазий I типа (MEN-I) или болезнью von Hippel-Lindau (VHL), нейроэндокринные ГЭП опухоли могут клинически манифестировать на 15 лет раньше, чем у больных спорадической формой данного вида опухолей.

Диагноз

- Пациенты с клиническими симптомами, характерными для нейроэндокринных ГЭП опухолей, должны быть направлены в специализированный в этой области центр. Гистологический диагноз ставится на основании образцов тканей, полученных из метастатических очагов при эндоскопической биопсии, путем открытого оперативного вмешательства или при трепан-биопсии.
- Несмотря на то, что семейство нейроэндокринных НЭ-ГЭП опухолей представляет собой разнородную группу, все они имеют общие гистохимические черты и иммунореактивность с так называемыми «пан-нейроэндокринными» маркерами, включая хромогранин-А и синаптофизин. Проллиферативный потенциал необходимо определять при помощи окрашивания на маркер пролиферации Ki-67 (MIB-I).

- В зависимости от клинических симптомов можно обнаружить специфические гормональные маркеры в образцах ткани. Но нужно помнить, что экспрессия гормонов и аминов в тканях не всегда коррелирует с уровнем их циркуляции в крови. Всем пациентам необходимо определять в плазме уровень основного опухолевого гормона хромогранина А. Помимо этого в зависимости от клинических симптомов нужно исследовать другие маркеры: например, 5-гидроксининдолауксусную кислоту в моче при карциноидном синдроме, гастрин при синдроме Золлингера-Эллисона и инсулин/проинсулин при гипогликемическом синдроме. В отдельных случаях могут понадобиться динамические стимулирующие тесты (тест с голоданием для диагностики инсулиномы; секретинный тест для диагностики гастриномы и т.д.).

Стадирование и факторы риска

- Нейроэндокринные опухоли, возникающие в различных анатомических частях пищеварительной системы, представляют собой опухоли, отличающиеся между собой по биологическим свойствам и клинической картине (таблица №1). В 2000 году была утверждена классификация ВОЗ (Таблица 2), в которой выделяются высокодифференцированные эндокринные опухоли, высокодифференцированные эндокринные карциномы, низкодифференцированные эндокринные карциномы и смешанные экзокринные и эндокринные опухоли.
- Недавно Европейское общество по изучению нейроэндокринных опухолей (European Neuroendocrine Tumor Society) утвердило TNM стадирование и определение степени дифференцировки для различных типов ГЭП-НЭО (Таблицы 3-8). Предоперационное стадирование всегда должно включать в себя сцинтиграфию с радиоизотопом к рецепторам соматостатина (октреоскан) [II, В], хотя чувствительность этого исследования неодинакова при разных ГЭП-НЭО. Этот метод всегда нужно дополнять КТ или МРТ (в зависимости от локализации опухоли), что при положительном ответе дает более точную анатомическую картину. Также оптимизировать стадирование заболевания может ПЭТ со специальными изотопами, такими как [11C] 5-гидрокситриптофан, [18F] ДОФА или [68Ga] DotA-октреотат. Однако, 18FДГК ПЭТ эффективна только при низкодифференцированных ГЭП-НЭО. Зачастую дополнительную ценную информацию дает эндоскопическое исследование (гастроскопия, эндоскопическая ультрасонография, колоноскопия и т.д.).
- У пациентов с эндокринными опухолями поджелудочной железы часто выявляется метастатическое распространение, за исключением инсулин-продуцирующих опухолей, которые являются доброкачественными в 85% случаев [II, А]. Наибольшая группа ГЭП-НЭО включает в себя высокодифференцированные (нейро-) эндокринные опухоли тонкой кишки (так называемые, midgut-карциноиды), которые ~ в 30% проявляются карциноидным синдромом, включающим приливы (покраснение лица и верхней половины туловища), диарею, фиброзные изменения эндокарда.
- Пятилетняя выживаемость пациентов с нейроэндокринными панкреатическими опухолями составляет приблизительно 60—100% для локализованных стадий, 40% — при местно-распространенном процессе, 25% — при метастатическом процессе и 80% — при всех стадиях. Аналогично, для «классических» midgut-карциноидов 5-летняя выживаемость достигает 60% при всех стадиях. Медиана выживаемости пациентов с низкодифференцированной (нейро-) эндокринной карциномой составляет всего 10 месяцев. При многофакторном анализе прогностических факторов ГЭП-НЭО такие показатели, как: локализация процесса в поджелудочной железе, низкая степень дифференцировки и наличие отдаленных метастазов относились к отрицательным прогностическим факторам [II, А].

Таблица №1. Классификация нейроэндокринных ГЭП опухолей (ГЭП-НЭО) в зависимости от локализации первичной опухоли и гормональной активности

<p><i>Нейроэндокринные опухоли кишечника (карциноиды, около двух третей ГЭП-НЭО):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • с карциноидным синдромом (30% карциноидов) • без карциноидного синдрома (70% карциноидов) 	
<p><i>Эндокринные опухоли поджелудочной железы (ЭОПЖ) (около одной трети ГЭП-НЭО):</i></p> <p>Гормонально неактивные (45–60% ЭОПЖ),</p> <p>Гормонально-активные (40–55% ЭОПЖ):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Гастронома, продуцирующая избыточный уровень гастрина, синдром Золлингер-Эллисона, • Инсулинома, продуцирующая избыточный уровень инсулина, гипогликемический синдром, • Глюкагонома, продуцирующая избыточный уровень глюкагона, глюкагономный синдром, • ВИПома (VIPома), продуцирующая избыточный уровень вазоактивного интестинального, пептида (VIP), • WDHA-синдром (водянистая диарея, гипокалиемия и ахлоргидрия) • РР-ома, продуцирующая панкреатический полипептид (ее часто относят к гормонально неактивными ЭОПЖ), • Соматостатинома, продуцирующая избыточный уровень соматостатина • СHR-ома, продуцирующая избыточный уровень кортикотропин-рилизинг-гормона (кортиколиберин, СRH), • Кальцитонинома, продуцирующая избыточный уровень кальцитонина • GHRH-ма, продуцирующая избыточный уровень соматотропин-рилизинг-гормона (соматолиберин, GHRH), • Нейротензинома, продуцирующая избыточный уровень нейротензина • АКТГ-ома, продуцирующая избыточный уровень адренокортикотропного гормона (АКТГ), • GRF-ома, продуцирующая избыточный уровень гипоталамического фактора, высвобождающего гормон роста (GRF), • Опухоль, продуцирующая ПТГ-родственный пептид (ПТГ рП) 	

Таблица № 2. Классификация нейроэндокринных ГЭП опухолей ВОЗ (WHO)

WHO 1:	Высокодифференцированная эндокринная опухоль
WHO 2:	Высокодифференцированная эндокринная карцинома
WHO 3:	Низкодифференцированная эндокринная карцинома
	Смешанные экзокринно-эндокринные опухоли
	Опухолевидное разрастание

Таблица №3. TNM классификация эндокринных опухолей желудка (Европейское общество по изучению нейроэндокринных опухолей)

T	Первичная опухоль
TX	Первичная опухоль не может быть оценена
T0	Первичная опухоль не определяется
Tis	Опухоль/дисплазия in situ (<0,5 мм)
T1	Опухоль инфильтрирует собственную пластинку слизистой оболочки или подслизистый слой и ≤1 см
T2	Опухоль инфильтрирует собственную мышечную оболочку или субсерозный слой или >1 см
T3	Опухоль прорастает серозную оболочку
T4	Опухоль распространяется на соседние структуры
<i>При любой T прибавлять (m) при множественных опухолях</i>	
N	Регионарные лимфатические узлы
NX	Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены
N0	Нет метастазов в регионарные лимфатические узлы
N1	Метастазы в регионарные лимфатические узлы
M	Отдаленные метастазы
MX	Отдаленные метастазы не могут быть оценены
M0	Нет отдаленных метастазов
M1	Отдаленные метастазы

Таблица №4. TNM классификация эндокринных опухолей двенадцатиперстной кишки/ампулы/проксимального отдела тонкой кишки (Европейское общество по изучению нейроэндокринных опухолей)

T	Первичная опухоль
TX	Первичная опухоль не может быть оценена
T0	Первичная опухоль не определяется
T	Опухоль инфильтрирует собственную пластинку слизистой оболочки или подслизистый слой и ≤1 см
T2	Опухоль инфильтрирует собственную мышечную оболочку или субсерозный слой или >1 см*
T3	Опухоль прорастает серозную оболочку
T4	Опухоль распространяется на соседние структуры
<i>При любой T прибавлять (m) при множественных опухолях</i>	
N	Регионарные лимфатические узлы
NX	Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены
N0	Нет метастазов в регионарные лимфатические узлы
N1	Метастазы в регионарные лимфатические узлы
M	Отдаленные метастазы
MX	Отдаленные метастазы не могут быть оценены
M0	Нет отдаленных метастазов
M1	Отдаленные метастазы

* В случае ганглиоцитической параганглиомы опухоль ограничена фатеровой ампулой

Таблица №5. TNM классификация эндокринных опухолей поджелудочной железы (Европейское общество по изучению нейроэндокринных опухолей)

T	Первичная опухоль
TX	Первичная опухоль не может быть оценена
T0	Первичная опухоль не определяется
T1	Опухоль расположена в пределах поджелудочной железы и размером <2 см
T2	Опухоль расположена в пределах поджелудочной железы и размером 2–4 см
T3	Опухоль расположена в пределах поджелудочной железы и размером >4 см или распространяется на двенадцатиперстную кишку или желчный проток
T4	Опухоль распространяется на соседние органы (желудок, селезенку, толстую кишку, надпочечник) или стенки крупных сосудов (чревный ствол или верхнюю брыжеечную артерию)
<i>При любой T прибавлять (m) при множественных опухолях</i>	
N	Регионарные лимфатические узлы
NX	Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены
N0	Нет метастазов в регионарные лимфатические узлы
N1	Метастазы в регионарные лимфатические узлы
M	Отдаленные метастазы
MX	Отдаленные метастазы не могут быть оценены
M0	Нет отдаленных метастазов
M1	Отдаленные метастазы

Таблица №6. TNM классификация эндокринных опухолей дистального отдела тонкой кишки и подвздошной кишки (Европейское общество по изучению нейроэндокринных опухолей)

T	Первичная опухоль
TX	Первичная опухоль не может быть оценена
T0	Первичная опухоль не определяется
T1	Опухоль инфильтрирует слизистый или подслизистый слой и размером ≤1 см
T2	Опухоль инфильтрирует собственную мышечную оболочку или размером >1 см
T3	Опухоль инфильтрирует субсерозный слой
T4	Опухоль прорастает висцеральную брюшину или соседние органы
<i>При любой T прибавлять (m) при множественных опухолях</i>	
N	Регионарные лимфатические узлы
NX	Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены
N0	Нет метастазов в регионарные лимфатические узлы
N1	Метастазы в регионарные лимфатические узлы
M	Отдаленные метастазы
MX	Отдаленные метастазы не могут быть оценены
M0	Нет отдаленных метастазов
M1	Отдаленные метастазы

Таблица № 7. TNM классификация эндокринных опухолей толстой кишки и прямой кишки (Европейское общество по изучению нейроэндокринных опухолей)

T	Первичная опухоль
TX	Первичная опухоль не может быть оценена
T0	Первичная опухоль не определяется
T1	Опухоль инфильтрирует слизистый или подслизистый слой
T1a	размер < 1 см
T1b	размер 1-2 см
T2	Опухоль инфильтрирует собственную мышечную оболочку или размером > 2 см
T3	Опухоль инфильтрирует субсерозный слой, околотолстокишечную, периректальную жировую клетчатку
T4	Опухоль распространяется непосредственно на другие органы/структуры и/или прорастает висцеральную брюшину
<i>При любой T прибавлять (m) при множественных опухолях</i>	
N	Регионарные лимфатические узлы
NX	Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены
N0	Нет метастазов в регионарные лимфатические узлы
N1	Метастазы в регионарные лимфатические узлы
M	Отдаленные метастазы
MX	Отдаленные метастазы не могут быть оценены
M0	Нет отдаленных метастазов
M1	Отдаленные метастазы

Таблица №8. Эндокринные опухоли кишечника: классификация в зависимости от степени дифференцировки (рекомендации Европейского общества по изучению нейроэндокринных опухолей)

Рекомендации для нейроэндокринных опухолей передней кишки (foregut)		
Степень дифференцировки	Число митозов на 10 полей зрения под большим увеличением ^a	Индекс Ki67 (5) ^b
G1	≤ 2	≤ 2
G2	2-20	3-20
G3	> 20	> 20

^aПоле под большим увеличением = 2 мм², как минимум 40 полей (40-кратное увеличение) было оценено в области наибольшей митотической активности.

^bАнтитела MIB1; процентное содержание в 2000 клеток опухолей в области наибольшей ядерной индикции.

Журнал Virchows archiv 2006; 449: 395–401.

Журнал Virchows archiv 2007; 451: 757–762.

Лечение

Локализованные нейроэндокринные ГЭП опухоли

- Операция является основным методом лечения для локализованных опухолей, обеспечивая 5-летнюю выживаемость 80 – 100% в резектабельных случаях. Это до сих пор единственная лечебная тактика [II,A].

Распространенный опухолевый процесс

- У большинства пациентов заболевание выявляется на стадии метастатической диссеминации. Даже при наличии метастазов хирургический метод играет важную роль в сокращении опухолевой массы (циторедуктивная операция, наложение обходного анастомоза) и может быть использован перед или параллельно с лекарственным лечением. Если удастся провести резекцию R0, потенциально целесообразно удаление метастазов. К другим важным циторедуктивным методам относятся радиочастотная абляция (RF-аппликатором), лазерная терапия и эмболизация/химиоэмболизация метастазов печени [III, B]. Трансплантация печени может рассматриваться в отдельных случаях (молодые пациенты без подтвержденного распространения процесса и резекцией первичной опухоли [III, B]).
- Лечение цитостатиками имеет ограниченную эффективность при лечении ГЭП-НЭО с низкой степенью пролиферации, таких как типичные карциномы средней кишки (midgut) (частота ответов ~ 10-15%), однако является стандартом для злокачественных эндокринных опухолей поджелудочной железы (частота ответов ~ 30-50%). В настоящее время применяются следующие цитотоксические препараты: стрептозотоцин (STZ) + 5-фторурацил (5-ФУ) / доксорубин (DOX) (частота ответов ~ 30%), темозоламид в монотерапии или в комбинации с капецитабином (частота ответов ~ 35-40%). При низкодифференцированных опухолях (WHO 3) наиболее часто в течение короткого времени применяются цисплатин / оксалиплатин + этопозид (частота ответов ~ 40-60%).
- Биотерапия аналогами соматостатина и α -интерферонами в отношении ассоциированных клинических синдромов, обусловленных продукцией и секрецией гормонов (карциноидный синдром, ВИПома, глюкагономный синдром) обладает доказанной эффективностью примерно у 60% пациентов. Применение этих препаратов обсуждалось при гормонально неактивных опухолях, однако недавние исследования свидетельствуют о способности соматостатина подавлять пролиферацию при гормонально активных и гормонально неактивных опухолях (исследование PROMID) [II, B]. Комбинация аналогов соматостатина и α -интерферона показала эффективность в лечении пациентов с резистентностью к другим препаратам. Более того, α -интерферон увеличивает количество активных рецепторов соматостатина 2-го типа [III, B].
- Лечение с использованием несущих радионуклиды белков, связывающихся с рецепторами опухоли (PRRT), может помочь пациентам, у которых при скинтиграфии рецепторов соматостатина определяется высокая степень поглощения [III, B]. Точная роль PRRT должна быть определена будущими рандомизированными исследованиями. Этот вид лечения применяется в качестве второй линии химиотерапии.
- Для лечения ГЭП-НЭО применялись антиангиогенные препараты (бевацизумаб, сунитиниб) и ингибиторы m-TOR (RAD001, эверолимус) с частотой объективных ответов 10-20%. Алгоритм лечения приведен на Рисунке 1. Он основан на классификации WHO и рекомендациях Европейского общества по изучению нейроэндокринных опухолей.

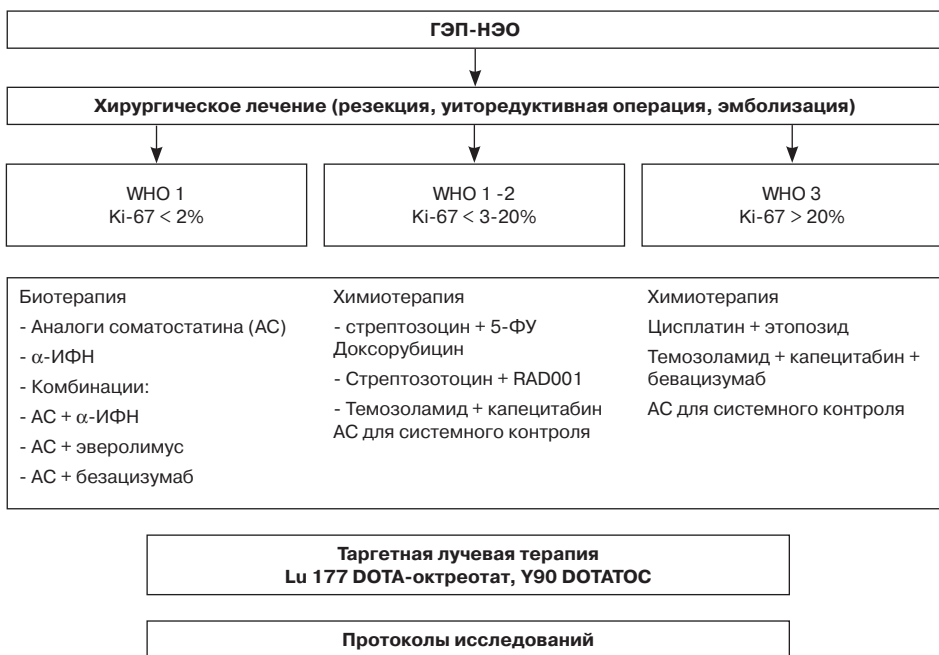
Оценка эффективности лечения

- Ответ на проводимое лечение должен быть оценен при помощи определения биохимических маркеров и использования методов визуализации. Хромогранин А является важным и стабильным маркером, динамику которого можно проследить при длительном лечении гормонально активных и неактивных опухолей. КТ и МРТ признаны стандартом оценки эффективности лечения.

Наблюдение

- При лечении цитотоксическими препаратами или биотерапии пациенты должны наблюдаться с интервалом 3 месяца для оценки ответа на проводимое лечение. Это применимо и к PRRT-терапии. Пациентов, перенесших радикальное хирургическое вмешательство, необходимо наблюдать каждые 3–6 месяцев более 5 лет. Каждые 3 месяца нужно проводить биохимическое исследование, каждые 6 месяцев — методы визуализации.

Рисунок №1. Алгоритм лечения ГЭП-НЭО.



ЛИТЕРАТУРА

1. Yao JC, Hassan M, Phan A et al. One hundred years after carcinoid: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3063–3072.
2. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97: 934–959.
3. Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P et al. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. *Science* 1997; 276: 404–407.
4. Latif F, Tory K, Gnarr J et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science* 1993; 260: 1317–1320.
5. Solcia E, Klöppel G, Sobin LH. *Histological Typing of Endocrine Tumours. World Health Organization Histological Classification of Tumours, 2nd edition.* New York: Springer 2000 38–74.
6. Eriksson B, Oberg K, Stridsberg M. Tumor markers in neuroendocrine tumors. *Digestion* 2000; (62 Suppl 1): 33–38.
7. Rindi G, Klöppel G, Alhman H et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006; 449: 395–401.
8. Rockall AG, Reznick RH. Imaging of neuroendocrine tumours (CT/MR/US). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21: 43–68.
9. Sundin A, Garske U, Orlefors H. Nuclear imaging of neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21: 69–85.
10. Panzuto F, Nasoni S, Falconi M et al. Prognostic factors and survival in endocrine tumor patients: comparison between gastrointestinal and pancreatic localization. *Endocrine-Related Cancer* 2005; 12: 1083–1092.

11. Sarmiento JM, Heywood G, Rubin J et al. Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival. *J Am Coll Surgeons* 2003; 197: 29–37.
12. Akerstrom G, Hellman P. Surgery on neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21: 87–109.
13. Toumpanakis C, Meyer T, Caplin ME. Cytotoxic treatment including embolization/ chemoembolization for neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21: 131–144.
14. Öberg K. Chemotherapy and biotherapy in the treatment of neuroendocrine tumours. *Ann Oncol* 2001; (12 Suppl 2): S111–S114.
15. Plöckinger U, Wiedenmann B. Neuroendocrine tumors: biotherapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21: 145–162.
16. Rinke A, Müller H-H, Schade-Brittinger C et al. Placebo controlled, doubleblind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID study group. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4656–4663.
17. Van Essen M, Krenning EP, Kam BL et al. Peptide-receptor radionuclide therapy for endocrine tumors. *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5: 382–393.
18. Yao JC. Neuroendocrine tumors. Molecular targeted therapy for carcinoid and islet-cell carcinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21: 163–172.
19. Klöppel G, Couvelard A, Perren A et al. ENETS guidelines for the standards of care in patients with neuroendocrine tumors: towards a standardized approach to the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and their prognostic stratification. *Neuroendocrinology* 2008 Dec 5.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: август 2007 г.

Обновленная версия: декабрь 2009 г.

Перевод с английского: П. А. Евстратова

Клинические рекомендации ESMO по диагностике и лечению рака без выявленного первичного очага (РНПО)

N. Pavlidis¹, E. Briasoulis¹ & G. Pentheroudakis¹

¹Department of Medical Oncology, University of Ioannina, Ioannina Ipiros, Greece;

Заболеваемость

- РНПО представляет собой разнородную группу опухолей, впервые проявляющих себя метастазами, при этом по данным обследования первичный очаг выявить не удастся. РНПО составляет около 3-5 % всех злокачественных новообразований. Уникальная биология этих опухолей остается неизвестной. Тем не менее, имеющиеся данные позволяют предполагать, что диссеминация процесса может происходить в отсутствие роста первичной опухоли посредством наследственно обусловленной агрессивности раковых клеток или изменением их свойств после попадания в орган-мишень.

Диагноз

- Диагноз РНПО требует гистологической оценки с последующим распределением по группам:
 - а) Хорошо и умеренно дифференцированные аденокарциномы;
 - б) Низкодифференцированные карциномы (включая низкодифференцированные аденокарциномы);
 - в) Плоскоклеточный рак;
 - г) Недифференцированная опухоль;
 - е) Рак с нейроэндокринной дифференцировкой.
- Иммуногистохимическое исследование является обязательным для низкодифференцированных опухолей с целью исключения высокочувствительных к химиотерапии и потенциально курабельных опухолей, такие как лимфомы и герминогенные опухоли (табл. 1).
- В случае аденокарциномы у мужчин необходимо определение уровня PSA, а у женщин при метастазах в подмышечные лимфоузлы — определение уровня экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона для выявления гормоночувствительных опухолей, подлежащих специфической терапии. Исследование экспрессии кератинов СК7 и СК20 позволяет определить первичный очаг заболевания, а хромогранина А и синаптофизина — подтвердить нейроэндокринную дифференцировку опухоли (табл.2). В настоящее время существуют коммерчески доступные наборы для определения генного профиля опухоли в целях идентификации ее происхождения. Однако в отсутствие проспективных исследований остается не известным, влияет ли полученная информация и проводимая на ее основе терапия на прогноз пациентов [IV, D].

Стадирование и оценка прогноза

- Стадирование и соответствующая диагностика могут оказать помощь в выявлении той небольшой группы пациентов с РНПО, лечение которых приведет к ожидаемому результату. Следующие рекомендации отражают стандартные и дополнительные методы обследования.
- Выполняется полное физикальное обследование (включая органы головы и шеи, таза, прямую кишку, молочные железы), основной общий и биохимический анализы крови, анализ мочи, тест на скрытую кровь в кале, рентгенография органов грудной клетки, КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза [IV, D].

- Последующие исследования, включая эндоскопические, должны отталкиваться от имеющихся симптомов и ранее полученных результатов. У мужчин полезно исследовать содержание в крови опухолевых маркеров α -фетопroteина, β -хорионического гонадотропина и PSA для исключения потенциально курабельных экстрагонадных герминогенных опухолей или рака предстательной железы, при которых показана гормонотерапия.
- У пациенток с метастазами аденокарциномы показано выполнение маммографии для исключения рака молочной железы.
- ПЭТ/КТ всего тела способно правильно оценить проявление заболевания у больных РНПО, особенно у пациентов с пораженными шейными лимфоузлами и единичными метастазами [IV, D].
- Виды химиочувствительных и потенциально курабельных опухолей, особенно, у пациентов молодой и средней возрастной группы с метастазами в лимфоузлы низкодифференцированной карциномой, а также у женщин с карциноматозом брюшины не должны быть пропущены. Большинство больных (80-85%) относятся к неблагоприятной прогностической группе: с множественными висцеральными метастазами низкодифференцированных аденокарцином или недифференцированных раков, нередко поражающие не типичные места (сердце, мягкие ткани, скальп, слюнные железы, почки). Эти опухоли резистентны к терапии, медиана продолжительности жизни не превышает одного года (6-10 мес.). Оставшиеся 15-20% пациентов принадлежат к более благоприятной группе, в которую относятся потенциально курабельные или высокочувствительные к лечению опухоли, что позволяет в ряде случаев достигать хороших результатов лечения.

Таблица №1. Основные иммуногистохимические маркеры, позволяющие установить первичную опухоль.

	Цитокератины	Рецепторы эстрогена, прогестерона	Тиреоглобулин, кальцитонин	LCA	S100, HMB45	NSE, хромогранин	PSA	АФП, ХГЧ, PLAP	Виментин, десмин
Недифференцированная карцинома	+	+/-	-	-	-	+	-	-	-
Рак молочной железы	+	+/-	-	-	-	-	-	-	-
Рак предстательной железы	+	-	-	-	-	-	+	-	-
Герминогенные опухоли	+	-	-	-	-	-	-	+	-
Лимфома	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Меланома	-	-	-	-	+	+	-	-	+
Саркома	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Нейроэндокринная опухоль	+	-	-	-	-	+	-	-	-
Рак щитовидной железы	+	-	+	-	-	-	-	-	-

Таблица №2. Основные цитокератины, применяемые для идентификации первичной опухоли.

	Первичная опухоль	Дополнительные маркеры
СК7–/СК20+	Колоректальный рак или опухоль Меркеля	РЭА и СОХ-2
СК7+/СК20–	Легкое, молочная железа, щитовидная железа, эндометрий, шейка матки, поджелудочная железа, холангиокарцинома	TTF-1, ER, PR, GCDFP-15 и СК19
СК7+/СК20+	Уротелиальный рак, яичники, поджелудочная железа, холангиокарцинома	Уротелин и WT-1
СК7–/СК20–	Гепатоцеллюлярный рак, почка, простата, плоскоклеточный рак	Hep Par-1 и ПСА

Лечение

- Терапия строится на индивидуальной основе с использованием нижеприведенных подходов с учетом клинико-морфологических данных [III, B]. У 10-15% больных, принадлежащих к благоприятной подгруппе, возможно достижение продолжительного контроля заболевания. Ретроспективные анализы показывают, что клиническое течение у таких больных схоже с пациентами, у кого известна первичная локализация опухоли.
- Для больных из неблагоприятной прогностической подгруппы не продемонстрировано преимуществ какого-либо из режимов химиотерапии. Реальной задачей лечения является контроль симптомов болезни и, что менее вероятно, увеличение продолжительности жизни [I, A]. Поэтому важно подобрать такой режим химиотерапии, который был бы удобен для пациента и обладал не высокой токсичностью. Наилучшая опция для данных больных — участие в клинических исследованиях. Наиболее используемые режимы химиотерапии представлены в таблице №5.

Таблица №3. Стандартные диагностические процедуры у больных РНПО.

Планируемое исследование	Группа пациентов
Минимальное стандартное обследование:	
Анамнез заболевания и физикальное обследование	Все пациенты
Общий и биохимический анализы крови	Все пациенты
КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза	Все пациенты
Обследование для клинико-морфологических подгрупп	
Маммография или магнитно-резонансная томография органов грудной клетки (предпочтительнее)	Женщины с поражением подмышечных лимфоузлов
α-фетопrotein, β-хорионический гонадотропин	Пациенты с метастазами, локализующимися по срединной линии тела
ПСА	Мужчины с метастазами аденокарциномы в кости
КТ или ПЭТ/КТ головы и шеи (предпочтительнее)	Плоскоклеточный рак с поражением лимфоузлов шеи
Эндоскопическое исследование	При необходимости

Таблица №4. Основные режимы химиотерапии, применяемые в лечении рака без не выявленного первичного очага.

	Дни лечения	интервал	Комментарии
Цисплатин 60-75 мг/м2 + Гемцитабин 1000 мг/м2	1 1,8	3 недели	Для сохраннных больных, адекватная гидратация
Цисплатин 75 мг/м2 + Этопозид 100 мг/м2	1 1-3	3 недели	Для сохраннных больных с нейроэндокринными опухольями
Паклитаксел 175 мг/м2 + Карбоплатин (AUC=5)	1 1	3 недели	Удобно амбулаторно, мони- торинг нейротоксичности.
Доцетаксел 75 мг/м2 + Карбоплатин (AUC=5)	1 1	3 недели	Удобно амбулаторно, мони- торинг нейротоксичности.
Иринотекан 160 мг/м2 Оксалиплатин 80 мг/м2	1 1	3 недели	Удобно амбулаторно, мони- торинг нейротоксичности и диареи
Капецитабин 2000 мг/м2 Оксалиплатин 80-130 мг/м2	1-14 дни 1	3 недели	Удобно амбулаторно, мони- торинг нейротоксичности и диареи

Таблица №5. Возможная терапия в зависимости от клинко-морфологических данных.

Подтип РНПО	Возможная терапия
Низкодифференцированная карци- нома, преимущественное поражение лимфоузлов	Платиносодержащая химиотерапия
Недифференцированная нейроэндо- кринная карцинома	Химиотерапия комбинацией цисплатин и этопозид
Карциноматоз брюшины у женщин	Как при стадии III FIGO рака яичников: опти- мальное хирургическое иссечение с последую- щей платиносодержащей химиотерапией
Изолированное поражение подмы- шечных лимфоузлов у женщин	Локорегионарное лечение: лимфоузлы иссека- ются с проведением или без лучевой терапией. Мастэктомия не обязательна
Плоскоклеточный рак с поражением лимфоузлов шеи	Лучевая терапия при N1-N2 поражении. Для более распространенного процесса — индук- ционная платиносодержащая химиотерапия или химиолучевая терапия
Аденокарцинома с поражением костей и повышенным уровнем ПСА у мужчин	Гормонотерапия как при раке предстательной железы
Поражение печени, костей, множе- ственные метастазы аденокарциномы	Низкотоксичная химиотерапия с ориентацией на симптоматический эффект или поддержива- ющая, симптоматическая терапия

ЛИТЕРАТУРА

1. Briasoulis E, Pavlidis N. Cancer of unknown primary origin. *Oncologist* 1997; 2: 142–152.
2. Pavlidis N, Briasoulis E, Hainsworth J et al. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. *Eur J Cancer* 2003; 39: 1990–2005.
3. Pentheroudakis G, Briasoulis E, Pavlidis N. Cancer of unknown primary site: missing primary or missing biology? *Oncologist* 2007; 12: 418–425.
4. Klein CA. Parallel progression of primary tumours and metastases. *Nat Rev Cancer* 2009; 9: 302–312.
5. Podsypanina K, Du YC, Jechlinger M et al. Seeding and propagation of untransformed mouse mammary cells in the lung. *Science* 2008; 321: 1841–1844.
6. Oien KA. Pathologic evaluation of unknown primary cancer. *Semin Oncol* 2009; 36: 8–37.
7. Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Lenzi R et al. Analysis of a diagnostic strategy for patients with suspected tumors of unknown origin. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2094–2103.
8. Pentheroudakis G, Golfopoulos V, Pavlidis N. Switching benchmarks in cancer of unknown primary: from autopsy to microarray. *Eur J Cancer* 2007; 43: 2026–2036.
9. Pentheroudakis G, Greco FA, Pavlidis N. Molecular assignment of tissue of origin in cancer of unknown primary may not predict response to therapy or outcome: a systematic literature review. *Cancer Treat Rev* 2009; 35: 221–227.
10. Culine S, Kramar A, Saghachian M et al. Development and validation of a prognostic model to predict the length of survival in patients with carcinomas of an unknown primary site. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4679–4683.
11. Bugat R, Bataillard A, Lesimple T et al. Summary of the standards, options and recommendations for the management of patients with carcinoma of unknown primary site (2002). *Br J Cancer* 2003; 89 (Suppl 1): S59–S66.
12. Seve P, Billotey C, Broussolle C et al. The role of 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose positron emission tomography in disseminated carcinoma of unknown primary site. *Cancer* 2007; 109: 292–299.
13. Pavlidis N. Forty years experience of treating cancer of unknown primary. *Acta Oncol* 2007; 46: 592–601.
14. Spiegel DR, Hainsworth JD, Greco FA. Neuroendocrine carcinoma of unknown primary site. *Semin Oncol* 2009; 36: 52–59.
15. Pentheroudakis G, Pavlidis N. Serous papillary peritoneal carcinoma: unknown primary tumour, ovarian cancer counterpart or a distinct entity? A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009 Nov 6 Epub PMID 19897387.
16. Pentheroudakis G, Lazaridis G, Pavlidis N. Axillary nodal metastases from carcinoma of unknown primary (CUPAx): a systematic review of published evidence. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 119: 1–11.
17. Pavlidis N, Pentheroudakis G, Plataniotis G. Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary site: a favourable prognosis subset of patients with CUP. *Clin Transl Oncol* 2009; 11: 340–348.
18. Golfopoulos V, Pentheroudakis G, Salanti G et al. Comparative survival with diverse chemotherapy regimens for cancer of unknown primary site: multiple treatments meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2009; 35: 570–573.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: апрель 2002 г.

Обновленная версия: ноябрь 2009 г.

Перевод с английского: к.м.н. А. А. Трякин

Рекомендации ESMO по профилактике тошноты и рвоты, обусловленной проведением химиотерапии

A. Roila¹, J. Herrstedt², M. Aapro³, R. J. Gralla⁴, L. H. Einhorn⁵

¹Department of Medical Oncology, S. Maria University Hospital, Terni, Italy;

²Odense University Hospital, Odense, Denmark;

³Institut Multidisciplinaire d'Oncologie, Genolier, Switzerland;

⁴North Shore, LJJ Health System, Hofstra University School of Medicine, Lake Success, USA;

⁵Walther Cancer Institute, Indianapolis, USA

Введение

- Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в последние 20 лет, рвота и в особенности тошнота продолжают оставаться двумя основными побочными эффектами химиотерапии, влияющими на качество жизни. В конце 1990-х годов некоторые профессиональные организации опубликовали рекомендации по оптимальной профилактике рвоты у больных, получающих химиотерапию или лучевую терапию. В последующем в связи с внедрением после рекомендаций 1997 г новых данных и новых антиэметиков, представители нескольких онкологических обществ в 2004 г встретились в Перудже и модернизировали рекомендации по тошноте и рвоте. 20-21 июня 2009 г. ESMO и Международная Организация по Поддерживающей Терапии (MASCC) организовали третью конференцию антиэметической терапии в Перудже. Результаты этой конференции опубликованы в данном разделе.
- Методология данных рекомендаций основана на обзоре литературы до первого июня 2009 г. Для этого использовались MEDLINE (Национальная Медицинская Библиотека, США) и другие базы данных. Оценка данных литературы производилась 23 онкологами, профессионалами в области клинической медицины, лекарственной терапии, лучевой терапии, хирургической онкологии, статистики, фармакологии, медицинского права. Собравшиеся участники представляли 10 разных стран из пяти континентов, поэтому мы считаем данный консенсус наиболее точным и доказательным по сравнению со всеми существующими.
- Комиссия состояла из 10 комитетов, разбирающих отдельные тематики этой области (например, острая и отсроченная тошнота и рвота, обусловленные высокоэметогенной химиотерапией). И хотя профилактика и лечение острой и отсроченной тошноты и рвоты, индуцированных высоко- и среднеэметогенной химиотерапией, рассматривались разными комитетами, в конечном итоге они работали совместно, поскольку многие вопросы в значительной степени пересекаются. Каждый комитет состоял из 5-7 членов, и каждый имел председателя и его заместителя. Каждый эксперт мог представлять три или четыре комитета, но быть председателем только в одном. Во время конференции заключения каждого комитета зачитывались на общем собрании председателями. Далее панель обсуждала результаты и определяла степень доказательности и степень доверия к рекомендациям согласно критериям ESMO и MASCC.
- Для изменения существовавших рекомендаций 2004 г требовалось согласие не менее 66% экспертов. Принималось, что изменения были необходимы только в том случае, если менялось более 10% положений.

Эметогенность противоопухолевых препаратов

- Определение эметогенности химиотерапии имеет значение, по крайней мере, по двум важным причинам. Во-первых, данная классификация может лечь в

основу рекомендаций по использованию антиэметиков. Во-вторых, она может привлечь внимание клинических исследователей с позиции отбора больных для новых исследований антиэметической терапии. Ранее было создано большое количество классификаций, которые разделяли противоопухолевые препараты на 3-5 уровней эметогенности. Данные литературы содержат очень ограниченную информацию по эметогенности лекарственных препаратов для классифицирования. Большинство классификаций не дифференцируют различные типы тошноты, в частности острую, отсроченную или преждевременную, и лишь немногие учитывают такие немаловажные переменные, как дозы препаратов, режим, путь введения, пол, возраст, алкогольный анамнез.

- Недавно большинство организаций, занимающихся разработкой рекомендаций по антиэметикам, одобрили новую четырехуровневую классификацию эметогенности препаратов (высоко-, умеренно-, низко- и минимально эметогенные). Консенсус 2009 г оставил эту классификацию без изменений. Ее основным принципом является то, что она используется для оценки эметогенности монохимиотерапии, тогда как рассмотрение различных комбинаций даже небольшого количества препаратов с их многообразием доз и путей введения способно вызвать трудности для интерпретации классификации. Однако не подлежит сомнению тот факт, что, например, распространенная комбинация циклофосфана и доксорубицина, двух среднеэметогенных препаратов, обладает выраженным эметогенным эффектом и требует более агрессивной антиэметической терапии.
- Данная классификация постоянно дополняется новыми препаратами. Однако эти попытки постоянно затрудняются ограниченным числом записей по эметогенной активности во время исследования препарата и нерегулярным использованием антиэметиков для профилактики тошноты еще до появления каких-либо данных по эметогенной активности препарата. Таким образом, классифицирование новых препаратов в той или иной мере определяется личным мнением экспертов, основанным на объединении различных ограниченных данных, что снижает степень доверия к классификации. Таблица №1 отображает суть классификации эметогенности наиболее распространенных противоопухолевых препаратов по данным Консенсуса 2009 г. Основными отличиями от классификации 2004 г являются данные о новых препаратах и изменение уровня ранее существовавших на основании дополнительных данных.
- Увеличение числа пероральных препаратов (как цитотоксических, так и биологических) создало дополнительную проблему, связанную с их назначением в ежедневном режиме, а не одноразовом введении, как в случае с внутривенными препаратами. Остается вопросом, как рассматривать их эметогенность: как острую после каждого приема или как кумулятивную токсичность всего курса приема. Это является важным клиническим вопросом, поскольку некоторые препараты вызывают тошноту после недели приема или даже больше, поэтому оценка эметогенности разового приема приведет к недооценке препарата. Поэтому, в целом решено оценивать эметогенность пероральных препаратов на основании целого курса лечения (таблица №2). Хронический режим использования пероральных препаратов стирает границу между острой и отсроченной тошнотой, что еще больше отличает их от внутривенных.

Профилактика острой тошноты и рвоты, вызванной высокоэметогенной химиотерапией

- До внедрения апрепитанта методом выбора профилактики тошноты на фоне цисплатина являлась комбинация антагониста 5-НТЗ рецепторов и дексаметазона.
- Апрепитант является сильным и селективным антагонистом нейрокининовых (NK1) рецепторов, показавшим активность при добавлении к антагонисту

5-НТЗ рецепторов и дексаметазону в нескольких двойных слепых исследованиях II фазы.

- В последующем были опубликованы результаты двух исследований III фазы с одинаковым дизайном, которые сравнивали стандартную терапию ондансетроном 32 мг, дексаметазоном 20 мг в день 1 с последующим назначением дексаметазона 8 мг 2 раза в сутки в дни 2-4 и терапию ондансетроном 32 мг, дексаметазоном 12 мг и апрепитантом 125 мг в день 1 с последующим назначением дексаметазона 8 мг в дни 2-4 и апрепитанта 80 мг в день в дни 2-3. Третье исследование имело схожий дизайн, но в нем ондансетрон в контрольной группе продолжался в дни 2-4 в дозе 8 мг 2 раза в день внутрь. Доза дексаметазона в группе апрепитанта была редуцирована из-за полученных сведений о том, что апрепитант изменяет фармакокинетику дексаметазона, повышая его концентрацию в плазме, по сути, удваивая AUC. Опасаясь двоякой интерпретации результатов исследования, связанных с дексаметазоном, принято решение в группе апрепитанта снизить дозу дексаметазона при приеме внутрь на 40-50%.
- Главной целью был полный эффект (отсутствие рвоты, отсутствие необходимости в дополнительных антиэметиках) в течение 5 дней. Во всех трех исследованиях частота полного эффекта была значительно выше в группе апрепитанта (73% и 52%, $p < 0,001$; 63% и 43%, $p < 0,001$; 72% и 61%, $p < 0,003$).
- Касопитант, новый антагонист NK1-рецепторов, был оценен в двойном слепом исследовании II фазы в разных дозах. В исследовании приняли участие 493 больных, получающих химиотерапию на основе цисплатина. Добавление касопитанта к ондансетрону и дексаметазону в дозах 50, 100 и 150 мг внутрь в дни 1-3, значительно уменьшало тошноту в течение 5 дней (полный эффект в 76%, 86%, 77% случаев соответственно против 60% в контрольной группе). В данном исследовании частота полных эффектов в экспериментальной группе, где больные получали касопитант в монорежиме, достигла 75%.
- В последующем было проведено исследование III фазы, в котором касопитант добавлялся к ондансетрону и дексаметазону в однократной дозе 150 мг внутрь либо в дозе 90 мг внутривенно в день 1 с последующим приемом по 50 мг внутрь в дни 2-3. В контрольной группе больные получали ондансетрон, дексаметазон и плацебо. Полный эффект в течение 5 дней при добавлении касопитанта был значительно выше (86% и 80% против 66%, $p < 0,0001$ и $p < 0,0004$ соответственно).
- После завершения Конференции по консенсусу компания GlaxoSmithKline решила не продолжать действия по регистрации касопитанта. Поэтому он не может быть рекомендован для рутинного применения. Однако проведенные с касопитантом исследования внесли значительный вклад в развитие антагонистов NK1-рецепторов как класса препаратов.
- Таким образом, для предотвращения острой тошноты и рвоты после высокоэметогенной химиотерапии необходимо использование трехкомпонентной терапии: однократное введение антагониста 5-НТЗ-рецептора, дексаметазона и апрепитанта до химиотерапии [Высокая, Высокая] [I, A].
- Принципы использования антагонистов 5-НТЗ-рецепторов для предотвращения острой тошноты и рвоты на фоне химиотерапии состоят в следующем: (i) использование наименьших, но наиболее эффективных доз; (ii) наилучшим режимом является однократное введение до начала химиотерапии; (iii) побочные эффекты этих препаратов сопоставимы; (iv) внутривенное введение и пероральный прием в одинаковой степени эффективны и безопасны; (v) использование в сочетании с дексаметазоном и антагонистом NK1-рецепторов до начала химиотерапии [Высокая, Высокая] [I, A].
- Все сходится во мнении, что все антагонисты 5-НТЗ-рецепторов, доласетрон, гранисетрон, ондансетрон, трописетрон, равноэффективны. Недавно прошли два исследования по сравнению палоносетрона с ондансетроном и граниетро-

ном с позиции профилактики острой тошноты и рвоты на фоне цисплатина. В первом исследовании две дозы палоносетрона (0,25 и 0,75 мг в/в) сравнивались с ондансетроном 32 мг в/в. Только 67% больных получали дексаметазон в соответствии со всеми существующими рекомендациями. Полный эффект не имел статистически значимых различий в двух группах. Во втором исследовании, имевшем двойной слепой дизайн, приняло участие 1114 больных, получающих либо палоносетрон 0,75 мг в/в, либо гранисетрон 40 мкг/кг в/в. Обе группы одновременно получали дексаметазон 16 мг в/в с последующим его назначением внутрь по 8 мг (при лечении цисплатином) или 4 мг (при лечении антрациклинами + циклофосфаном) в дни 2-3. В течение первых 24 часов частота полных эффектов была схожей (75,3% и 73,3% соответственно), но в дни 2-5 она была значительно выше в группе палоносетрона (56,8% и 44,5%). В дни 1-5 частота полных эффектов в двух группах составила 51,5% и 40,4% соответственно. Несмотря на некоторые недостатки исследований (например, в последнем исследовании цисплатин-содержащая химиотерапия оценивалась вместе с нецисплатиновой, дозировка дексаметазона отличалась от общепринятой), полученные данные позволяют заключить, что палоносетрон обладает более выраженным действием против отсроченной тошноты, чем гранисетрон при назначении перед химиотерапией. Вышеописанные исследования не отвечают на вопрос о том, эффективнее ли палоносетрон других 5-НТЗ-антагонистов при их назначении совместно с NK1-антагонистом согласно рекомендациям. Поэтому необходимы дальнейшие исследования с включением в дизайн антагонистов NK1-рецепторов, чтобы ответить на вопрос о том, может ли палоносетрон считаться препаратом выбора для профилактики острой тошноты на фоне химиотерапии цисплатином.

- Рекомендованные дозы, режим и метод введения 5-НТЗ-антагонистов для профилактики острой тошноты изложены в таблице 3. Необходимо заметить, что недавний мета-анализ восьми исследований не выявил различий в эффективности палоносетрона в дозе 0,25 и 0,75 мг.
- Касательно дозы дексаметазона, Итальянская Группа по Исследованию Противорвотной Терапии опубликовала результаты исследования по определению оптимальной дозы этого препарата от 4 мг до 20 мг в сочетании с 5-НТЗ-антагонистом у больных, получающих цисплатин. Для клинической практики на основании наибольшей эффективности и сходной переносимости было рекомендовано однократное введение 20 мг препарата до начала химиотерапии. Как уже было сказано, комбинация с апрепитантом требует редукции дозы дексаметазона до 12 мг.
- Касательно апрепитанта, проведено рандомизированное исследование по сравнению эффективности его доз в пределах от 40 до 375 мг для профилактики острой тошноты. Оказалось, что однократный пероральный прием 125 мг препарата обеспечивает наилучшее соотношение польза/риск. Именно эта дозировка позже взята для сравнительных исследований III фазы с апрепитантом.
- Недавно был зарегистрирован фосапрепитант — водорастворимое пролекарство апрепитанта. При внутривенном введении он в течение 30 минут превращается в апрепитант. Доза 115 мг оказалась эквивалентной 125 мг апрепитанта с точки зрения AUC. Поэтому данный препарат может служить альтернативой апрепитанту с внутривенным введением в день 1 3-дневного режима приема апрепитанта.
- На момент конференции по консенсусу (июнь 2009 г) не было опубликовано ни одного исследования по сравнению фосапрепитанта с апрепитантом. Модификация рекомендаций ESMO/MASCC для профилактики тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией, суммирована в таблице №5.

Таблица №1. Потенциальная эметогенность внутривенных противоопухолевых препаратов

Высокая (риск более 90%)	Умеренная (риск 30%-90%)	Низкая (риск 10%-30%)	Минимальная (риск <10%)
Цисплатин Мехлоретамин Стрептозотоцин Кармустин Циклофосфан >1500 мг/м ² Дакарбазин	Цитарабин >1000 мг/ м ² Карбоплатин Оксалиплатин Ифосфамид Циклофосфан <1500 мг/м ² Доксорубин Эпирубин Иринотекан Даунорубин Идарубин Азацидин Бендамустин Хлофарабин Алемтузумаб	Топотекан Гемцитабин Доксорубин липосомальный Митоксантрон Доцетаксел Паклитаксел Этопозид Тенипозид Пеметрексед Метотрексат Митомидин-С Бортезомид Цетуксимаб Трастузумаб Цитарабин <100 мг/м ² 5-фторурацил Иксабепилон Темзирилимус Бортезомиб Панитумумаб Катумаксумаб <i>Для перорального приема:</i> Капецитабин Флударабин	Блеомицин Бусульфан Флударабин 2-хлородекок- сиаденозин Винкристин/ винбластин/ винорельбин Бевацизумаб Флударабин

Таблица №2. Потенциальная эметогенность пероральных противоопухолевых препаратов

Высокая (риск более 90%)	Умеренная (риск 30%-90%)	Низкая (риск 10%-30%)	Минимальная (риск <10%)
Гексаметилмеланин Прокарбазон	Циклофосфан Темозоламид Винорельбин Иматиниб	Капецитабин Тегафур урацил Флударабин Этопозид Сунитиниб Эверолимус Лепатиниб Леналидомид Талидомид	Хлорамбуцил L-фенилаланин мустанд 6-тиогуанин Метотрексат Гепитиниб Эрлотиниб Сорафениб

Таблица №3. Противорвотные препараты для профилактики острой тошноты и рвоты, вызванной высокоэметогенной химиотерапией

Противорвотные препараты	Однократная дневная доза до химиотерапии	MASCC		ESMO	
		Степень консенсуса	Степень доверия	Уровень доказательности	Степень рекомендаций
Антагонисты 5-НТЗ-рецепторов					
Ондансетрон	р.о.: 24 мг в/в: 8 мг или 0,15 мг/кг	Средняя Высокая	Высокая Высокая	I I	A A
Гранисетрон	р.о.: 2 мг в/в: 1 мг или 0,01 мг/кг	Высокая Высокая	Высокая Высокая	I I	A A
Трописетрон	р.о. или в/в: 5 мг	Высокая	Средняя	I	A
Доласетрон	р.о.: 100 мг в/в: 100 мг или 0,18 мг/кг	Высокая Высокая	Средняя Высокая	I I	A A
Палонсетрон	в/в: 0,25 мг р.о.: 0,5 мг	Высокая Высокая	Средняя Средняя	II II	A A
Дексаметазон	р.о. или в/в: 12 мг ^a	Высокая	Высокая	I	A
Апрепитант	р.о.: 125 мг	Высокая	Высокая	I	A
Фосапрепитант	в/в: 115 мг	Высокая	Средняя	II	A

^a 20 мг в случае недоступности апрепитанта. При недоступности дексаметазона некоторые данные позволяют судить об эффективности преднизолона и метилпреднизолона в дозах в 7 и 5 раз выше соответственно.

Таблица №4. Противорвотные препараты для профилактики острой тошноты и рвоты, вызванной среднеэметогенной химиотерапией

Противорвотные препараты	Однократная дневная доза до химиотерапии	MASCC		ESMO	
		Степень консенсуса	Степень доверия	Уровень доказательности	Степень рекомендаций
Антагонисты 5-НТЗ-рецепторов					
Ондансетрон	р.о.: 16 мг в/в: 8 мг или 0,15 мг/кг	Высокая Высокая	Высокая Средняя	I III	A B
Гранисетрон	р.о.: 2 мг в/в: 1 мг или 0,01 мг/кг	Высокая Высокая	Высокая Высокая	I I	A A
Трописетрон	р.о. 5 мг в/в: 5 мг	Высокая Высокая	Низкая Средняя	III III	B B
Доласетрон	р.о.: 100 мг в/в: 100 мг или 1,8 мг/кг	Высокая Высокая	Средняя Средняя	II II	A A
Палонсетрон	в/в: 0,25 мг р.о.: 0,5 мг	Высокая Высокая	Высокая Средняя	I II	A A
Дексаметазон	р.о. или в/в: 8 мг ^a	Высокая	Средняя	II	A
Апрепитант	р.о.: 125 мг	Высокая	Средняя	II	A
Фосапрепитант	в/в: 115 мг	Высокая	Средняя	II	A

^a При недоступности дексаметазона некоторые данные позволяют судить об эффективности преднизолона и метилпреднизолона в дозах в 7 и 5 раз выше соответственно.

Профилактика отсроченной тошноты и рвоты, вызванной высокоэметогенной химиотерапией

- Термином отсроченная тошнота и рвота принято называть тошноту и рвоту спустя 24 часа после введения химиотерапии. Изучено значительно число предикторов возникновения отсроченной тошноты и рвоты. Однако до сих пор наиболее точным является наличие или отсутствие острой тошноты и рвоты. Отсроченная тошнота обычно возникает в два раза чаще, чем острая. Другими прогностическими факторами являются степень защиты от тошноты при предыдущих курсах химиотерапии, доза цисплатина, пол, возраст.
- Все больные, получающие цисплатин, должны получать антиэметики для профилактики отсроченной тошноты и рвоты.
- Эффективность апрепитанта в отношении отсроченной тошноты доказана тремя двойными слепыми исследованиями, изложенными выше. Во время отсроченной фазы (дни 2-5) частота полных эффектов на апрепитанте и в группе контроля составила 75%, 68% и 74% против 56%, 47% и 63% в трех исследованиях соответственно. На основании того, что в данных исследованиях профилактика острой тошноты была разной, может возникнуть предположение о большей эффективности апрепитанта при отсроченной тошноте в связи с лучшим подавлением острой тошноты. В действительности проведенный совместный анализ двух исследований III фазы показал, что апрепитант обеспечивает защиту от отсроченной тошноты вне зависимости от эффекта в острой фазе. Среди больных с острой рвотой пропорция больных с отсроченной рвотой составляла 85% и 68% в контрольной группе и группе апрепитанта соответственно. Среди больных без острой рвоты пропорция с отсроченной рвотой составляла 33% и 17% в контрольной группе и группе апрепитанта соответственно.
- Недавние исследования с касопитантом вызвали некоторые вопросы касательно эффективности антагонистов NK1-рецепторов при их назначении в дни 2-3 после химиотерапии с цисплатином. Исследования II и III фазы оба продемонстрировали одинаковую эффективность при назначении только в день 1 или в течение трех дней.
- Поэтому на основании зависимости отсроченной тошноты от наличия острой тошноты панель рекомендует проводить оптимальную профилактику острой тошноты. Больные, получающие цисплатин, а также апрепитант, 5-НТЗ-антагонист и дексаметазон от острой тошноты, исходя из имеющихся научных данных, должны также получать дексаметазон и апрепитант против отсроченной тошноты [Высокая, Средняя] [II, A].
- В настоящее время нет исследований, которые бы сравнивали этот режим отсроченной тошноты с ранее использованными режимами (дексаметазон + метоклопрамид или антагонист 5-НТЗ-рецепторов).
- После анализа результатов рандомизированных исследований по сравнению 5-НТЗ-антагонистов в сочетании с дексаметазоном против одного дексаметазона для профилактики отсроченной тошноты после химиотерапии цисплатином, некоторые члены панели решили, что нет необходимости инициации нового исследования по сравнению комбинации 5-НТЗ-антагониста с дексаметазоном и комбинации апрепитанта с дексаметазоном. Вопрос о необходимости сравнительного анализа метоклопрамида в сочетании с дексаметазоном и апрепитанта с дексаметазоном остается открытым. На этот вопрос может ответить только исследование, при котором больные бы получали одну и ту же схему антиэметиков для профилактики острой тошноты.
- Ни одного исследования по оценке дозового режима дексаметазона для профилактики отсроченной тошноты на фоне цисплатина не опубликовано. Апрепитант должен использоваться в дозе 80 мг однократно в дни 2 и 3 после введения цисплатина.

Профилактика острой тошноты и рвоты, вызванной средне-эметогенной химиотерапией

- В 2004 г. в Перудже Конференция по антиэметикам приняла консенсус о необходимости использования антагонистов 5-HT₃-рецепторов для профилактики острой тошноты и рвоты при среднеэметогенной химиотерапии. Единственным исключением явилась комбинация АС, при которой доказана эффективность от назначения апрепитанта. Дополнительные исследования после 2004 г дали некоторые сведения о роли палоносетрона и антагонистов NK₁-рецепторов в данном случае.
- В более ранних исследованиях сравнивались две дозы палоносетрона (0,25 и 0,75 мг в/в). В этих исследованиях обе дозы оказались не хуже, чем ондансетрон и доласетрон. Палоносетрон в дозе 0,25 мг оказался лучше, чем ондансетрон и доласетрон в отношении нескольких вторичных параметров, но антагонисты 5-HT₃-рецепторов назначались в нестандартном режиме (дексаметазон не назначался ни для профилактики острой тошноты, ни для профилактики отсроченной). Недавно опубликовано двойное слепое исследование, включившее 1114 больных, получающих как цисплатин, так и комбинацию антрациклина и циклофосфана, которое сравнивало эффективность однократного введения палоносетрона и гранисетрона. Оба препарата использовались в сочетании с дексаметазоном в дни 1-3. Полный эффект не различался в течение первых 24 часов, однако в дни 2-5 и суммарно в дни 1-5 палоносетрон оказался эффективнее.
- Что касается антагонистов NK₁-рецепторов, то ряд исследований после 2004 г был посвящен оценке этих препаратов при среднеэметогенной химиотерапии. Исследование по оценке эффективности при добавлении апрепитанта к антагонисту 5-HT₃-рецептора и дексаметазону у больных раком молочной железы, получающих АС, не продемонстрировало улучшения результатов. Однако исследование содержало недостаточное число больных для доказательства результата.
- Недавнее крупное двойное слепое исследование III фазы, включившее 848 больных разными опухолями, получающих различные среднеэметогенные режимы химиотерапии (АС и другие), продемонстрировало более высокую эффективность апрепитанта в сочетании с 5-HT₃-антагонистом и дексаметазоном по сравнению с контрольной группой, получавшей 5-HT₃-антагонист и дексаметазон. Главной конечной точкой явилась пропорция больных без рвоты в течение 5 дней (0-129 часов) после начала химиотерапии. Значительно большее число больных в группе апрепитанта не имело рвоты по сравнению с контрольной группой: 72,6% против 62,1%. Также в острую и отсроченную фазы значительно большее число больных не имело рвоты при применении апрепитанта по сравнению с контролем (92% против 83,7% и 77,9% против 66,8% соответственно). Второй задачей исследования была частота общего полного эффекта (без тошноты и рвоты, без применения дополнительных антиэметиков) в течение 5 дней после начала химиотерапии. В группе апрепитанта значительно большее число больных имели полные эффекты по сравнению с группой контроля (68,7% против 56,3%). Кроме того, значительно большее число больных в группе апрепитанта имели полные эффекты как при острой, так и при отсроченной фазах (89,2% против 80,3% и 70,8% против 60,9% соответственно). Значительных различий по побочным эффектам не отмечено. Это исследование подтверждает и усиливает результаты первого исследования III фазы при среднеэметогенной химиотерапии у больных раком молочной железы, получающих режим АС. Анализ продемонстрировал увеличение эффективности при добавлении апрепитанта как при режиме АС, так и при других режимах. Исходя из гетерогенности других, не-АС режимов химиотерапии,

результаты данного исследования не позволяют рекомендовать апрепитант с первого курса лечения одним из этих режимов.

- Недавно касопитант в разных дозах оценивался в двойном слепом исследовании II фазы, включившем 719 больных, получающих среднеэметогенную химиотерапию. Добавление касопитанта к ондансетрону и дексаметазону в дозах 50, 100 и 150 мг внутрь в дни 1-3 значительно снижало тошноту в дни 1-5 (полные эффекты отмечены в 81%, 79%, 85% случаев соответственно против 70% в контрольной группе). В этом исследовании экспериментальная группа, где больные получали только касопитант 150 мг в день 1, продемонстрировала 80% полных эффектов.
- Позже было проведено исследование III фазы, включившее 1933 больных раком молочной железы, получающих химиотерапию АС. Все больные получали дексаметазон 8 мг в/в в день 1 и ондансетрон 8 мг внутрь 2 раза в день в дни 1-3. Больные были рандомизированы в четыре группы: группу контроля, получающую плацебо, группу касопитанта, получающую исследуемый препарат в дозе 150 мг внутрь, группу 3-дневного касопитанта, получающую препарат в дозе 150 мг внутрь в день 1, 50 мг внутрь в дни 2-3, и группу 3-дневного касопитанта с внутривенным введением первой дозы препарата. Основной задачей исследования явилась оценка частоты полных эффектов в течение 120 часов. Вторая, третья и четвертая группы продемонстрировали значительно лучшие результаты (73%, 73% и 74% против 59% в контрольной группе соответственно). Различий в первые 24 часа наблюдения не отмечено. Разные дозовые режимы касопитанта показали сходную эффективность.
- Таким образом, для предотвращения острой тошноты и рвоты на фоне не-АС среднеэметогенной химиотерапии рекомендуется комбинация палонсетрона и дексаметазона [Средняя, Средняя] [II, V]. Женщины, получающие комбинацию антрациклина с циклофосфаном, имеют относительно высокий риск тошноты и рвоты. Для ее предотвращения рекомендуется трехкомпонентный режим из однократного введения антагониста 5-НТЗ-рецепторов, дексаметазона и апрепитанта [Высокая, Высокая] [I, A]. При невозможности назначения апрепитанта эти больные должны получать комбинацию палонсетрона и дексаметазона [Средняя, Средняя] [II, V].
- Переносимость антагонистов 5-НТЗ-рецепторов при применении для профилактики острой тошноты и рвоты на фоне среднеэметогенной химиотерапии является сходной. Также нет различий в эффективности внутривенного и перорального применения этих препаратов. Оптимальные дозы и режимы антиэметиков указаны в таблице №4.

Профилактика отсроченной тошноты и рвоты на фоне среднеэметогенной химиотерапии

- Опубликованы скудные данные по сравнению эффективности ондансетрона, доласетрона или дексаметазона против плацебо для предотвращения отсроченной тошноты при среднеэметогенной химиотерапии. К сожалению, все эти исследования содержали методологические ошибки. Поэтому Итальянская Группа по Изучению Противорвотной Терапии приняла решение оценить роль дексаметазона или его комбинации с ондансетроном в дни 2-5 у 618 больных, не имевших тошноты или имевших ее минимальные проявления в течение первых 24 часов. Эти больные были рандомизированы в группу плацебо, дексаметазона или дексаметазона с ондансетроном. Дексаметазон оказался значительно эффективнее плацебо в отношении предотвращения отсроченной тошноты и рвоты (87% против 77%), однако комбинация с ондансетроном имела сходную с дексаметазоном эффективность (92% против 87%), вызывая при этом большее число констипаций.

- В группе больных с острой тошнотой, несмотря на оптимальную профилактику, ондансетрон плюс дексаметазон сравнивались с одним дексаметазоном. В исследование набрано 87 больных. Комбинация препаратов была эффективнее монотерапии, но различия не достигли статистической значимости (41% против 23%), что, по всей видимости, является следствием малого числа больных в выборках.
- Поэтому панель рекомендует использование профилактики отсроченной тошноты у больных, которые испытывали отсроченную тошноту после предыдущих курсов среднеэметогенной химиотерапии [Высокая, Высокая] [I, A].
- Больным, получающим среднеэметогенную химиотерапию, которая не включает антрациклин и циклофосфан, когда показан палонсетрон, для предотвращения отсроченной тошноты и рвоты рекомендована многодневная терапия пероральным дексаметазоном [Средняя, Средняя] [II, B].
- Исследование Watt показало, что назначение апрепитанта имеет большую эффективность, чем 5-НТЗ-антагониста у больных раком молочной железы, получающих антрациклин и циклофосфан. Поэтому панель изменила рекомендации, считая, что эти больные нуждаются в назначении апрепитанта для профилактики отсроченной тошноты [Средняя, Средняя] [II, B] (таблица №5). Следует подчеркнуть, что пока не известно, является ли дексаметазон таким же эффективным, как и апрепитант, или эти препараты следует назначать вместе.
- Оптимальная длительность и доза дексаметазона не определены. Апрепитант должен использоваться в дозе 80 мг внутрь в дни 2 и 3 (таблица №4).

Предотвращение тошноты и рвоты, вызванной многодневной терапией цисплатином

- Совсем мало данных опубликовано по этому вопросу. Комбинация 5-НТЗ-антагониста и дексаметазона внутривенно обеспечивает полную защиту от рвоты в 55-83% случаев в течение 3-5 дней после введения цисплатина. Она оказалась эффективнее, чем внутривенное введение высоких доз метоклопрамида с дексаметазоном, ализаприда с дексаметазоном или одного 5-НТЗ-антагониста.
- Использование 5-НТЗ-антагониста с дексаметазоном у больных, получающих 5-дневную цисплатинсодержащую химиотерапию по поводу герминогенных опухолей, обеспечивает практически полную защиту от тошноты в течение первых трех дней. Наибольшая рвота возникает в дни 4 и 5 лечения, а также в дни 6, 7 и 8. Неизвестно, является ли это проявлениями отсроченной рвоты после первого и второго дней или нет. Стратегия для отсроченной тошноты при многодневной химиотерапии цисплатином должна соответствовать таковой при однократном введении большой дозы цисплатина.
- Эти больные должны получать 5-НТЗ-антагонист и дексаметазон от острой тошноты и дексаметазон от отсроченной [Высокая, Высокая] [II, A].
- Оптимальные дозы 5-НТЗ-антагониста и дексаметазона еще предстоит определить. Следует подчеркнуть, что доза дексаметазона 20 мг одобрена только в случае однократного введения перед большой дозой цисплатина (≥ 50 мг/м²). Неизвестно, будет ли меньшая доза препарата в дни 1-5 так же эффективна, как доза 20 мг. Не существует рандомизированных исследований, изучавших эффективность добавления апрепитанта к терапии 5-НТЗ-антагонистом и дексаметазоном в этих случаях. Поэтому возможная роль антагонистов NK1-рецепторов у таких больных не определена.

Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты, вызванной низко- и минимально эметогенной химиотерапией

- В случае низко- и минимально эметогенной химиотерапии доказательства необходимости использования антиэметиков минимальны. В действительности в

этой ситуации очень сложно определить, какие больные имеют повышенный риск тошноты и рвоты.

- Более того, аккуратная оценка тошноты и рвоты при низкоэметогенной химиотерапии не проводилась. Также нет проспективных исследований по оценке частоты и выраженности тошноты и рвоты для каждого препарата этого типа. В этом случае сами врач и медсестра должны наблюдать за больным и установить, были ли у него эпизоды тошноты и рвоты на фоне данной химиотерапии.
- Несмотря на это, панель рекомендует рутинное использование одного антиэметика, дексаметазона, 5-НТЗ-антагониста или антагониста рецепторов дофамина, для профилактики тошноты у больных, получающих низкоэметогенную химиотерапию и не испытывавших ранее тошноты [Нет степени доверия, Средняя] [III, IV консенсус экспертов, D].
- Больным, получающим минимально эметогенную химиотерапию, рутинная профилактика антиэметиками не требуется, если больные до этого не испытывали тошноты на данном препарате [Нет степени доверия, Высокая] [V консенсус экспертов, D].
- Наконец, панель не рекомендует профилактику отсроченной тошноты после низко- и минимально эметогенной химиотерапии. При развитии у этих больных тошноты или рвоты в последующем можно использовать один из вышеперечисленных антиэметиков.

Рефрактерная тошнота и рвота и резервная противорвотная терапия

- Антиэметики наиболее эффективны при профилактическом применении. Прогрессивно нарастающую тошноту достаточно трудно купировать. При этом она создает риск возникновения так называемой преждевременной тошноты при последующих курсах химиотерапии. Поэтому рекомендуется использовать максимально эффективную противорвотную химиотерапию в первой линии терапии, чем держать более эффективные препараты на случай неэффективности профилактики.
- Не существует точного определения, что значит резервная противорвотная терапия и рефрактерная тошнота. Под резервной противорвотной терапией обычно понимают антиэметики, которые применяются по поводу тошноты, возникшей на фоне ее профилактики. Не существует ни одного рандомизированного исследования по эффективности антиэметиков в данной ситуации.
- Немногочисленные исследования оценивали рефрактерную тошноту, под которой подразумевалась некупируемая тошнота на предыдущих курсах лечения, но без преждевременной тошноты на текущем курсе. Опробовано много подходов, включая переключение на другой антагонист 5-НТЗ-рецепторов или добавление других препаратов, например, антагонистов дофамина или бензодиазепинов.
- В двух рандомизированных исследованиях метопимазон повышал эффективность ондансетрона и метилпреднизолона. Могут обсуждаться и такие фармакологические внедрения как каннабиноиды и оланзапин, которые действуют на дофаминовые, серотониновые, мускариновые и гистаминовые рецепторы, а также нефармакологические внедрения, такие как акупунктура. Некоторые исследования показали антиэметическую активность антагонистов NK1-рецепторов у больных с неполным эффектом после стандартной профилактики с серотониновым антагонистом и дексаметазоном.

Профилактика преждевременной тошноты и рвоты

- Преждевременная тошнота и рвота считаются широко распространенным побочным эффектом химиотерапии, развивающимся в 20% случаев после чет-

вертого курса химиотерапии. Исследования показали, что риск возникновения преждевременной тошноты значительно ниже у пожилых больных, которые используют менее интенсивную антиэметическую профилактику (<10% преждевременной тошноты и <2% преждевременной рвоты). Вероятность преждевременной тошноты увеличивается с количеством проведенных курсов химиотерапии. Она может оставаться длительное время после окончания химиотерапии. В случае, если после химиотерапии больной не испытывает тошноты и рвоты, вероятность развития у него преждевременной тошноты и рвоты маловероятна. Такие параметры как возраст <50 лет, тошнота и рвота после последней химиотерапии, предрасположенность к чувству недомогания, ощущение тошноты после лечения, чувство сладкого после последней химиотерапии могут предсказать развитие преждевременной тошноты.

- При возникновении преждевременной тошноты ее чрезвычайно сложно контролировать фармакологическими препаратами. Поэтому панель рекомендует, что лучшим подходом к лечению преждевременной тошноты является наилучший контроль острой и отсроченной тошноты [Высокая, Высокая] [II, V].
- Поведенческая терапия, в частности упражнения по мышечной релаксации, систематическое снижение чувствительности и гипноз, может использоваться для эффективного лечения преждевременной тошноты и рвоты [Высокая, Высокая] [II, V]. К сожалению, оценить эффективность данных методик достаточно сложно.
- Бензодиазепины являются единственными препаратами, снижающими преждевременную тошноту и рвоту, однако их эффективность со временем снижается [Средняя, Средняя] [II, V].

Профилактика тошноты и рвоты, вызванной высокодозной химиотерапией

- До сих пор слишком мало информации по использованию современных антиэметиков для предотвращения тошноты и рвоты при высокодозной химиотерапии с трансплантацией стволовых клеток. Большинство сообщений относятся ко вторым фазам исследований антагонистов 5-НТЗ-рецепторов в монорежиме или в сочетании с дексаметазоном. Основной сложностью у этих больных является многофакторная природа тошноты и рвоты. Существуют и другие причины тошноты помимо химиотерапии, например, профилактическое использование антибиотиков, наркотических анальгетиков, а некоторые больные получают лучевую терапию на все тело. Исследования по сравнению эффективности антиэметиков затруднительны из-за различных режимов химиотерапии, различных популяций больных и типов опухолей. Большинство больных ранее уже испытывали тошноту во время предыдущей химиотерапии или лучевой терапии.
- Опубликованы три маленьких рандомизированных исследования с включением антагонистов 5-НТЗ-рецепторов, в которых (i) ондансетрон оказался эффективнее метоклопрамида, (ii) гранисетрон показал сходную со стандартной противорвотной терапией эффективность, и (iii) длительная инфузия хлорпромазона оказалась сравнимой по эффективности, но более токсичной, чем длительная инфузия ондансетрона.
- Опубликовано исследование II фазы по оценке эффективности комбинации 5-НТЗ-антагониста, дексаметазона и апрепитанта у больных, получающих высокодозную химиотерапию с трансплантацией стволовых клеток. Исследование включило 42 больных. Полный эффект зарегистрирован в 42,9%.
- Таким образом, полная защита от тошноты и рвоты достигается у меньшинства больных, получающих высокодозную химиотерапию с трансплантацией стволовых клеток. Использование антагонистов 5-НТЗ-рецепторов и дексаметазона является текущим стандартом профилактики. Необходимы рандомизированные исследования по оценке эффективности апрепитанта.

Профилактика тошноты и рвоты, вызванной лучевой терапией

- По крайней мере, 50-80% больных во время лучевой терапии испытывают тошноту и рвоту, выраженность которой зависит от области облучения. Фракционированное облучение может включать до 40 фракций в течение 6-8 недель, и длительное чувство тошноты значительно снижает качество жизни больных. Это ведет к задержкам при продолжении облучения и отказе ряда больных от его продолжения.
- Частота и выраженность тошноты зависят как от факторов, связанных облучением (область облучения, разовая и общая дозы, фракционирование, объем облучения, техника облучения), так и от факторов, связанных с самими больными (пол, общее состояние, возраст, сочетанная или недавняя лучевая терапия, психологическое состояние, стадия опухолевого процесса).
- Имеющиеся рекомендации по лечению тошноты и рвоты во время лучевой терапии (MASCC, ASCO, NCCN) значительно отличаются друг от друга классификацией категорий эметогенного риска и показаний к назначению антиэметиков. Это связано еще и с небольшой доказательной базой (небольшое число рандомизированных исследований, малое число больных в выборках). Панель предложила новые рекомендации, основанные на последних данных литературы и анализе существующих рекомендаций. Рекомендуется выделять четыре уровня эметогенного риска в зависимости от области облучения (основной фактор риска): высокий, средний, низкий и минимальный (таблица №6). Новые рекомендации содержат информацию по эффективной профилактике тошноты и рвоты на фоне наиболее режимов лучевой терапии.

Таблица №6. Тошнота на фоне лучевой терапии: уровни риска и новые рекомендации MASCC и ESMO.

Уровень риска	Область облучения	Рекомендации	Степень доверия / консенсуса MASCC	Уровень доказательности / степень рекомендаций ESMO
Высокий (>90%)	Облучение всего тела, всех лимфоузлов	Профилактика с 5_НТЗ-антагонистом + DEX	Высокая / Высокая (в отношении DEX: Средняя / Высокая)	II / B (в отношении DEX: III / C)
Средний (60-90%)	Верх бр.полости, облучение половины тела, ультрафиолетовое облучение крови	Профилактика с 5_НТЗ-антагонистом + оптимально DEX	Высокая / Высокая (в отношении DEX: Средняя / Высокая)	II / A (в отношении DEX: II / B)
Низкий (30-60%)	Череп, череп и спинной мозг, голова и шея, низ грудной клетки, таз	Профилактика или лечение 5_НТЗ-антагонистом	Средняя / Высокая (для лечения: Низкая / Высокая)	III / B (для лечения: IV / C)
Минимальный (<30%)	Конечности, молочная железа	Лечение антагонистами дофамина или серотонина	Низкая / Высокая	IV / D

Применение антиэметиков у детей во время химиотерапии

- Совсем мало данных по применению антиэметиков у детей, получающих химиотерапию. Недостаточно просто экстраполировать имеющиеся данные о взрослых на детей, поскольку метаболизм и побочные эффекты препаратов могут различаться.
- В целом, метоклопрамид, фенотиазины и каннабиноиды имеют невысокую эффективность и значительные побочные эффекты, наиболее часто седативные и экстрапирамидные реакции. Ондансетрон и гранисетрон оказались эффективнее хлорпромазина, дименгидрата и метоклопрамида в сочетании с дексаметазоном и были менее токсичными. Как и у взрослых, комбинация 5-НТЗ-антагониста и дексаметазона оказалась эффективнее, чем применение только 5-НТЗ-антагониста. Поэтому все дети, получающие высоко- и среднеэметогенную химиотерапию, должны получать профилактику тошноты с 5-НТЗ-антагонистом и дексаметазоном [Средняя, Высокая] [III, В].
- Оптимальная доза и режим применения 5-НТЗ-антагонистов был оценен в нескольких исследованиях. К сожалению, все они содержали небольшую группу больных и не позволили точно ответить на вопрос об оптимальных внутривенной и пероральной дозах 5-НТЗ-антагонистов у детей. В клинической практике принятыми дозами являются для ондансетрона 5 мг/м² или 0,15 мг/кг, для гранисетрона 0,01 мг/кг или 10 мкг/кг один раз в день.
- Только два исследования с небольшим числом больных сравнивали эффективность разных 5-НТЗ-антагонистов у детей. Исследований по изучению эффективности антиэметиков при отсроченной тошноте не проводилось.

Заключение

- Конференция ESMO-MASCC в 2009 г. модернизировала классификацию эметогенного потенциала противоопухолевых препаратов, а также рекомендации по профилактике тошноты и рвоты, вызванной различными режимами химиотерапии и лучевой терапии (таблицы 5 и 6).
- Многие решения принимались после значительных дискуссий, и не все положения рекомендаций вынесены единогласно. Определенное число членов панели посчитали, что палонсетрон должен считаться оптимальным антагонистом 5-НТЗ-рецепторов при цисплатин-содержащей химиотерапии. Однако большинство членов панели не уверены, что результаты двух проведенных исследований позволяют сделать такой вывод. Другая дискуссия касалась больных, получающих среднеэметогенную химиотерапию. Несколько членов панели (30%) не были согласны, что результаты проведенных исследований указывают на приоритет палонсетрона перед другими антагонистами 5-НТЗ-рецепторов у этих больных. Однако новые данные с 2004 г убедили 70% членов панели, что палонсетрон является 5-НТЗ-антагонистом выбора при не-АС среднеэметогенной химиотерапии. Панель рекомендует использовать комбинацию апрепитанта, 5-НТЗ-антагониста и дексаметазона для профилактики тошноты и рвоты на фоне химиотерапии АС (таблица №5). Поскольку комбинация палонсетрона с антагонистом NK1-рецепторов не изучена при химиотерапии АС, никаких рекомендаций относительно оптимального 5-НТЗ-антагониста не вынесено. Большинство членов панели (70%) уверены, что при отсутствии антагониста NK1-рецепторов при химиотерапии АС следует использовать палонсетрон.
- Контроль рвоты значительно вырос в последние годы. Поэтому в дальнейшем наибольшее внимание должно быть приковано к контролю тошноты, являющейся основной проблемой. По сути, хотя кажется, что тошнота и рвота развиваются и лечатся параллельно, они не являются сутью одного феномена. Когда степень рвоты может быть объективно оценена путем подсчета числа рвотных

актов, тошнота является субъективным феноменом, для которого необходимы индивидуальные методы оценки. Следует учитывать еще и тот факт, что в большинстве проведенных исследований конечной целью были полные эффекты, под которыми понималось отсутствие рвоты и дополнительной антиэметической терапии, но не контроль тошноты. Предварительные клинические исследования показали, что некоторые препараты являются более эффективными против острой рвоты и иногда против отсроченной, другие препараты могут быть более эффективными против тошноты, чем против рвоты, и наоборот. Изучение препаратов против тошноты и их рациональное внедрение в существующие антиэметические режимы должно стать приоритетным направлением в ближайшие годы.

- Кроме тошноты, остаются нерешенными и другие проблемы, например, отсроченная тошнота и рвота на фоне химиотерапии цисплатином, тошнота и рвота, вызванная высокодозной химиотерапией, тошнота рвота на фоне сочетанной химиолучевой терапии, а также применение антиэметиков у детей. Поэтому необходимы новые исследования, посвященные этим вопросам, а также исследования по разработке новых антиэметиков, которые позволят повысить качество жизни больных, получающих химио- и/или лучевую терапию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Roila F, Hesketh PJ, Herrstedt J et al. Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. *Ann Oncol* 2006; 17: 20–28.
2. Herrstedt J, Roila F. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: ESMO clinical recommendations for prophylaxis. *Ann Oncol* 2009; 20 (Suppl 4): 156–158.
3. Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR et al. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2932–2947.
4. Hesketh PJ. Potential role of the NK1 receptor antagonists in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Support Care Cancer* 2001; 9: 350–354.
5. Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ et al. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin — the Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4112–4119.
6. Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD et al. Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America. *Cancer* 2003; 97: 3090–3098.
7. Schmol HJ, Aapro MS, Poli-Bigelli S et al. Comparison of an aprepitant regimen with a multiple-day ondansetron regimen, both with dexamethasone, for antiemetic efficacy in high-dose cisplatin treatment. *Ann Oncol* 2006; 17: 1000–1006.
8. Roila F, Rolski J, Ramlau R et al. Randomized, double-blind, dose-ranging trial of the oral neurokinin-1 receptor antagonist casopitant mesylate for the prevention of cisplatin-induced nausea and vomiting. *Ann Oncol* 2009; 20: 1867–1873.
9. Grunberg SM, Rolski J, Strausz J et al. Efficacy and safety of casopitant mesylate, a neurokinin-1 receptor antagonist, in prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 549–558.
10. Aapro MS, Grunberg SM, Manikhas GM et al. A phase III, double-blind, randomized trial of palonosetron compared with ondansetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 2006; 17: 1441–1449.
11. Saito M, Aogi K, Sekine I et al. Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: a double-blind, double-dummy, randomised, comparative phase III trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 115–124.
12. Bria E, Lesser M, Raftopoulos H et al. Using two meta-analysis methods to determine whether common dose differences affect efficacy with the serotonin antagonist (5-HT) palonosetron: an individual patient data (IPD) meta-analysis and an abstracted data (AD) meta-analysis of 1947 patients entered into the 8 double-blinded randomized clinical trials (RCTs). *Support Care Cancer* 2009; 17: 872 (Abstr 02-007).
13. Italian Group for Antiemetic Research. Double-blind, dose-finding study of four intravenous doses of dexamethasone in the prevention of cisplatin-induced acute emesis. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2937–2942.

14. Chawla SP, Grunberg SM, Gralla RJ et al. Establishing the dose of the oral NK1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer* 2003; 97: 2290–2300.
15. Navari RM. Fosaprepitant (MK-0517): a neurokinin-1 receptor antagonist for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Expert Opin Investig Drugs* 2007; 16: 1977–1985.
16. Lasseter KC, Gambale J, Jin B et al. Tolerability of fosaprepitant and bioequivalency to aprepitant in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 834–840.
17. Grunberg SM, Hesketh PJ, Carides AD et al. Relationships between the incidence and control of cisplatin-induced acute vomiting and delayed vomiting: analysis of pooled data from two phase III studies of the NK-1 antagonist aprepitant. *Proc ASCO* 2003; 22: 2931a.
18. Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2822–2830.
19. Eisenberg P, Figueroa-Vadillo J, Zamora R et al. Improved prevention of moderately emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting with palonosetron, a pharmacologically novel 5-HT₃ receptor antagonist: results of a phase III, single-dose trial versus dolasetron. *Cancer* 2003; 98: 2473–2482.
20. Gralla R, Lichinitser M, Van DV et al. Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron. *Ann Oncol* 2003; 14: 1570–1577.
21. Yeo W, Mo FKF, Suen JJS et al. A randomized study of aprepitant, ondansetron and dexamethasone for chemotherapy-induced nausea and vomiting in Chinese breast cancer patients receiving moderately emetogenic chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 113: 529–535.
22. Rapoport B, Jordan K, Boice JA et al. Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with a broad range of moderately emetogenic chemotherapies and tumor types: a randomized, double-blind study. *Support Care Cancer* 2010; 18: 423–431.
23. Arpornwirat W, Albert I, Hansen VL et al. Phase 2 trial results with the novel neurokinin-1 receptor antagonist casopitant in combination with ondansetron and dexamethasone for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in cancer patients receiving moderately emetogenic chemotherapy. *Cancer* 2009; 115: 5807–5816.
24. Herrstedt J, Apornwirat W, Shaharyar A et al. Phase III trial of casopitant, a novel neurokinin-1 receptor antagonist, for the prevention of nausea and vomiting in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5363–5369.
25. Italian Group for Antiemetic Research. Dexamethasone alone or in combination with ondansetron for the prevention of delayed nausea and vomiting induced by chemotherapy. *N Engl J Med* 2000; 342: 1554–1559.
26. De Wit R, de Boer AC, van Linden GHM et al. Effective cross-over to granisetron after failure to ondansetron, a randomized double-blind study in patients failing ondansetron plus dexamethasone during the first 24 hours following highly emetogenic chemotherapy. *Br J Cancer* 2001; 85: 1099–1101.
27. Passik SD, Loehrer PJ, Navari RJ et al. A phase I trial of olanzapine (Zyprexa) for the prevention of delayed emesis in cancer patients receiving chemotherapy: A Hoosier Oncology Group study. *Proc ASCO* 2002; 21: 374.
28. Choo SP, Kong KH, Lim WT et al. Electroacupuncture for refractory acute emesis caused by chemotherapy. *J Altern Complement Med* 2006; 12: 963–969.
29. Hesketh PJ, Younger J, Sanz-Altamira P et al. Aprepitant as salvage antiemetic therapy in breast cancer patients receiving doxorubicin and cyclophosphamide. *Support Care Cancer* 2009; 17: 1065–1070.
30. Oechsle K, Muller MR, Hartmann JT et al. Aprepitant as salvage therapy in patients with chemotherapy-induced nausea and emesis refractory to prophylaxis with 5-HT₃ antagonists and dexamethasone. *Onkologie* 2006; 19: 557–561.
31. Paul B, Trovato JA, Thompson J et al. Efficacy of aprepitant in patients receiving high-dose chemotherapy with hematopoietic stem cell support. *J Oncol Pharm Pract* 2010; 16: 45–51.
32. Roscoe JA, Morrow GR, Colagiuri B. Insight in the prediction of chemotherapy-induced nausea. *Support Care Cancer* Published online August 23, 2009; PMID: 19701781.
33. Meiri E, Jhangiani H, Vredenburgh JJ et al. Efficacy of dronabinol alone and in combination with ondansetron versus ondansetron alone for delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 533–543.
34. Ryan JL, Heckler C, Dakhil SR et al. Ginger for chemotherapy-related nausea in cancer patients: a URCC CCOP randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of 644 cancer patients. *J Clin Oncol* 2009; 27 (Suppl): 485 (Abstr 9511).

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: апрель 2002 г.

Обновленная версия: февраль 2010 г

Перевод с английского: И. А. Покатаев

Клинические рекомендации ESMO по использованию эритропоэтинов у больных злокачественными опухолями

D. Scrijvers¹ H. De Samblanx¹ & F. Roila²

On behalf of the ESMO Guidelines Working Group*

¹Department of Medical Oncology, Ziekenhuis Antwerpen Middelheim, Antwerp, Belgium;

²Department of Medical Oncology, S. Maria Hospital, Terni, Italy

Определение анемии

- Анемия при злокачественных опухолях определяется как снижение уровня гемоглобина (Hb) ниже нижней границы нормы, связанное как с заболеванием, так и с его лечением. Слабая степень анемии представляет собой снижение Hb в диапазоне от 10 до 11,9 г/дл, анемия средней степени — Hb от 8,0 до 9,9 г/дл, тяжелая анемия — Hb ниже 8,0 г/дл.

Распространенность и причины развития

- Причинами анемии у онкологических больных могут быть сопутствующие заболевания (например, гемоглобинопатии, талассемия, сниженное питание), основное заболевание (инфильтрация костного мозга, кровотечение, гиперспленизм, анемия хронических заболеваний) или противоопухолевое лечение (обширная лучевая терапия, индуцированная химиотерапией костномозговая и почечная токсичности, индуцированный препаратами гемолиз).

Анемия у больных негематологическими новообразованиями

- Анемия, ассоциированная с хроническими заболеваниями, присутствует у 40% онкологических больных. Слабая степень анемии встречается в 30%, средняя степень — в 9% и тяжелая анемия — в 1% случаев. Частота развития анемии во время химио- или лучевой терапии составляет 54% (слабая степень — 39%, средняя — 14% и тяжелая 1%). Анемия чаще встречается при раке легкого (71%) и опухолях женской репродуктивной системы (65%) и повышается с увеличением числа циклов химиотерапии.

Анемия у больных гематологическими новообразованиями

- Анемия может присутствовать при миелодиспластических синдромах (частота 60-80%), всех типах лейкозов (острых и хронических, лимфоидных и миелоидных), множественной миеломе и лимфоме (71,6% на момент диагностики), а также при талассемии и серповидно-клеточной анемии. Она также может быть следствием химиотерапии по поводу гематологического процесса, возникать после аутологичной трансплантации стволовых клеток.

Оценка анемии у больных злокачественными новообразованиями

Стадирование анемии

- Анемия, связанная с лечением, градируется в соответствии с Критериями Токсичности Национального Института Рака (CTCAE v3) (степень 0: Hb в пределах нормальных значений, степень 1: от нижней границы нормы до 10,0 г/дл, степень 2: от 8,0 до <10,0 г/дл, степень 3: от 6,5 до <8,0 г/дл, степень 4: <6,5 г/дл).

Оценка анемии

- У больных с анемией необходимо обратить внимание на анамнез с акцентом на длительность применения препарата, посмотреть мазок крови, посчитать число ретикулоцитов и при необходимости выполнить обследование костного мозга, оценить железо, сатурацию трансферрина, ферритин, С-реактивный белок, фолат и витамин В12, оценить возможность скрытого кровотечения и почечную недостаточность [D].
- У больных хроническим лимфоцитарным лейкозом, неходжкинской лимфомой и у больных с аутоиммунным заболеванием в анамнезе следует учесть результаты реакции Кумбса.
- Уровень эндогенного эритропоэтина (ЭПО) может предсказать ответ у больных миелодисплазией [D].
- При возможности необходимо провести коррекцию всех случаев анемии до назначения эритропоэз-стимулирующих агентов (ЭСА) [A].
- Анемия имеет отрицательное влияние на качество жизни [I] и является важным фактором в развитии слабости у онкологических больных.
- Она также является отрицательным прогностическим фактором продолжительности жизни при большинстве типов опухолей [I].

Показания к применению ЭСА

Анемия при негематологических новообразованиях

- Показанием к ЭСА является лечение клинически значимой анемии, вызванной химиотерапией у взрослых больных с немиелоидными новообразованиями. Целью лечения является предотвращение гемотрансфузий и их возможных осложнений (перегрузка железом, передача инфекции, связанная с трансфузиями иммуносупрессия) и повышение качества жизни путем повышения уровня Hb.
- У больных с концентрацией Hb 10-12 г/дл, получающих химиотерапию, применение ЭСА целесообразно при наличии симптомов или для предотвращения дальнейшего снижения Hb [I,A]. Однако это недокументированное использование препаратов.
- У больных, не получающих химиотерапию, применение ЭСА нецелесообразно, поскольку не исключен повышенный риск смерти при назначении ЭСА до уровня Hb 12 г/дл [I,A].
- В случае возможности излечения больного ЭСА должны назначаться с осторожностью [D].
- Рекомендации по лечению представлены в таблице №1.
- Если уровень Hb после 4 недель лечения повысился как минимум на 1 г/дл, доза может быть оставлена прежней или снижена на 25-50%.
- Если уровень Hb повысился меньше чем на 1 г/дл, доза ЭСА должна быть увеличена (таблица №1). Если после дополнительных 4 недель терапии уровень Hb повысился больше чем на 1 г/дл, доза может быть оставлена прежней или снижена на 25-50%.
- В случае ответа применение ЭСА должно быть остановлено в течение 4 недель после окончания химиотерапии.
- Если повышение гемоглобина <1 г/дл после 8-9 недель лечения, ответ на ЭСА маловероятен и лечение следует прекратить.
- Если Hb растет >2 г/дл за 4 недели или Hb превышает 12 г/дл, доза должна быть редуцирована на 25-50%.
- Если Hb превышает 13 г/дл, лечение следует прекратить до снижения Hb ниже 12 г/дл и далее возобновить с редукцией дозы на 25%.

- Лечение ЭСА у больных с анемией, вызванной химиотерапией, повышает уровень Hb с общей взвешенной средней разницей 1,63 г/дл [95% доверительный интервал (ДИ): 1,46-1,80 г/дл] по сравнению с контрольной группой [I]. ЭСА также снижают относительный риск потребности в гемотрансфузиях на 36% [относительный риск (ОР) 0,64, 95% ДИ 0,60-0,68]. У больных с солидными опухолями и больных, получающих платиносодержащую химиотерапию, применение ЭСА более эффективно, чем при других типах опухолей и другой химиотерапии [I].
- В ряде исследований продемонстрировано повышение качества жизни, оцененное разными способами, при применении ЭСА [II]. Однако остается неясным, как извлечь реальную пользу из этих результатов.
- Продолжение применения ЭСА свыше 6-8 недель при отсутствии эффекта в виде повышения Hb на 1-2 г/дл или снижения потребности в гемотрансфузиях не несет пользы [I,A].
- Концентрация Hb не должна превышать 12 г/дл [II, B].

Таблица 1. Рекомендации по лечению в соответствии с документацией [Европейское Медицинское Агентство (ЕМЕА)]

	Эпозтин α	Эпозтин β	Дарбэпозтин
Начальное лечение	150 МЕ/кг п/к x 3 р/неделю 450 МЕ/кг п/к 1 р/неделю	30000 МЕ п/к 1 р/неделю	2,25 мкг/кг п/к x 1 р/неделю 500 мкг (6,75 мкг/кг) п/к 1 р/3 недели
Повышение дозы	300 МЕ/кг п/к x 3 р/неделю	60000 МЕ п/к 1 р/неделю	Не рекомендуется
Снижение дозы	Если результат достигнут: 25-50% Если Hb > 12 г/дл: 25-50% Если Hb растет 2 г/дл/4 недели: 25-50%	Если результат достигнут: 25-50% Если Hb > 12 г/дл: 25-50% Если Hb растет 2 г/дл/4 недели: 25-50%	Если результат достигнут: 25-50% Если Hb > 12 г/дл: 25-50% Если Hb растет 2 г/дл/4 недели: 25-50%
Отмена лечения	Если Hb > 13 г/дл: до 12 г/дл	Если Hb > 13 г/дл: до 12 г/дл	Если Hb > 13 г/дл: до 12 г/дл

Анемия при гематологических новообразованиях

- *Миелодиспластические синдромы.* У больных с миелодиспластическими синдромами низкого риска, основанного на проценте бластов в костном мозге, числе цитопений и цитогенетическом анализе, ЭСА [±гранулоцит-колониестимулирующий фактор (G-CSF)] могут использоваться для коррекции анемии (недокументированное использование). В рандомизированных исследованиях ЭСА индуцировали лучший ответ по уровню Hb (36,8-42%) по сравнению с контролем (0-10,8%) [II]. У больных с более высоким исходным уровнем ЭПО (≥500 Е/л) имели меньший ответ по Hb (27,3%) по сравнению с больными с более низким исходным уровнем ЭПО (39,4%).
- Лечение ЭСА должно начинаться с 450 МЕ/кг/неделю, по крайней мере, в течение 8-10 недель [B]. Предикторами ответа на ЭСА являются нормальный кариотип, уровень эндогенного ЭПО менее 100-200 мЕ/мл и подтип рефрактерной анемии.
- *Трансплантация костного мозга.* Сразу после аутологичной трансплантации ответ на ЭПО снижен, несмотря на то, что эндогенный ЭПО продуцируется

почками в повышенном количестве. Похоже, чувствительность трансплантированных клеток к ЭПО восстанавливается и необходимость в гемотрансфузиях уменьшается.

- После аллогенной трансплантации ответ костного мозга на стимуляцию ЭПО наступает быстрее. Однако воспалительные цитокины, реакция трансплантата против хозяина и иммуносупрессивная терапия вызывают не только снижение продукции эндогенного ЭПО, но и снижают ответ на ЭПО. Применение ЭСА оказалось эффективным после аллогенной трансплантации, однако они должны использоваться в более высоких дозах (75-200 МЕ/кг) [В].

Сравнительная характеристика ЭСА

- В отношении эффективности и безопасности разницы между различными ЭСА не существует [I].

Рекомендации по контролю уровня железа и применению препаратов железа

- Необходимы исходное и периодическое измерение уровня железа, С-реактивного белка, насыщения трансферрина и уровень ферритина [D].
- У больных с анемией и дефицитом железа внутривенное введение железа приводит к значительно большему повышению гемоглобина, чем без железа или при назначении железа перорально [II, A].
- Поддержка железом также уменьшает число больных, нуждающихся в гемотрансфузиях [I].

Результаты противоопухолевого лечения

- Влияние ЭСА на противоопухолевый эффект и общую продолжительность жизни у больных с анемией остается неясным. Некоторые рандомизированные исследования продемонстрировали меньшую продолжительность жизни, локорегионарный контроль и выживаемость без прогрессирования, однако дизайн этих исследований был рассчитан на целевой уровень Hb > 12 г/дл и допускал набор больных с исходным Hb > 10 г/дл [II].
- В одном мета-анализе не отмечено влияния на безрецидивную выживаемость, время до прогрессирования среди больных, получавших химиотерапию в комбинации с дарбэпоэтином [I].
- Другие недавно выполненные метаанализы показали, что ЭСА повышали смертность (ОР 1,17, 95% ДИ 1,06-1,3) и уменьшали продолжительность жизни (ОР 1,06, 95% ДИ 1,00-1,12) при их назначении онкологическим больным.
- Во всех трех метаанализах применение ЭСА не повышало смертность среди больных, получавших химиотерапию.

Безопасность и переносимость

- ЭСА не должны использоваться у больных с известной гиперчувствительностью к ним или к их компонентам, а также у больных с неконтролируемой артериальной гипертензией [В]. Их действие на больных с нарушенной функцией печени не известно, поэтому у больных с заболеваниями печени их следует применять с осторожностью [D].
- Относительный риск тромбоэмболических осложнений повышается на 67% при использовании ЭСА по сравнению с плацебо (ОР 1,67; 95% ДИ: 1,35-2,06) [I]. Использование ЭСА должно быть тщательно обдумано у больных с высоким риском тромбоэмболических осложнений, например с тромбозом в анамнезе, после хирургического пособия, при длительной иммобилизации или ограниченной активности, а также больных с множественной миеломой, леченых талидомидом или леналидомидом в комбинации с доксорубицином и кор-

тикостероидами [D]. Данные о превентивном использовании антикоагулянтов или аспирина отсутствуют.

- У больных с хронической почечной недостаточностью описаны случаи истинной эритроцитарной аплазии при применении ЭСА, вызванной нейтрализующими анти-ЭПО антителами [V]. Случаев истинной эритроцитарной аплазии среди онкологических больных не описано [II, B].
- Другими осложнениями ЭСА являются редкие аллергические реакции, включая удушье, кожную сыпь и крапивницу; артралгии; периферические отеки; незначительная и преходящая боль в месте инъекции [I].

Фармакоэкономические аспекты

- Использование ЭСА значительно увеличивает стоимость медицинской помощи [I]. Стоимость одного года улучшенного качества жизни составляет приблизительно 208000 евро при, вероятно, отсутствии положительного влияния на продолжительность жизни [II].

ЛИТЕРАТУРА

1. Blanc B, Finch CA, Hallberg L et al. Nutritional anaemias. Report of a WHO Scientific Group. WHO Tech Rep Ser 1968; 405: 1–40.
2. Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. J Natl Cancer Inst 1999; 91: 1616–1634.
3. Mercadante S, Gebbia V, Marrazzo A et al. Anemia in cancer: pathophysiology and treatment. Cancer Treat Rev 2000; 26: 303–311.
4. Wilson J, Yao GL, Raftery J et al. A systematic review and economic evaluation of epoetin alpha, epoetin beta and darbepoetin alpha in anaemia associated with cancer, especially that attributable to cancer treatment. Health Technol Assess 2007; 11: 1–202.
5. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. Eur J Cancer 2004; 40: 2293–2306.
6. Jabbour E, Kantarjian HM, Koller C, Taher A. Red blood cell transfusions and iron overload in the treatment of patients with myelodysplastic syndromes. Cancer 2008; 112: 1089–1095.
7. Birgegard G, Gascó n P, Ludwig H. Evaluation of anaemia in patients with multiple myeloma and lymphoma: findings of the European Cancer Anaemia Survey. Eur J Haematol 2006; 77: 378–386.
8. http://ctep.info.nih.gov/reporting/ctc_archive.html (last accessed 8 May 2009).
9. Harper P, Littlewood T. Anaemia of cancer: impact on patient fatigue and longterm outcome. Oncology 2005; 69 (Suppl 2): 2–7.
10. Ryan JL, Carroll JK, Ryan EP et al. Mechanisms of cancer-related fatigue. Oncologist 2007; 12 (Suppl 1): 22–34.
11. Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systematic, quantitative review. Cancer 2001; 91: 2214–2221.
12. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR> (last accessed 17 March 2008).
13. Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. Cochrane Database Syst Rev 2006; issue 3: CD003407.
14. Glaspy JA. Erythropoietin in cancer patients. Annu Rev Med 2009; 60: 181–192.
15. Casadevall N, Durieux P, Dubois S et al. Health, economic, and quality-of-life effects of erythropoietin and granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of myelodysplastic syndromes: a randomized, controlled trial. Blood 2004; 104: 321–327.
16. Italian Cooperative Study Group for rHuEpo in Myelodysplastic Syndromes. A randomized double-blind placebo-controlled study with subcutaneous recombinant human erythropoietin in patients with low-risk myelodysplastic syndromes. Br J Haematol 1998; 103: 1070–1074.
17. Ross SD, Allen IE, Probst CA et al. Efficacy and safety of erythropoiesisstimulating proteins in myelodysplastic syndrome: a systematic review and metaanalysis. Oncologist 2007; 12: 1264–1273.
18. Auerbach M, Ballard H, Trout JR et al. Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open-label, randomized trial. J Clin Oncol 2004; 22: 1301–1307.
19. Bastit L, Vandebroek A, Altintas S et al. Randomized, multicenter, controlled trial comparing the efficacy and safety of darbepoetin alpha administered every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia. J Clin Oncol 2008; 26: 1611–1618.
20. Smith RE, Aapro M, Ludwig H et al. Darbepoetin alfa for the treatment of anemia in patients with active cancer not receiving chemotherapy or radiotherapy: results of a phase III, multicenter, randomized,

- double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1040–1050.
21. Ludwig H, Crawford J, Osterborg A et al. Pooled analysis of individual patientlevel data from all randomized, double-blind, placebo-controlled trials of darbepoetin alfa in the treatment of patients with chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2838–2847.
 22. Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1532–1542. Erratum in *Lancet* 2009; 374: 28.
 23. Tonelli M, Hemmelgarn B, Reiman T et al. Benefits and harms of erythropoiesisstimulating agents for anemia related to cancer: a meta-analysis. *CMAJ* 2009; 180: E62–E71.
 24. Bennett CL, Luminari S, Nissenson AR et al. Pure red cell aplasia and epoetin therapy. *N Engl J Med* 2004; 351: 1403–1408.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: декабрь 2006 г.

Обновленная версия: ноябрь 2009 г.

Перевод с английского: И.А. Покатаев

Рекомендации ESMO по использованию колоние-стимулирующих факторов (КСФ)

J. Crawford¹, C. Caserta & F. Roila²

¹Division of Medical Oncology, Department of Medicine, Duke University Medical Center, Durham, USA; ²Department of Medical Oncology, S. Maria Hospital, Terni, Italy

Определение фебрильной нейтропении (ФН)

- Фебрильная нейтропения характеризуется повышением температуры в подмышечной области выше 38,5°C в течение 1 часа и более при одновременном абсолютном числе нейтрофилов (АЧН) в крови менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ (<500 нейтрофилов в 1 мм^3).

Частота ФН, осложнений и смертность

- Несмотря на относительно высокую частоту глубоких нейтропений, обусловленных проведением стандартной химиотерапии при лечении различных злокачественных новообразований (за исключением острого лейкоза), частота ФН, других осложнений и смертности относительно невелика (таблица №1).

Таблица №1. Частота нейтропений, инфекционных осложнений и смертности.

Лейкопения 4 степени (градация ВОЗ)	2-28%
Фебрильная нейтропения	у 10-57% больных с лейкопенией 4 степени
Инфекционные осложнения 3-4 степени	до 16% больных с фебрильной нейтропенией
Смерть от фебрильной нейтропении	0-7% больных с фебрильной нейтропенией

ВОЗ, Всемирная Организация Здравоохранения

- Данная частота ФН и ее осложнений не подтверждает необходимость рутинного использования КСФ, таких как гранулоцитарного колоние-стимулирующего фактора (Г-КСФ) или его пегилированной формы (pegfilgrastim) для профилактики нейтропении, вызванной химиотерапией, за исключением случаев, когда риск ФН превышает 20%, или при наличии особенных условий, обозначенных ниже. Следует избегать назначения колоние-стимулирующих факторов роста при отсутствии высокого риска ФН или при отсутствии осложнений ФН. Применение других факторов роста также не рекомендуется использовать за исключением ситуаций с высокой летальностью и заболеваемостью, к которым относятся: сепсис, инфекция мягких тканей, длительная нейтропения. Эти препараты не следует использовать у пациентов с инфекцией при отсутствии нейтропении, например при внегоспитальных или госпитальных пневмониях [1,А].

Таблица №2. Показания к первичной профилактике фебрильной нейтропении гемопоэтическими факторами

Показания	Ожидаемый эффект.
Частота ФН при проведении данного режима химиотерапии более или равна 20% или наличие специфических условий (см. таблицу №4)	Ускоряет восстановление числа нейтрофилов [I], уменьшает продолжительность периода лихорадки [I], частоту инфекций, использование внутривенных антибиотиков [I] и пребывание в стационаре [I].
Редукция доз противоопухолевых препаратов может ухудшить результаты терапии [A]	Противоречивые данные по влиянию на смертность от инфекционных осложнений и раннюю смертность на фоне ФН [I], не влияет на общую продолжительность жизни больных, получающих химиотерапию [I].

Таблица №3. Примеры химиотерапевтических режимов с риском ФН более 20%

Диагноз	Химиотерапевтический режим
Рак мочевого пузыря	MVAC (метотрексат, винбластин, доксорубицин, цисплатин)
Рак молочной железы	TC (паклитаксел, цисплатин) TAC доцетаксел, доксорубицин, цисплатин Dose-dense AC/T (доксорубицин, циклофосфамид, паклитаксел)
Рак шейки матки	TC (паклитаксел, цисплатин)
Рак желудка	DCF (доцетаксел, цисплатин, 5-фторурацил)
Рак головы и шеи	Паклитаксел, ифосфамид, месна, цисплатин
Неходжкинская лимфома	CHOP-14 ICE RICE DHAP (дексаметазон, цисплатин, цитарабин),
Немелкоклеточный рак легкого	DP (доцетаксел, карбоплатин)
Рак яичников	Топотекан
Саркома	MAID (месна, доксорубицин, ифосфамид, этопозид) Доксорубицин, ифосфамид
Мелкоклеточный рак легкого	CAE (циклофосфамид, доксорубицин, этопозид) Топотекан
Опухоли яичка	VIP (винбластин, ифосфамид, цисплатин)

Таблица №4. Особые показания для назначения КСФ при проведении стандартной химиотерапии

Показания	Особые ситуации	Использование КСФ
Первичная профилактика	Снижение резервов костномозгового кроветворения ($АЧН < 1,5 \times 10^9/л$) вследствие: ранее проведенной химиотерапии или ранее проведенной лучевой терапии с облучением $>20\%$ костного мозга, наличие вируса иммунодефицита человека, Пациенты в возрасте равном или более 65 лет, леченных химиотерапевтическими режимами (СНОР или более интенсивные режимы у больных с агрессивной неходжжкинской лимфомой)	Да [III,C] Да [II,B] Да
Вторичная профилактика	Вероятность возникновения опасной для жизни инфекции во время следующего курса лечения Редукция доз ниже порогового уровня или увеличение интервала между курсами лечения нежелательны, поскольку могут ухудшить результаты терапии	Да Да
Лечение афебрильной нейтропении	–	Нет [II,D]
Лечение фебрильной нейтропении	Общее	Нет [C]
Лечение фебрильной нейтропении с высоким риском	Продленная (>7 дней) ФН или ФН, осложненная развитием гипотонии, сепсиса, пневмонии или системной грибковой инфекции.	Да

Дозы, режим и путь введения Г(ГМ)-КСФ

- Рекомендуется использовать Г-КСФ в ежедневной дозе 5 $\mu\text{г}/\text{кг}/\text{день}$ подкожно через 24-72 часа после введения последней дозы противоопухолевых препаратов до достижения стабильного и достаточного АЧН (достижения $АЧН > 10 \times 10^9/л$ не является обязательным). Пег-филграстим (pegfilgrastim) вводится подкожно один раз в дозе 100 $\mu\text{г}/\text{кг}$ (в отдельных случаях), или в общей дозе 6 мг (стандартный подход), оба режима введения равноэффективны [I,A].

Внимание

- Введение Г(ГМ)-КСФ *противопоказано* во время химиолучевой терапии органов грудной клетки в связи с повышенным риском миелосупрессии и как следствие развития осложнений и смерти от них [I,A]. КСФ повышают риск развития глубокой тромбоцитопении при назначении непосредственно до или совместно с химиотерапией.
- Возможен риск развития в последующем острого миелодиспластического синдрома (МДС) у женщин, получавших адъювантную химиотерапию и чКСФ по поводу рака молочной железы. Хотя на это оказывает влияние и высокие дозы химиопрепаратов, которые получает пациент при назначении чКСФ в сравнении с теми, кому проводится стандартная химиотерапия редуцированными дозами. При дозоинтенсивной адъювантной химиотерапии суммарная доза препаратов такая же, а при длительном наблюдении не отмечено повы-

шения риска вторичных лейкозов. Даже если эти данные будут подтверждены, абсолютный риск МДС низкий (1,8% в сравнении с 0,7% в течение 48 месяцев после постановки диагноза рак молочной железы) и, поэтому, благоприятный эффект чКСФ все еще перевешивает риск развития МДС.

Назначение Г(ГМ)-КСФ и пегфилграстима в особо опасных ситуациях (таблица №5)

- Лечение острых лейкозов, проведение высокодозной химиотерапии с последующим восстановлением кроветворения с помощью аутологичных или аллогенных стволовых клеток сопровождается развитием ФН с высоким риском летальных осложнений.
- *Частота развития ФН в особо опасных ситуациях:* ФН наблюдается у всех больных после высокодозной химиотерапии с последующей трансплантацией аутологичных или аллогенных стволовых клеток, полученных из периферической крови или костного мозга, у всех больных с отторжением трансплантата, у 35-45% больных острым миелоидным лейкозом в момент постановки диагноза и у 13-48% острым лимфобластным лейкозом при проведении индукционной химиотерапии.
- *Смертность:* 0-10% при аутологичной трансплантации стволовых клеток, крайне вариабельна при выполнении аллогенной трансплантации, 80% у больных с отторжением трансплантата, 20-26% в первые два месяца от постановки диагноза острого миелоидного лейкоза и 2-10% при проведении индукционной химиотерапии острого лимфобластного лейкоза.

Г-КСФ после пересадки аутологичных стволовых клеток

- *Пересадка аутологичных стволовых клеток костного мозга:* следует начинать введение Г-КСФ в дозе 5 мкг/кг начиная с 5-7 дня после пересадки [I].
- *Пересадка аутологичных стволовых клеток периферической крови:* ускорение восстановления АЧН не дает какого-либо клинического выигрыша, поэтому не рекомендуется назначение КСФ в этой клинической ситуации.

Г-КСФ после аллогенной трансплантации костного мозга

- Приемлемо назначать Г-КСФ после трансплантации костного мозга. Клинический эффект выражается в восстановлении АЧН. Рекомендуется назначение КСФ, начиная с 5-7 дня после пересадки аллогенного костного мозга [I,A]. Нет убедительных данных о целесообразности назначения КСФ при аллогенной пересадке стволовых клеток периферической крови.

Мобилизация стволовых клеток из периферической крови

- *Аутологичные стволовые клетки:* эффективно назначение КСФ в сочетании или без химиотерапии. Рекомендуемая доза 10 мкг/кг ежедневно в течение 5-7 дней до сбора клеток с или без химиотерапии. Мобилизованные с помощью КСФ из периферической крови стволовые клетки быстрее восстанавливают АЧН до нормального значения по сравнению с трансплантацией стволовых клеток костного мозга и последующим назначением КСФ [I,A].
- *Аллогенные стволовые клетки:* удобно для донора, сокращается период восстановления АЧН до нормального уровня, не увеличивается частота развития острой реакции трансплантат против хозяина. Использование аллогенных стволовых клеток из периферической крови быстрее восстанавливает АЧН до нормального по сравнению с пересадкой стволовых клеток костного мозга. Рекомендуемая доза Г-КСФ 10 мкг/кг ежедневно в течение 5-7 дней до сбора клеток с или без химиотерапии.

Показания к назначению Г-КСФ при лучевом повреждении

- Использование КСФ при лечении осложнений лучевой терапии отражено в таблице №6.

Таблица №5. Показания к назначению Г-КСФ в особо опасных ситуациях

Показания	Использование КСФ	Ожидаемый эффект
Пересадка аутологичных стволовых клеток костного мозга	Да	Ускоряет восстановление числа нейтрофилов [I], уменьшает продолжительность периода лихорадки [I,C], частоту развития инфекционных осложнений [I,C], использования внутривенных антибиотиков [I,C]. Не влияет на смертность от инфекционных осложнений на фоне ФН [I,A], на общую продолжительность жизни больных [I,A]
Пересадка аутологичных стволовых клеток периферической крови	Нет	Не влияет на восстановление числа нейтрофилов [I]. Не влияет на продолжительность периода лихорадки [I] и назначения внутривенных антибиотиков [I], смертность от инфекционных осложнений на фоне ФН [I,A], и общую продолжительность жизни больных [I,A].
Пересадка аллогенного костного мозга	Да	Ускоряет восстановление числа нейтрофилов [I,A]. Влияние на другие параметры достоверно не определено.
Отторжение трансплантата	Да	Снижает смертность [III-IV,B].
Острый миелобластный лейкоз	Нет (проводятся исследования)	Ускоряет восстановление числа нейтрофилов [I,A]. Не влияет на смертность от инфекционных осложнений на фоне ФН [I,C], на общую продолжительность жизни больных, получающих химиотерапию [I,C].
Миелодиспластический синдром	Нет	Несмотря на отсутствие повышение частоты трансформаций в острый миелобластный лейкоз, возможно повышение смертности [II, B].
Острый лимфобластный лейкоз	Противоречивые данные	Ускоряет восстановление числа нейтрофилов [I,A]. Не влияет на смертность от инфекционных осложнений на фоне ФН, длительность госпитализации, на общую продолжительность жизни. Сообщается, что у детей, леченных с помощью Г-КСФ +/- радиотерапия, по поводу острого лимфобластного лейкоза, повышается риск развития вторичных лейкозов [III,C].

Таблица №6. Использование КСФ при облучении всего тела летальными дозами.

Показание	Клинический эффект	Использование КСФ
Дозы 3–10 Гр	Возможная или подтвержденная смерть от поражения костного мозга	Да
Дозы <3 Гр	Выживание только при максимально возможном сестренском уходе	Нет
Дозы >10 Гр	Смерть, связанная с повреждением других органов, такого как желудочно-кишечный тракт	Нет

ЛИТЕРАТУРА

1. Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR et al. First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1178–1184.
2. Timmer-Bonte JN, de Boo TM, Smith HJ et al. Prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia by prophylactic antibiotics plus or minus granulocyte colony-stimulating factor in small cell lung cancer: a Dutch randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7974–7984.
3. ASCO Recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2471–2508.
4. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3187–3205.
5. Cheng AC, Stephens DP, Currie BJ. Granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) as an adjunct to antibiotics in the treatment of pneumonia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (4): CD004400.
6. Sung L, Nathan PC, Alibhai SMH et al. Meta-analysis: effect of prophylactic hematopoietic colony-stimulating factors on mortality and outcomes of infections. *Ann Intern Med* 2007; 147: 400–411.
7. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J et al. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor in febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3158–3167.
8. Hershman D, Neugut AI, Jacobson JS et al. Acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome following use of granulocyte colony-stimulating factors during breast cancer adjuvant chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 196–205.
9. Schmitz N, Ljungman P, Cordonnier C et al. Lenograstim after autologous peripheral blood progenitor cell transplantation: results of a double-blind, randomized trial. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34: 955–962.
10. Green MD, Koelbl H, Baselga J et al. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol* 2003; 14: 29–35.
11. Holmes FA, OShaughnessy JA, Vukelja S et al. Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 727–731.
12. Relling MV, Boyett JM, Blanco JG et al. Granulocyte colony-stimulating factor and the risk of secondary myeloid malignancy after etoposide treatment. *Blood* 2003; 101: 3862–3867.
13. Coiffier B, Lepage E, Briere J et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346: 235–242.
14. Waselenko JK, MacVittie TJ, Blakely WF et al. Medical management of the acute radiation syndrome: recommendations of the Strategic National Stockpile Radiation Working Group. *Ann Intern Med* 2004; 140: 1037–1051.
15. Kouroukis CT, Chia S, Verma S et al. Canadian supportive care recommendations for the management of neutropenia in patients with cancer. *Curr Oncol* 2008; 15: 9–23.
16. Zielinski CC, Awada A, Cameron DA et al. The impact of new European Organisation for Research and Treatment of Cancer guidelines on the use of granulocyte colony-stimulating factor on the management of breast cancer patients. *Eur J Cancer* 2008; 44: 353–365.
17. Liu MC, Demetri GD, Berry DA et al. Dose-escalation of filgrastim does not improve efficacy: clinical tolerability and long-term follow-up on CALGB study 9141 adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients using dose-intensified doxorubicin plus cyclophosphamide followed by paclitaxel. *Cancer Treat Rev* 2008; 34: 223–230.
18. Skoetz N, Weingart O, Monsef I. Ninth Biannual Report of the Cochrane Haematological Malignancies Group-Focus on Hematopoietic Growth Factors. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: E1. Epub 2009 Apr 28. PMID: 19401542.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: февраль 2002 г.

Обновленная версия: февраль 2010 г.

Перевод с английского: к.м.н. М. Ю. Федянин

Рекомендации ESMO по диагностике, лечению и профилактике фебрильной нейтропении

J. de Naurois¹, I. Novitzky-Basso², M. J. Gill³, F. Marti Marti¹, M. H. Cullen¹ & F. Roila⁴

¹Department of Medical Oncology;

²Department of Haematology;

³Department of Clinical Microbiology,

University Hospital Birmingham NHS Foundation Trust, Birmingham, UK;

⁴Department of Medical Oncology, S. Maria Hospital, Terni, Italy

Заболеваемость, осложнения, смертность и микробиологическая характеристика

- Фебрильная нейтропения характеризуется повышением температуры в ротовой полости выше 38,5°C при однократном измерении или выше 38,0°C при 2х последовательных измерениях в течение 2х часов при одновременном абсолютном числе нейтрофилов (АЧН) в крови менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ (<500 нейтрофилов в 1 мм^3) или ожидании снижения ниже $0,5 \times 10^9/\text{л}$.
- Несмотря на достигнутые значительные успехи в профилактике и лечении, фебрильная нейтропения (ФН) остается одним из наиболее грозных осложнений химиотерапии злокачественных опухолей, и является основной причиной заболеваемости, затраты ресурсов здравоохранения и приводит к переносу сроков химиотерапии и редукции доз химиопрепаратов, что сказывается на ее эффективности. Смертность при ФН стабильно уменьшается, но остается значимой. Уровень общей смертности — 5% среди больных при солидных опухолях (1% у больных низкого риска) и достигает 11% при некоторых онкогематологических заболеваниях. Наихудший прогноз у пациентов с доказанной бактериемией, с уровнем смертности, достигающим 18% при Грам-негативной и 5% при Грам-позитивной бактериемии. Смертность различается в соответствии с прогностическим индексом MASCC (детальное описание смотри ниже): так при количестве баллов по MASCC > 21 смертность наблюдается в 3% случаев, а при количестве баллов < 15 — достигает 36%.
- У пожилых пациентов в процессе химиотерапии риск развития фебрильной нейтропении выше, с более высокими показателями частоты осложнений и смертности. Однако, данных хорошо-проведенных проспективных исследований в отношении пациентов пожилого возраста недостаточно, в связи с тем, что такие пациенты исключаются из рандомизированных клинических исследований, что ограничивает разработку специфических рекомендаций для этой группы больных.
- Частота выявления микроорганизмов путем стандартного бактериологического анализа крови различается в зависимости от того, принимал ли пациент профилактически антибактериальные препараты и имеется ли у него центральный венозный катетер (ЦВК). В одном исследовании, проведенном на пациентах с солидными опухолями, лишь у небольшого числа больных был установлен ЦВК ($<10\%$) и возбудитель был выявлен у 7,2% пациентов, принимавших профилактически антибактериальные препараты, и у 14,6% пациентов, которым не проводилась профилактика ФН. Другие исследования включали больных с гематологической онкопатологией, у большинства которых был установлен ЦВК, при этом частота выявления возбудителя находилась на уровне 17%-31%. Разные лечебные центры различаются по основным возбудителям. Вследствие чего, данные рекомендации предназначены для использования совместно с локальными антибактериальными стандартами.

- За последние несколько десятилетий отмечен сдвиг наблюдаемых ФН, вызванных Грам-отрицательными бактериями к ФН, ассоциированным с Грам-положительными микроорганизмами. Среди результатов положительных данных по культурам крови при ФН, обычно в 70% случаях сообщается о Грам-положительных бактериях. Отмечено увеличение случаев выявления грам-отрицательных бактерий, продуцирующих β -лактамазы расширенного спектра, ванкомицин-резистентных энтерококков (VRE) и метициллин-резистентных *Staphylococcus aureus* (MRSA). Также увеличилась частота флуконазол-резистентных кандидозных инфекций (например, *Candida krusei* и *Candida glabrata*).

Обучение больных и локальные стандарты

- Успех лечения ФН напрямую зависит от раннего распознавания потенциальной инфекции и реагировании на нее. Жизненно необходимым является обучение амбулаторных больных мониторингованию симптомов, включая изменение температуры тела, и четко прописанные инструкции по тому, когда и как контактировать с соответствующей службой в каждом случае. Увеличить эффективность мер помогают утвержденные клиникой локальные стандарты, которые могут гарантировать, что пациенту окажут быструю помощь при любом подозрении на ФН. Некоторые пациенты могут поступать с ФН через отделения неотложной медицинской помощи, и в такой ситуации, на местах должны быть четкие инструкции для оказания соответствующей помощи таким больным.

Первичный осмотр и исследования

- Следует собрать детальный анамнез, включая характер проводимой химиотерапии, проводилась ли профилактика антибактериальными препаратами, назначались ли кортикостероиды, недавно проведенные оперативные вмешательства и наличие аллергических реакций. Важно просмотреть записи о последних положительных результатах микробиологического анализа, в частности о предшествующем выявлении антибиотико-резистентных микроорганизмов или бактериемий, это надлежащим образом поможет подобрать терапию.
- Необходимо провести первичную оценку (таблица №1) сердечно-сосудистой и дыхательной систем, при необходимости с энергичными реанимационными мероприятиями, в дальнейшем необходимо провести тщательное обследование на выявления возможных очагов инфекции. Это важно по той причине, что для ряда инфекций (например, внебольничная пневмония) эмпирически подобранная антибактериальная терапия для ФН может в недостаточной степени перекрывать спектр возбудителей. Признаки и симптомы инфекции у больных с нейтропенией могут быть минимальны, по причине приема кортикостероидов. Необходимо проявлять бдительность у тех пациентов с высоким риском ФН, которые чувствуют себя плохо, имеется гипотензия, с низкой или субфебрильной температурой, так как у них может развиваться Грам-негативная септицемия, требующая быстрого назначения лечения.
- Немедленный подсчет формулы крови для установления уровня нейтрофилов параллельно с другими исследованиями, представленными в таблице 1, имеют критическое значение для определения необходимости начала ранней терапии.
- Необходимо произвести двукратный посев крови из периферической вены и любого имеющегося венозного катетера. До начала принятой в клинике эмпирической антибактериальной терапии широкого спектра, при клинических показаниях необходимо произвести посев мокроты, мочи, мазков с кожи и кала.

Оценка риска

- Подавляющее большинство случаев ФН быстро отвечают на эмпирическую терапию, представленную на схеме 1, без развития значимых осложнений. Был разработан ряд инструментов для определения случаев с высоким риском развития осложнений. Наиболее широко используемый метод — индекс Международной Ассоциации Поддерживающей Терапии при Раке (MASCC) — данный индекс позволяет клиницисту быстро оценить риск до того, как станет известно число нейтрофилов и без данных об основном заболевании, к тому же его эффективность была подтверждена в проспективных исследованиях. Критерии и их весовые коэффициенты представлены в таблице №2. Низкий риск — число баллов до 21. Уровень серьезных осложнений при этом не превышает 6%, а смертность 1%. Однако некоторые врачи с большой неохотой используют менее сильные антибактериальные подходы даже в тех случаях, когда риск смерти небольшой. Если очаг инфекции очевиден, необходимо пободраить соответствующую антибактериальную терапию.

Пациенты с низким риском

Лечение пероральными препаратами

- Авторы недавно опубликованного обзора пришли к выводу, что амбулаторная антибактериальная пероральная терапия может быть безопасно быть применена вместо стандартного внутривенного антибактериального лечения у некоторых больных с ФН низкого риска, а именно у тех, кто гемодинамически стабилен, не имеет острого лейкоза или признаков органной недостаточности, у кого нет пневмонии, длительно стоящего центрального венозного катетера или тяжелой инфекции мягких тканей [1,А].

Таблица №1. Первичный осмотр и исследования

1. Наличие длительно стоящего центрального венозного катетера
2. Симптомы и признаки наличия инфекции Дыхательной системы Желудочно-кишечного тракта Кожных покровов Брюшной полости/мочеполовой системы Ротоглотки Центральной нервной системы
3. Данные о предшествующих положительных результатах микробиологического анализа, полученные из ранних клинических записей.
4. Рутинные лабораторные и инструментальные исследования Немедленный общий и биохимический анализы крови, для оценки состояния кровотока, функции почек и печени Коагулограмма С-реактивный белок Посев крови (минимум 2 раза), включая посев крови из центрального венозного катетера Анализ мочи и посев мочи Микроскопическое исследование мокроты и ее посев Микроскопическое исследование кала и его посев (при диарее) Исследование очагов инфекции на коже (аспират/ биопсия/ мазок) Рентгенологическое исследование органов грудной клетки
5. Дальнейшие исследования (при длительной и глубокой нейтропении, после аллотрансплантации) КТ органов грудной клетки с высоким разрешением (если лихорадка сохраняется, несмотря на адекватную антибактериальную терапию более 72 часов) Бронхоальвеолярный лаваж.

Таблица №2. Система баллов MASCC

Признак	Балл
Тяжесть заболевания: симптомы отсутствуют или минимальны	5
Тяжесть заболевания: симптомы умеренной степени выраженности	3
Тяжесть заболевания: симптомы тяжелой степени	0
Гипотензия отсутствует (систолическое давление более 90 мм рт ст.)	5
Нет обструктивных заболеваний легких	4
Солитарная опухоль/лимфома при отсутствии предшествующей микотической инфекции	4
Нет признаков дегидратации	3
Статус пациента — амбулаторный (при наличии лихорадки)	3
Возраст менее 60 лет	2

Количество баллов более 21 — низкий риск осложнений

Баллы, указанные в строках «тяжесть заболевания» не суммируются. Поэтому максимально возможное число баллов — 26.

- Данные критерии не являются стопроцентными, т.к. варьируют в разных исследованиях. Монотерапия фторхинолонами оказалась не ниже по эффективности комбинации (фторхинолон и амоксицилин плюс клавулоновая кислота), но в дальнейшем было отмечено, что фторхинолоны наиболее эффективны при грамположительных эпизодах ФН. Таблетированные формы хинолонов не следует назначать больным, которые ранее принимали хинолоны с профилактической целью. В обзоре отмечена безопасность ранней замены на пероральные комбинации после 48 часов внутривенной терапии у больных без лихорадки.

Амбулаторная терапия и практика ранней выписки больных

- Возможность индивидуального ведения больных в случаях ФН низкого риска с использованием пероральных антибактериальных средств, становится все более привлекательной, в связи с удобством для пациента, экономией и снижением заболеваемости нозокомиальными инфекциями, но не подкрепляется данными с высоким уровнем доказательности. Более того, в одном крупном исследовании подтвердили эффективность такой терапии, но 20% больных в дальнейшем потребовалась повторная госпитализация. Тем не менее, существуют данные в поддержку практики ранней выписки больных в случаях низкого риска, при условии, что больные клинически стабильны, имеют улучшение симптомов и при снижении температуры тела в течение минимум 24 часов с момента госпитализации.



Схема 1. Первичная оценка фебрильной нейтропении

Пациенты с высоким риском

- Пациентов с ФН высокого риска по критериям MASCC или имеющих критерии высокого риска при осмотре доктором приемного отделения, следует госпитализировать и начать в/в антибактериальную терапию широкого спектра.

Выбор внутривенной антибактериальной терапии

- Бактериальная флора и резистентные клоны, эпидемиологически характерные для данного стационара, являются наиболее определяющим при эмпирическом выборе антибактериальной терапии, позднее может потребоваться действие на MRSA или резистентные Грам-отрицательные бактерии. Однако мета-анализ, сравнивающий монотерапию (например, цефалоспоринов против синегнойной палочки, как цефтазидим или карбопенем) с комбинацией, показал их эквивалентную эффективность [I,A]. Но данное утверждение может не относиться к пациентам с высоким риском прологированной нейтропении, когда бактерицидное действие и синергизм комбинации бета-лактамов антибиотиков и аминогликозидов является предпочтительным.

Определение показаний для альтернативной терапии

- Обособлено от стандартной терапии антибактериальными агентами широкого спектра стоят большое число ситуаций в клинической практике, когда требуется применение специфических режимов лечения. В течение лечения могут возникнуть различные условия и рекомендации клиники по антибактериальной терапии должны учитывать эти обстоятельства.

Центральный внутривенный катетер

- Если имеется подозрение на катетер-ассоциированную инфекцию, необходимо произвести посев крови, как из катетера, так и из периферической вены для измерения различия времени получения положительных результатов роста (DTTP), это различие во времени между получением положительного результата роста культуры крови из катетера и культуры крови из периферической вены. Разница более 2х часов — индикатор с высокой чувствительностью и специфичностью, указывающий на катетер-ассоциированную бактериемию [I,A].
- При всех случаях катетер-ассоциированной инфекции (КАИ) в рамках фебрильной нейтропении требуется определиться с выбором и путем введения в/в антибиотиков, и необходимостью удаления катетера. Если при подозрении на КАИ, состояние пациента стабильное, то катетер не следует удалять без микробиологического доказательства наличия инфекции. Рекомендовано назначение гликопептидов, такого как ванкомицин через катетер, тогда пере-

крывается Грам-положительная флора [III,A]. Тейкопланин является удобной альтернативой, так как может назначаться один раз в день в качестве блока венозной линии. Успех в лечении КАИ без удаления катетера зависит от выделенного в культуре крови патогена.

- При КАИ, вызванной коагулазо-негативным *Staphylococcus* (CNS), попытка сохранения катетера может быть только при условии стабильного состояния пациента [III, B]. В проспективном когортном исследовании антибактериальной терапии бактериемии, вызванной CNS, у новорожденных с ЦВК, обнаружено, что у 46% больных удалось сохранить катетер. В недавно опубликованном ретроспективном исследовании у взрослых сообщается, о 93% уровне удачного лечения КАИ, вызванной CNS, с реинфекцией в течение последующих 4 месяцев на уровне 8%. Сохранение катетера не повлияло на разрешение бактериемии, вызванной CNS, но явилось значимым фактором риска рецидива инфекции у тех больных, кому катетер сохранили.
- Удаление катетера показано при наличии воспаления в месте стояния катетера (тунелит) или порта [III, B], персистирующей бактериемии, несмотря на адекватную терапию, атипичной микобактериальной инфекции и кандидемии. В отношении КАИ, вызванной *S. aureus*, данные, представленные в литературе, противоречивы. В недавно опубликованном обзоре немецких исследователей рекомендуется непременно удалять венозный доступ. Тогда как по результатам когортного исследования, проведенного в Корее, сообщается, что при лечении антистафилококковыми антибиотиками сохранить венозный доступ удалось только у 50% пациентов. Необходимо балансировать между желанием сохранить венозный доступ и риском гематогенного распространения инфекта. Рекомендуется удалять венозный доступ при любой возможности, в то же время признается, что при внимательном ведении, возможно, сохранить катетер на короткий период времени. При подозрении на катетер-ассоциированную инфекцию следует добавить к терапии ванкомицин, а вводить его, при возможности, через данный венозный доступ. Удаление венозного доступа показано при наличии персистирующей лихорадки и бактериемии, несмотря на адекватную антибактериальную терапию.

Пневмония

- Если пневмония была диагностирована или на основании клинических данных или на основании рентгенологического исследования, необходимо назначать антибактериальные препараты, которые перекрывали бы спектр атипичных микроорганизмов, таких как *Legionella* и *Mycoplasma*, например используя макролиды и β -лактамы антибиотики [V,D]. У пациентов с выраженной одышкой и/или десатурацией при минимальной нагрузке, проходящей на кислороде, необходимо исключить инфекцию, вызванную *Pneumocystis jirovecii*. Предрасполагающими факторами в данном случае являются предшествующий прием глюкокортикоидов, применение иммуно супрессантов после трансплантации и экспозиция к аналогам пурина.
- Высокие дозы ко-тримоксазола — терапия выбора при подозрении на инфекцию, вызванную *Pneumocystis* [I,A]

Целлюлит

- Добавление ванкомицина увеличивает спектр покрытия, включая патогенную флору кожи [V,D].

Интраабдоминальный или тазовый сепсис

- Если присутствуют клинические или микробиологические доказательства интраабдоминального или тазового сепсиса, следует начинать терапию метронидазолом [V,D].

Диарея

- Необходима оценка на *Clostridium defficili*, а при подозрении на клостридиальную инфекцию — назначить метронидазол.

Кандидоз

- К пациентам с высоким риском развития диссеминированного кандидоза относятся больные с длительной нейтропенией и поэтому большинство из них пациенты с гематологической онкопатологией, которые подверглись миелоаблативной терапии. Кандидемия может быть диагностирована при посеве крови; однако, положительные результаты посева будут доступны только через несколько дней. Поэтому у пациентов с персистирующей лихорадкой на фоне адекватной терапии антибиотиками широкого спектра более 3-7 дней, лечение кандидоза начинают эмпирически. Перед назначением противокандидозного лечения следует выполнить компьютерную томография (КТ) органов грудной клетки, печени, селезенки.
- Выбор первой линии эмпирической терапии зависит от того, что мы знаем о пациенте. Липосомальный амфотерицин В или противогрибковый эхинокандин, такой как каспофунгин, являются препаратами первой линии, если пациенту уже проводилась терапия азолами или если у пациента имеется инфекция *nonalbicans Candida* [I,A]. Флуконазол может назначаться в первой линии у больных с низким риском инвазивного аспергиллеза, если по эпидемиологическим данным локальной лаборатории частота выявления азол-резистентных форм *Candida* низка, и если пациент ранее не получал противогрибковые азолы с целью профилактики. С момента начала, противогрибковую терапию следует продолжать до разрешения нейтропении, или в течение 14 дней у больных с доказанной микотической инфекцией.

Инфильтраты в легких

- Пациенты с острым миелобластным лейкозом в процессе ремиссии индукционной химиотерапии, и которые подвергаются аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовыми клетками с предшествующей химиотерапией в режиме кондиционирования, находятся в группе риска инвазивного аспергиллеза, в связи с развитием длительной и глубокой нейтропении. Частая оценка первичного ответа на антибактериальную терапию является основой и в отсутствие дальнейшего улучшения требуется проведение дополнительных обследований. При подозрении на инвазивный аспергиллез необходимо в тот же день выполнить КТ легких с высоким разрешением, выявить типичные признаки, таких как узлы с ореолами или изменения по типу матового стекла. Если обнаруживаются другие инфильтраты, при возможности показано выполнение бронхоальвеолярного лаважа. Советуем проконсультироваться с инфекционистом или клиническим микробиологом, и подобрать соответствующую терапию против грибов или *Pneumocystis*. Выбор противогрибкового агента будет зависеть от центра, индивидуальных особенностей пациента и использование предшествующей профилактической терапии. Терапия при предполагаемом аспергиллезе (в случаях с типичными инфильтратами по КТ) должна состоять либо из ватиконазола либо из липосомального амфотерицина В [I, A]. При обнаружении грибов, пневмоцист и т.д. в материале, следует начинать соответствующую терапию. Эти препараты можно комбинировать с эхинокандином в случае отсутствия ответа на терапию [IV, B].

Везикулярные очаги/подозрение на вирусную инфекцию

- После взятия подходящих образцов для исследования, показано назначение ацикловира. Ганцикловир следует назначать только при высокой степени подозрения на инвазивную цитомегаловирусную инфекцию.

Подозрение на менингит или энцефалит

- В этих редких случаях показано выполнение люмбальной пункции. При бактериальном менингите следует назначать цефтазидим плюс ампициллин (для прикрытия от *Listeria monocytogenes*) или меропенем [II, A]. При вирусном энцефалите — высокие дозы ацикловира.

Ежедневное наблюдение и оценка ответа на лечение

- Частота клинической оценки ответа на лечение определяется тяжестью состояния, и может потребоваться ее проведение каждые 2-3 часа в случаях, требующих реанимационных мероприятий.
- До того, как нормализуется температура тела, и уровень нейтрофилов станет более $0,5 \times 10^9/\text{л}$, требуется ежедневная оценка температурной кривой, состояния костного мозга и функции почек (Схема 2). Повторное обследование показано у пациентов с персистирующей пирексией.
- Если температура тела в норме, а АЧН $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$ в течение 48 часов.
- ФН низкого риска, этиологический фактор неизвестен: рассмотреть замену на пероральные препараты [II, A].
- ФН высокого риска, этиологический фактор неизвестен: при применении комбинации препаратов, можно отменить аминогликозиды [V, D].
- Этиологический фактор известен: продолжить соответствующую специфическую терапию [II, A].
- Если лихорадка сохраняется более 48 часов
- Если состояние клинически стабильно: продолжить первичную антибактериальную терапию.
- Если состояние пациента клинически нестабильное: следует изменить антибактериальную терапию, или расширить ее антимикробный спектр, при появлении эффекта на терапию продолжить выбранную антибактериальную схему. В некоторых гематологических отделениях добавляют к используемому режиму гликопептид, тогда как в других центрах используемый режим заменяют на карбопенем и гликопептид. Так как эта группа больных имеет высокий риск развития осложнений, следует немедленно проконсультироваться с инфекционистом или клиническим микробиологом. Наличие редких инфекций следует предполагать, в случаях повышения СРБ, исходя из данных обследования грудной клетки, верхних отделов брюшной полости, с целью исключения возможной микотической или дрожжевой инфекции, или абсцессов. При сохранении лихорадки в течение 4-6 дней необходимо начать антимикотическую терапию [I, A].

Длительность лечения

- Если число нейтрофилов $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$, пациент не имеет симптомов, нормальная температура тела в течение 48 часов, посев крови не дал результатов, можно прекратить антибактериальную терапию [II, A].
- Если число нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$, у пациента нет осложнений и в течение 5-7 дней отсутствует лихорадка, можно прекратить антибактериальную терапию. Исключением являются случаи, когда сохраняется высокий риск развития осложнений, например, при остром лейкозе и при необходимости последующей высокодозной химиотерапии, в этом случае антибиотики продолжают до 10 дня терапии, или пока нейтрофилы не станут $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$ [II, A].
- У больных с сохраняющейся лихорадкой, при числе нейтрофилов $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$, необходимо проконсультироваться с инфекционистом или клиническим микробиологом и назначить антимикотическую терапию [II, A].



Схема №2. Оценка эффективности терапии и последующее ведение пациента

ЛИТЕРАТУРА

1. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein E B et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000; 18:3038-3051
2. Innes H, Lim S L, Hall A et al. Management of febrile neutropenia in solid tumours and lymphomas using the Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk index: feasibility and safety in routine clinical practice. *Support Care Cancer* 2008; 16:485-491.
3. Hämaäläinen S, Kuittinen T, Matinlahti I et al. Neutropenic fever and severe sepsis in adult acute myeloid leukemia patients receiving intensive chemotherapy: causes and consequences. *Leuk Lymphoma* 2008; 49: 495–501.
4. Feld R. Bloodstream infections in cancer patients with febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 32 (Suppl): S30–S33.
5. Repetto L. Greater risks of chemotherapy toxicity in elderly patients with cancer. *J Support Care Oncol* 2003; 1 (Suppl 2): 18–24.
6. Cullen M, Steven N, Billingham L et al. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumours and lymphomas. *N Engl J Med* 2005; 353: 988–998.
7. Skovbjerg S, Welinder-Olsson C, Kondori N et al. Optimization of the detection of microbes in blood from immunocompromised patients with haematological malignancies. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 683–686.
8. Seifert H, Cornely O, Seggewiss K et al. Bloodstream infection in neutropenic cancer patients related to nontunnelled catheters determined by quantitative blood cultures, differential time to positivity, and molecular epidemiological typing with pulsed-field gel electrophoresis. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 118–123.
9. Kibbler CC, Prentice HG. Pathogen shift in febrile neutropenia. *Curr Opin Infect Dis* 1999; 12: 351–354.
10. Vidal L, Paul M, Ben Dor I et al. Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 (issue 4): CD003992.
11. Vidal L, Paul M, Ben Dor I et al. Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 29–37.
12. Kamana M, Escalante C, Mullen CA et al. Bacterial infections in low-risk, febrile neutropenic patients. *Cancer* 2005; 104: 422–426.
13. Innes H, Marshall E. Outpatient therapy for febrile neutropenia. *Curr Opin Oncol* 2007; 19: 294–298.
14. Elting LS, Lu C, Escalante CP et al. Outcomes and cost of outpatient or inpatient management of 712 patients with febrile neutropenia. *J Clin Oncol* 2008; 26: 606–611.
15. Furno P, Bucaneve G, Del Favero A. Monotherapy or aminoglycoside-containing combinations for empirical antibiotic treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 231–242.
16. Wolf H-H, Leithäuser M, Maschmeyer G et al. Central venous catheter-related infections in hematology and oncology. Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2008; 87: 863–876.
17. Karlowitz MG, Furigay PJ, Croitoru DP et al. Central venous catheter removal versus in situ treatment in neonates with coagulase-negative Staphylococcal bacteremia. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 22–27.
18. Raad I, Kassir R, Dany G et al. Management of the catheter in documented catheter-related coagulase-negative staphylococcal bacteremia: remove or retain? *Clin Infect Dis* 2009; 49: 1187–1194.

19. Kim S-H, Kang C-I, Kim H-B et al. Outcomes of hickman catheter salvage in febrile neutropenic cancer patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24: 897–904.
20. Kovacs J, Masour H. Evolving health effects of *Pneumocystis*: one hundred years of progress of diagnosis and treatment. *JAMA* 2009; 301: 2578–2585.
21. Walsh TJ, Teppner H, Donowitz GR et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 2004; 351: 1391–1402.
22. Rüping MJ, Vehreschild JJ, Cornely OA. Patients at high risk of invasive fungal infections. When and how to treat. *Drugs* 2008; 68: 1941–1962.
23. Ziglam HM, Gelly KJ, Olver WJ. A survey of the antibiotic treatment of febrile neutropenia in haematology units in the United Kingdom. *Clin Lab Haematol* 2006; 27: 374–378.
24. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347: 408–415.
25. Cornely OA, Maertens J, Bresnik M et al. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBi-Load Trial). *Clin Infect Dis* 2007; 44: 1289–1297.
26. Dockrell DH. Salvage therapy for invasive aspergillosis. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61(Suppl): 41–44.
27. Glenny AM, Fernandez Mauleffinch LM et al. Interventions for the prevention and treatment of herpes simplex virus in patients being treated for cancer. *Cochrane Database Systematic Review* 2009; (issue 1): CD006706.
28. Torrez-Madriz G, Boucher HW. Immunocompromised hosts: perspectives in the treatment and prophylaxis of cytomegalovirus disease in solid-organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 702–711.
29. Schmutzhard E, Williams KJ, Vukmirovits G et al. A randomised comparison of meropenem with cefotaxime or ceftriaxone for the treatment of bacterial meningitis in adults. Meropenem Meningitis Study Group. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36 (Suppl): 85–97.
30. Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T et al. A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341: 305–311.
31. Innes HE, Smith DB et al. Oral antibiotics with early hospital discharge compared with in-patient intravenous antibiotics for low-risk febrile neutropenia in patients with cancer: a prospective randomised controlled single centre study. *Br J Cancer* 2003; 89: 43–49.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: октябрь 2008 г.

Обновленная версия: январь 2010 г.

Перевод с английского: к.м.н. М. Ю. Феянин

Клинические рекомендации ESMO по лечению болевого синдрома у онкологических больных

L. Jost¹ & F. Roila²

On behalf of the ESMO Guidelines Working Group*

¹Department of Oncology, Kantonsspital, Bruderholz, Switzerland;

²Department of Medical Oncology, S. Maria della Misericordia Hospital, Perugia, Italy

Распространенность болевого синдрома

- Болевой синдром, вызванный чаще всего опухолевым ростом, встречается более чем у 80% больных с запущенным метастатическим процессом. Он значительно снижает качество жизни и является важным клиническим признаком прогрессирования опухоли. Болевой синдром, связанный с опухолевыми процессами, может быть острым и хроническим, поэтому эти две формы должны рассматриваться по отдельности. Около 20% более у онкологических больных могут быть связаны с проводимым хирургическим лечением, лучевой терапией или химиотерапией.

Оценка и лечение

- Необходимо обследовать на наличие болевого синдрома всех больных при каждом их посещении. Наилучшая оценка выраженности болевого синдрома достигается расспросом больного и может быть дополнена визуально-аналоговыми шкалами (ВАШ), номерными оценочными шкалами (НОШ) и/или вербальными оценочными шкалами (ВОШ).
- Объем диагностических процедур должен соответствовать общему состоянию больного и задачам лечения. При этом боль должна быть купирована уже к моменту обследования. У большинства больных удовлетворительный обезболивающий эффект достигается путем применения основного противоопухолевого лечения, системного обезболивания и других неинвазивных методов, таких как психологические и реабилитационные воздействия.
- Пошаговая эскалация обезболивающей терапии должна соответствовать «ступенчатой» схеме обезболивания, описанной ВОЗ.

Лечение боли слабой интенсивности (1 уровень обезболивающих препаратов по критериям ВОЗ)

- Лечение боли слабой интенсивности (НОШ: 1-4) проводится с использованием неопиоидных анальгетиков, таких как парацетамол или нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Длительное применение НПВС требует профилактики поражения слизистой желудка (таблица №1). Использование потенциально нефротоксичных НПВС и использование НПВС у больных с высоким риском кровотечений требует осторожности и бдительности.

Лечение боли средней интенсивности (2 уровень обезболивающих препаратов по критериям ВОЗ)

- Как правило, больные с болью средней интенсивности (НОШ: 5-7) получают лечение комбинацией препаратов, включающей парацетамол или аспирин, а также кодеин, дигидрокодеин, трамадол или пропоксифен, или сильные опиоиды в низких дозах, например, морфин или оксикодон (таблица №2). Дозы этих комбинированных средств можно повышать до максимальной переносимой дозы НПВС (например, 4000 мг парацетамола).

- В последние годы появилось достаточно новых лекарственных форм опиоидов, которые упрощают их прием больными с умеренным болевым синдромом. К ним относятся формы с контролируемым дозированием кодеина, дигидрокодеина, оксикодона, морфина и трамала в дозах, подобранных для купирования боли средней интенсивности. Также применяются пластыри с бупренорфином и с фентанилом в низкой дозе.

Лечение выраженной боли (3 уровень обезболивающих препаратов по критериям ВОЗ)

- При выраженной боли (НОШ: 8-10) наиболее часто используется морфин. Желательно использование морфина перорально. При парентеральном его применении эквивалентная доза составляет 1/3 от таковой при пероральном приеме. Гидроморфон или оксикодон, как в обычной форме, так и в форме с пролонгированным высвобождением, являются эффективными заменами морфину при пероральном применении. Фентанил или бупренорфин при трансдермальном применении является средством выбора для больных, которые нуждаются в стабильной дозе опиоидов. Они особенно хороши у больных, не способных глотать, больных с плохой переносимостью морфина и больных, плохо соблюдающих режимы лечения. Прежние опасения относительно меньшей активности бупренорфина по сравнению с пероральным морфином, наличия предельно допустимой дозировки и частичного антагонистического эффекта по сравнению с фентанилом не нашли подтверждения в последних публикациях.
- Альтернативным препаратом является метадон, но он более сложен в использовании из-за выраженных межличностных различий в периоде полувыведения из плазмы и длительности действия. Метадон может применяться только специалистами с большим опытом его использования.
- Сильные опиоиды можно комбинировать с препаратами 1 уровня. Больные с выраженным болевым синдромом, которые нуждаются в быстром облегчении болей, требуют парентерального использования опиоидов, которые обычно назначаются подкожно или внутривенно. Внутримышечные инъекции болезненны и не имеют преимуществ с точки зрения фармакокинетики.

Время применения и подбор дозы

- Необходимые для реализации эффекта дозы опиоидов нужно подобрать как можно быстрее. Все больные должны получать препарат строго по часам и в достаточной для предотвращения периодических болевых обострений дозе. Данная доза обычно равна минимум 10-15% от общей дневной дозы. Если необходимо более четырех таких доз, то лечение нужно сводить к применению препаратов с низкой скоростью высвобождения.

Лечение побочных эффектов опиоидов

- У многих больных развиваются такие побочные эффекты, как запоры, тошнота, рвота и центральная нейротоксичность (сонливость, когнитивные нарушения, спутанность сознания, галлюцинации, судороги и редкая опиоидная гиперальгезия/аллодиния).
- В некоторых случаях снижение дозы опиоидов может привести к уменьшению стойких побочных эффектов, что может достигаться применением дополнительных препаратов, усиливающих эффекты обезболивающих средств (ко-анальгетиков, co-analgesics), или альтернативных подходов, таких как нервная блокада или лучевая терапия.
- Другой вариант выхода включает длительное применение антиэметиков при тошноте, слабительных средств при запорах, основных транквилизаторов при

спутанности сознания и психостимуляторов при сонливости. Поскольку некоторые побочные эффекты могут быть вызваны накоплением токсических метаболитов, переключение на другой опиоид и/или другой путь введения может дать адекватный обезболивающий эффект без осложнений. Это особенно актуально для осложнений со стороны ЦНС, таких как опиоидная гипералгезия/аллодиния и судороги. Этот подход требует хороших знаний эквивалентных доз различных опиоидов (таблица №3).

- Для купирования симптомов передозировки опиоидами используется налоксон, который является опиоидным антагонистом короткого действия для внутривенного введения.

Лучевая терапия

- Лучевая терапия обладает специфическим действием и значительной эффективностью при болевом синдроме, вызванным костными, церебральными метастазами или сдавлением нервных структур опухолью. Этот метод является основным при лечении корешковых болей.

Таблица №1. Некоторые неопиоидные анальгетики (1 уровень по критериям ВОЗ)

Вещество	Широко используемые лекарственные формы и дозы	Время до достижения эффекта (минуты)	Побочные действия	Максимальная суточная доза
Парацетамол	Таблетки, свечи 500-1000 мг	15-30	Гепатотоксичность	4-6х1000 мг
Ацетилсалициловая кислота	Таблетки 500-1000 мг	15-30	Желудочно-кишечная токсичность, аллергия, тромбоцитарные нарушения	3х1000 мг
Ибупрофен	Таблетки 200-400-600 мг Таблетки 800 мг длительного действия, наружные гели	15-30≈120	Желудочно-кишечная и почечная токсичность	4х600 мг, 3х800 мг длительного действия
Кетопрофен	Таблетки 25-50-75 мг	≈30	Желудочно-кишечная и почечная токсичность	4х75 мг
Диклофенак	Таблетки 25/50/75 мг; 100 мг длительного действия		Желудочно-кишечная и почечная токсичность	
Мефенамовая кислота	Капсулы 250-500 мг	≈30	Желудочно-кишечная и почечная токсичность	4х500 мг
Напроксен	Таблетки 250-375-500 мг	≈30	Желудочно-кишечная и почечная токсичность	2х500 мг

Хирургические и другие вмешательства

- Хирургическое лечение обладает целенаправленным воздействием и значительной эффективностью при болевом синдроме, вызванным либо угрозой перелома, либо уже случившимся переломом. Хирургические вмешательства или другие инвазивные методы часто необходимы для лечения болевого синдрома, вызванного обструкцией полых органов.

Лечение резистентной и нейрогенной боли

- При неэффективности других методов обезболивания используются инвазивные методы обезболивания или нейрохирургические вмешательства, которые в ряде случаев позволяют достичь эффекта при неконтролируемом болевом синдроме в конце жизни больного.
- При неконтролируемом болевом синдроме может также использоваться кетамин, антагонист NMDA-рецепторов, применяемый в субанестетических дозах.
- Нейрогенная боль, вызванная опухолевой инфильтрацией или связанная с паранеопластическими процессами и вызванной лечением полинейропатией, часто плохо отвечает на лечение опиоидами.
- Длительная и нейрогенная боль может вызвать психологические проблемы, требующие соответствующего внимания.
- Неопиоидные и опиоидные анальгетики могут сочетаться с антидепрессантами или нейролептиками, а также с противосудорожными препаратами в случае нейрогенной боли (таблица №4).
- При компрессии нервов могут применяться стероиды. Имеются доказательства эффективности бисфосфонатов при рефрактерных костных болях, но не в качестве терапии первой линии при болях в костях.

Таблица №2. Сравнение некоторых слабых опиоидов (2 уровень по критериям ВОЗ)

Вещество	Широко используемые лекарственные формы и дозы	Относительная эффективность по отношению к пероральному приему морфина	Длительность эффекта (часы)	Макс. суточная доза	Начальная доза без предварительного лечения
Дигидрокодеин	Таблетки с пролонгированным высвобождением 60-90-120 мг	0,17	12	240 мг	60-120 мг
Трамадол	Капли 100 мг/мл, капсулы 50 мг	0,1-0,2	2-4	400 мг	50-100 мг
	Таблетки с пролонгированным высвобождением 100-150-200 мг	0,1-0,2	12	400 мг	50-100 мг

Рефрактерная боль в конце жизни

- По разным причинам перед смертью боль может становиться «рефрактерной». Решая, что боль становится рефрактерной, клиницист должен осознавать, что дальнейшее применение стандартных подходов (1) не приводит к адекватному обезболиванию, (2) связано с чрезмерными и непереносимыми острыми и хроническими страданиями или (3) вряд ли обеспечит обезбоживание на необходимый период времени. В такой ситуации седация зачастую является единственным методом, способным обеспечить адекватное обезбоживание. Правомочность седации в этих обстоятельствах состоит в том, что цель оправдывает средства.

- Наиболее часто используются опиоиды, нейролептики, бензодиазепины, барбитураты и пропофол. Вне зависимости от используемого препарата (или препаратов) его назначение в первую очередь требует определения дозы, обеспечивающей адекватное обезболивание, с последующим продолжением терапии для закрепления эффекта.

Таблица №3. Сравнение некоторых сильных опиоидов (3 уровень по критериям ВОЗ: могут сочетаться с препаратами 1 уровня).

Вещество	Относительная эффективность по отношению к пероральному приему морфина	Макс. суточная доза	Начальная доза без предварительного лечения
Морфина сульфат перорально	1	а	20-40 мг
Морфин парентерально	3	а	5-10 мг
оксикодон перорально	2	а	20 мг
Фентанил внутривенно	7,5	а	8 мг
Фентанил трансдермально	~4 ^б	а	12 мкг/час ^в
Бупренорфин перорально	75	4 мг	0,4 мг
Бупренорфин внутривенно	100	3 мг	0,3-0,6 мг
Бупренорфин трансдермально	~1,7 ^б	140 мкг/час	17,5-35 мкг/час
Метадон перорально	4-8-12 ^г	а	10 мг
Никоморфин перорально	1	20 мг	5 мг
Никоморфин внутривенно	3	20 мг	5 мг

^а Нет верхнего предела: максимальная доза определяется развитием тахифилаксии

^б Рассчитана с переводом из мг/сутки в мкг/час

^в Обычно не используется в качестве первого назначаемого опиоида (доза 12 мкг/час соответствует пероральному приему 30-60 мг морфина сульфата в день)

^г Коэффициент 4 при суточных дозах морфина <90 мг, 8 при дозах 90-300 мг и 12 при >300 мг.

Таблица №4. Некоторые коанальгетики

Вещество	Широко используемые формы и дозы	Действие	Седативный эффект	Интервал суточных доз
Амитриптилин	Таблетки 25-50 мг	Антидепрессивное	+++	50-200 мг
Кломипрамин	Таблетки 10-75 мг	Антидепрессивное	(+)	50-200 мг
Нортриптилин	Таблетки 10-25 мг	Антидепрессивное	+	50-225 мг
Флуоксетин	Таблетки 20 мг	Антидепрессивное	+	20-80 мг
Галоперидол	Капли, таблетки, ампулы	Нейролептическое	+	3-20 мг
Хлорпромазин	Капли, таблетки, свечи, ампулы	Нейролептическое	++	25-200 мг
Карбамазепин	Таблетки 200-400 мг	Противосудорожное	+	400-1600 мг
Габапентин	Таблетки 200-300-400-800 мг	Противосудорожное	+	900-3600 мг
Прегабалин	Таблетки 25-50-75-100-150-200-300 мг	Противосудорожное	+	150-600 мг

ЛИТЕРАТУРА

1. Caraceni A, Cherny N, Fainsinger R et al. The Steering Committee of the EAPC Research Network. Pain measurement tools and methods in clinical research in palliative care: recommendations of an expert working group of the European Association of Palliative Care. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23: 239–255.
2. Mercadante S, Radbruch L, Caraceni A et al. Episodic (breakthrough) pain. Consensus Conference of an expert working group of the European Association for Palliative Care. *Cancer* 2002; 94: 832–839.
3. Fallon M, Hanks G, Cherny N. Principles of control of cancer pain. *BMJ* 2006; 332: 1022–1024.
4. Cherny NI. How to deal with difficult pain problems. *Ann Oncol* 2005; 16 (Suppl 2): ii79–87.
5. Wool MS, Mor V. A multidimensional model for understanding cancer pain. *Cancer Invest* 2005; 23: 727–734.
6. Quigley C. The role of opioids in cancer pain. *BMJ* 2005; 331: 825–829.
7. Cherny NI. The pharmacologic management of cancer pain. *Oncology* 2004; 18: 1499–1515 discussion 1516, 1520–1, 1522, 1524.
8. Luger NM, Mach DB, Sevcik MA, Mantyh PW. Bone cancer pain: from model to mechanism to therapy. *J Pain Symptom Manage* 2005; 29 (5 Suppl): S32–S46.
9. Cherny N, Ripamonti C, Pereira J et al. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine. An evidence-based report. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2542–2554.
10. Hanks GW, De Conno F, Ripamonti C et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: clinical recommendations. Expert Working group of the Research Network of the European Association for Palliative Care. *Br J Cancer* 2001; 84: 587–593.
11. Portenoy RK, Conn M. Cancer pain syndromes. In Bruera E, Portenoy RK (eds): *Cancer pain: Assessment and Management*. Cambridge: Cambridge University Press 2003; 89–110.
12. Mercadante S, Ferrera P, Villari P. Is there a ceiling effect of transdermal buprenorphine? Preliminary data in cancer patients. *Support Care Cancer* 2007; 15: 441–444.
13. Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review. *Anesthesiology* 2006; 104: 570–587.
14. Cherny NI. Sedation for the care of patients with advanced cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2006; 3: 492–500.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: декабрь 2004 г.

Обновленная версия: май 2008 г.

Перевод с английского: И. А. Покатаев

Клинические рекомендации ESMO по лечению мукозитов слизистой ротовой полости и желудочно-кишечного тракта

D.E. Peterson¹, R.-J. Bensadoun² & F. Roila³

¹Department of Oral Health and Diagnostic Sciences, School of Dental Medicine, Head and Neck/ Oral Oncology Program, Neag Comprehensive Cancer Center, Farmington, USA;

²Department of Radiation Oncology, Centre Antoine-Lacassagne, Nice, France;

³Department of Medical Oncology, S. Maria della Misericordia Hospital, Perugia, Italy

Введение

- Мукозиты слизистой ротовой полости (стоматиты) и желудочно-кишечного тракта как осложнение лечения рака, например, высокодозной химиотерапии или лучевой терапии, остается актуальной проблемой. К счастью, в последние десятилетия наметились значительные стратегические улучшения, основанные на понимании молекулярных основ повреждения, давшие возможности для развития препаратов и устройств для предотвращения и лечения этого осложнения. Нижеследующий текст посвящен этой парадигме с акцентом на рекомендациях, основанных на принципах доказательной медицины, и разработанных на основе рекомендаций Международной Ассоциации Поддерживающей Терапии в Онкологии (MASSCC) в сотрудничестве с Международным Обществом Онкологии Ротовой Полости (ISOO).
- Мукозитами считаются воспалительные повреждения слизистой ротовой полости и желудочно-кишечного тракта, вызванные высокодозной терапией рака. Мукозиты пищеварительного тракта представляют собой участки повреждения слизистой на протяжении от полости рта до анального отверстия.

Факторы риска мукозитов

- Риск мукозита классически напрямую связан с типом противоопухолевого лечения, интенсивностью и режимом назначения. Комбинированная терапия (например, лучевая терапия по поводу рака головы и шеи в сочетании с одно-временной химиотерапией) может увеличить выраженность стоматита.
- Хотя эта концепция и остается действительной, стали известны дополнительные факторы риска (например, генетические полиморфизмы), которые в некоторых случаях способны изменить степень выраженности этого осложнения. Последний компонент парадигмы риска в настоящее время изучается и описан в разделе «Новые направления». Другие исследования этих недавно описанных факторов, скорее всего стратегически улучшат патобиологическую модель в отношении клинического выражения данной токсичности.

Оценка мукозитов

- Существует большое число шкал для оценки выраженности стоматита. Большинство шкал, используемых в клинической практике, основано на комплексной оценке симптомов, признаков и функциональных нарушений. Другие шкалы сконцентрированы в основном на осмотре повреждения слизистой клиницистом (например, эритема, язвы). Последние шкалы чаще применяются в клинических исследованиях.
- Для оценки степени тяжести мукозита ЖКТ количество инструментов, наоборот, сильно ограничено. Существующие шкалы обычно оценивают косвенные признаки повреждения слизистой, включая диарею. Однако интерпретация этой информации достаточно сложна в связи с возможностью развития других

состояний, способных вызвать такую реакцию. Новые технологии, описанные в разделе «новые направления», могут улучшить качество оценки мукозитов ЖКТ.

Частота встречаемости мукозитов и сопутствующие им жалобы

Частота стоматитов среди больных, получающих высокодозную лучевую терапию на область головы и шеи

- Частота стоматитов 3-4 степеней по шкале ВОЗ достигает 85% среди больных, получающих высокодозную лучевую терапию на область головы и шеи, однако все получившие лечение больные имеют ту или иную степень выраженности мукозита. При распространенном раке головы и шеи стоматиты являются главным лимитирующим фактором химиолучевой терапии. Зачастую для завершения запланированного облучения приходится прибегать к энтеральной питательной поддержке и применению анальгетиков морфинового ряда.

Частота стоматитов и мукозитов желудочно-кишечного тракта среди больных, которым выполняется трансплантация гематопозитических стволовых клеток

- Частота стоматитов 3-4 степени по шкале ВОЗ достигает 75% среди больных, находящихся на трансплантации гематопозитических стволовых клеток. Частота зависит от режима консолидирующей терапии и использования метотрексата для профилактики реакции трансплантата против хозяина. Лечение мукозитов слизистой рта и желудочно-кишечного тракта представляет собой одну из основных задач в период аплазии, поскольку мукозиты несут риск септических осложнений, зависящий от степени повреждения слизистого барьера и степени супрессии костного мозга.

Частота мукозитов, вызванных стандартной многоциклозой химиотерапией (с или без лучевой терапии) неходжкинской лимфомы, а также рака молочной железы, легкого или колоректального рака

- Данные по сравнительному риску развития мукозитов и диареи 3-4 степеней представлены в таблице 1.
- Для всех типов опухолей химиотерапия с включением 5-фторурацила, тегафура или капецитабина ведет к высокому риску (20-30%) мукозитов пищеварительного тракта. Недавно представленные данные 1 фазы по моделированию доз и последовательности введения препаратов могут помочь в будущем.
- Химиотерапия с метотрексатом или другими антиметаболитами приводит к 20-60% риску мукозитов пищеварительного тракта в зависимости от доз препаратов.
- Недавние успехи в лечении больных злокачественными опухолями, включая применение таргетной терапии, возможно, изменят результаты лечения и встречаемость побочных эффектов в ближайшие годы. Пока влияние этих препаратов на риск повреждения слизистых и диарею еще предстоит изучить.

Таблица №1. Риск мукозитов и диареи 3-4 степени в зависимости от режима химиотерапии

Режим	Число исследований	Число больных	Риск мукозита 3-4 ст. (%)	Риск диареи 3-4 ст. (%)
Неходжкинские лимфомы, все	19	1444	6,55	1,23
NHL- 15: режим 15 неходжкинской лимфомы	1	100	3,00	0,50
СНОР14: циклофосфан+ доксорубицин+ винкристин+ преднизолон	9	623	4,82	1,04
СНОРД1- 14: циклофосфан+доксорубицин +винкристин+преднизолон, дозоинтенсифицированный	4	231	7,85	2,36
СНОЕР14: циклофосфан+ доксорубицин+ винкристин+этопозид+ преднизолон	2	346	10,40	0,29
СЕОР/IMVP-Dexa: циклофосфан+этопозид+винкристин+преднизолон/ифосфамид+метотрексат+дексаметазон	3	144	4,17	2,78
Рак молочной железы, все	21	2766	4,08	3,41
А→Т→С: доксорубицин, таксаны, циклофосфан последовательно	4	594	2,29	2,53
АС→Т: доксорубицин+циклофосфан, затем таксаны	2	515	2,80	1,07
А→СТ: доксорубицин, затем циклофосфан+таксаны	1	19	5,26	5,26
А→Т: доксорубицин, таксаны последовательно	2	60	4,17	9,17
АТ: доксорубицин+таксаны	1	36	8,33	1,39
FAС (еженедельно): фторурцил, доксорубицин, циклофосфан	1	30	3,33	1,67
АС (еженедельно): доксорубицин+ циклофосфан	1	22	13,64	2,27
Паклитаксел (еженедельно)	2	87	2,87	1,15
ТАС: доцетаксел+ доксорубицин+ циклофосфан	7	1403	4,92	4,38
Платина+паклитаксел	16	2009	0,49	1,59
Платина+паклитаксел (низкие дозы)	1	49	1,02	1,02
Платина+доцетаксел	1	38	1,32	1,32
Платина+паклитаксел+другое	7	451	1,47	2,80
Платина+доцетаксел+другое	1	83	0,60	0,60
Рак легкого (без ХЛТ), все	49	4750	0,79	1,38
Гемцитабин+цисплатин	18	1476	1,08	1,08
Гемцитабин+паклитаксел	2	109	1,84	3,69
Гемцитабин+винорельбин	1	67	0,75	2,99
Винорельбин+паклитаксел	1	175	0,29	0,29
Винорельбин+платина	1	203	0,25	0,25
Колоректальный рак, все	10	898	1,67	15,42
FOLFOX: фторурацил, лейковорин, оксалиптин	5	482	1,35	10,06
FOLFIRI: фторурацил, лейковорин, иринотекан	2	79	4,43	10,13
IROX: иринотекан+оксалиптин	3	337	1,48	24,33

Рекомендации по лечению мукозитов

Рекомендации по лечению стоматитов

Основы ухода за полостью рта и качественная клиническая практика.

- Для уменьшения степени стоматитов, вызванных химио- и/или лучевой терапией, предлагается разработка мультидисциплинарных рекомендаций по уходу за полостью рта, ознакомление персонала и больных с этими рекомендациями [III, B]. В рекомендациях полезно дать указание об использовании мягкой зубной щетки, что уже вошло в рутинную практику.
- Контроль боли при помощи морфина рекомендуется при лечении болей на фоне мукозитов у больных, которым проводится трансплантация стволовых клеток [I, A]. Необходима регулярная оценка боли самим больным при помощи подходящих инструментов.
- В дополнение к рекомендациям на основе доказательной медицины и предложениям, публикуемым Международной ассоциацией поддерживающей терапии рака и (MASCC), важно помнить, что существует опыт кратковременного облегчения боли при использовании местных анальгетиков.

Лучевая терапия: профилактика

- Для уменьшения степени повреждения слизистой рекомендуется использование срединных защитных блоков и трехмерное облучение [II, B].
- При средних дозах облучения для предотвращения стоматитов рекомендуется применение бензидамина [I, A].
- У больных с солидными опухолями головы и шеи применение хлоргексидина для профилактики стоматитов на фоне облучения не рекомендовано [II, B].
- Сукралфат не рекомендован для предотвращения лучевых стоматитов [II, B].

Лучевая терапия: лечение

- Сукралфат не рекомендован для лечения стоматита, вызванного лучевой терапией [II, A].

Стандартная химиотерапия: профилактика

- 30-минутная криотерапия слизистой полости рта рекомендована для предотвращения стоматитов у больных, получающих 5-фторурацил в болюсном режиме [III, A].
- 20-30 минут криотерапии предлагается для снижения частоты стоматитов у больных, получающих болюсные введения эдатрексата [IV, B].
- Ацикловир и его аналоги не рекомендуются для предотвращения стоматитов на фоне стандартной химиотерапии [II, B].
- В дополнение к рекомендациям MASCC/ISOO, опубликованным в марте 2007 г, недавнее исследование показало эффективность фактора роста кератиноцитов-1 (палифермин) в дозе 40 мкг/кг/день 3 дня для предотвращения стоматитов у больных, получающих 5-фторурацил с лейковорином [II, B].

Стандартная химиотерапия: лечение

- Хлоргексидин не рекомендуется для лечения выявленного стоматита.

Высокодозная химиотерапия с или без облучения всего тела плюс трансплантация стволовых клеток: профилактика

- У больных с гематологическими заболеваниями, получающих высокодозную химиотерапию и облучение всего тела с аутологичной трансплантацией стволовых клеток, для предотвращения стоматитов рекомендовано применение

палифермина в дозе 60 мкг/кг/день 3 дня до лечения и 3 дня после трансплантации [I,A].

- Криотерапия возможна для предотвращения стоматитов при высокодозной химиотерапии мелфаланом [II,A].
- Пентоксифиллин не рекомендован для предотвращения стоматитов у больных, которым проводится трансплантация стволовых клеток [II, B].
- Полоскание рта раствором гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора для предотвращения стоматитов у больных с трансплантацией стволовых клеток нецелесообразно [II,C].
- Низкодозовая лазерная терапия эффективно снижает частоту стоматитов и вызванных ими болей у больных, получающих высокодозную химиотерапию или химиолучевую терапию до трансплантации стволовых клеток, если соответствующее оборудование и навыки имеются в клинике [II, B].

Рекомендации по лечению мукозитов ЖКТ

Основы гигиены кишечника и качественная клиническая практика.

- В дополнение к ниже указанным рекомендациям, основанным на доказательной медицине, гигиена кишечника должна включать достижение адекватной гидратации. Также внимание должно уделяться возможному нарушению толерантности к лактозе в присутствии патогенных микроорганизмов. Эти предположения основаны на качественной клинической практике.

Лучевая терапия: профилактика

- Использование сульфасалазина перорально 2 раза в день эффективно уменьшает частоту и выраженность энтеропатии, вызванной лучевой терапией, у больных, получающих дистанционную лучевую терапию на органы таза [II, B].
- Целесообразно применение амифостина в минимальной дозе 340 мг/м² для предотвращения лучевых проктитов при лучевой терапии, проводимой по поводу рака прямой кишки [III, B].
- Пероральное применение сукралфата не целесообразно для уменьшения побочных эффектов облучения. Он не предотвращает острую диарею у больных с новообразованиями в тазу, получающих дистанционную лучевую терапию. По сравнению с плацебо при его применении отмечены более частые побочные эффекты со стороны ЖКТ, включая прямокишечное кровотечение [I,A].
- 5-аминосалициловая кислота и подобные ей масалазин и оддалазин не рекомендуются для предотвращения мукозитов ЖКТ [I,A].

Лучевая терапия: лечение

- Клизмы с сукралфатом помогают при лечении хронического лучевого проктита у больных с прямокишечным кровотечением [III, B].

Стандартная и высокодозная химиотерапия: профилактика

- Ранитидин и омепразол рекомендуются для предотвращения болей в эпигастрии, возникающих при применении циклофосфана, метотрексата, а также 5-фторурацила с или без фолиевой кислоты [II,A].
- Системное применение глутамина не рекомендовано для предотвращения мукозитов ЖКТ [II,C].

Стандартная и высокодозная химиотерапия: лечение

- Октреотид рекомендован в дозе по крайней мере 100 мкг 2 раза в день при неэффективности лоперамида в случае диареи на фоне стандартной или высокодозной химиотерапии с трансплантацией стволовых клеток [II,A].

Сочетанная химиотерапия и лучевая терапия: профилактика

- Амифостин способен уменьшать выраженность и частоту эзофагитов у больных немелкоклеточным раком легкого, получающих сочетанную химиолучевую терапию [III,C].

Последние достижения в области молекулярной патобиологии и вычислительной биологии в отношении диагностики, лечения и прогноза мукозитов ЖКТ

- Разделение в группы риска согласно прогностической системе, что позволит онкологу заранее определить, какой больной солидной опухолью имеет наибольший риск развития стоматита или мукозита. Недавние исследования по генетической предрасположенности к мукозитам являются важным этапом создания такой модели.
- Улучшение методик оценки тяжести мукозитов ЖКТ.
- Использование одиночных или комбинированных топических и системных методов профилактики и лечения. В настоящее время некоторые таргетные препараты уже начинают использоваться в клинике.
- Потенциальное влияние развивающихся таргетных лечебных подходов на частоту и тяжесть повреждения пищеварительного тракта.
- Также имеется необходимость в проведении клинических исследований по изучению эффективности тех устройств, которые долгое время считаются эффективными и безопасными для снижения частоты и тяжести мукозитов. Такие исследования важны по следующим причинам: (1) подтверждение текущих коммерческих требований, (2) определение, какие больные могут получить наибольшую пользу и (3) реальную возможность использовать этих средств.
- Важно, что базовые, лабораторные и клинические исследования по-прежнему ставят целью предотвращение и лечение стоматитов и мукозитов. Эта коллективная работа способна привести к созданию новых препаратов и устройств, эффективность которых будет доказана с позиции риска развития мукозита у каждого конкретного больного.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 2004; 100(9 Suppl): 2026–2046.
2. Sonis ST, Elting LS, Keefe D et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury. *Cancer* 2004; 100(9 Suppl): 1995–2025.
3. Jones JA, Avritscher EB, Cooksley CD et al. Epidemiology of treatment associated mucosal injury after treatment with newer regimens for lymphoma, breast, lung, or colorectal cancer. *Support Care Cancer* 2006; 14: 505–515.
4. Peterson DE, Keefe DM, Hutchins RD et al. Alimentary tract mucositis in cancer patients: impact of terminology and assessment on research and clinical practice. *Support Care Cancer* 2006; 14: 499–504.
5. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer* 2007; 109: 820–831.
6. Sonis ST. Pathobiology of oral mucositis: novel insights and opportunities. *J Support Oncol* 2007; 5(9 Suppl 4): 3–11.
7. Schwab M, Zanger UM, Marx C et al. Role of genetic and nongenetic factors for fluorouracil treatment-related severe toxicity: a prospective clinical trial by the German 5-FU Toxicity Study Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2131–2138.
8. Calais G, Alfonsi M, Bardet E et al. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 2081–2086.
9. Denis F, Garaud P, Bardet E et al. Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 69–76.
10. Bensadoun RJ, Bé né zery K, Dassonville O et al. French multicenter phase III randomized study testing concurrent twice-a-day radiotherapy and cisplatin/5-fluorouracil chemotherapy (BiRCF) in unre-

- sectable pharyngeal carcinoma: results at 2 years (FNCLCC-GORTEC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 983–994.
11. Elting LS, Keefe DM, Sonis ST et al. Patient-reported measurements of oral mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy with or without chemotherapy: demonstration of increased frequency, severity, resistance to palliation, and impact on quality of life. *Cancer* 2008; 113: 2704–2713.
 12. Thyss A, Milano G, Renee N et al. Clinical pharmacokinetic study of 5-FU in continuous 5-day infusions for head and neck cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1986; 16: 64–66.
 13. Schneider M, Etienne MC, Milano G et al. Phase II trial of cisplatin, fluorouracil, and pure folinic acid for locally advanced head and neck cancer: a pharmacokinetic and clinical survey. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1656–1662.
 14. Passardi A, Maltoni R, Milandri C et al. Phase I study of paclitaxel and uracil plus tegafur combination in patients with pretreated metastatic breast cancer: Drug sequencing based on clinical modelling studies. *Oncology* 2007; 72: 118–124.
 15. Rask C, Albertioni F, Bentzen SM et al. Clinical and pharmacokinetic risk factors for high-dose methotrexate-induced toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia-a logistic regression analysis. *Acta Oncol* 1998; 37: 277–284.
 16. Ruiz-Argüelles GJ, Coconi-Linares LN, Garcé s-Eisele J et al. Methotrexate-induced mucositis in acute leukemia patients is not associated with the MTHFR 677T allele in Mexico. *Hematology* 2007; 12: 387–391.
 17. Rosen LS, Abdi E, Davis ID et al. Palifermin reduces the incidence of oral mucositis in patients with metastatic colorectal cancer treated with fluorouracil-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5194–5200.
 18. Peterson DE, Barker NP, Akhmadullina LI et al. Phase II, randomized, doubleblind, placebo-controlled study of recombinant human intestinal trefoil factor oral spray for prevention of oral mucositis in patients with colorectal cancer who are receiving fluorouracil-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4333–4338.
 19. Worthington HV. Clarkson JE and Eden OB. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (issue4): CD000978.
 20. Lutgens LC, Blijlevens NM, Deutz NE et al. Monitoring myeloablative therapy-induced small bowel toxicity by serum citrulline concentration: A comparison with sugar permeability tests. *Cancer* 2005; 103: 191–199.
 21. Tooley KL, Howarth GS, Butler RN. Mucositis and non-invasive markers of small intestinal function. *Cancer Biol Ther* 2009; 8: 753–758.
 22. Clark JW. Molecular targeted drugs and growth factor receptor inhibitors. In Chabner BA, Longo DL (eds): *Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principles and Practice*, 4th edition. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins 2006; 641–665.
 23. Keefe DM, Gibson RJ. Mucosal injury from targeted anti-cancer therapy. *Support Care Cancer* 2007; 15: 483–490.
 24. Sankhala K, Mita A, Kelly K et al. The emerging safety profile of mTOR inhibitors, a novel class of anticancer agents. *Target Oncol* 2009; 4: 135–142.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: июль 2008 г.

Обновленная версия: декабрь 2010 г

Перевод с английского: И. А. Покатаев

Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению онкологических заболеваний у беременных

G. Pentheroudakis¹, R. Orecchia², H. J. Hoekstra³ & N. Pavlidis¹

¹Department of Medical Oncology, Ioannina University Hospital, Ioannina, Greece;

²Department of Radiation Oncology,

European Institute of Oncology and University of Milan, Milan, Italy;

³Division of Surgical Oncology, Department of Surgery, University Medical Centre Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands

Заболееаемость

- По оценкам уровень заболеваемости злокачественными опухолями, которые диагностируется у беременных женщин, в развитых странах составляет 1 на 1000 случаев беременности, и предполагается, что данный уровень будет увеличиваться пропорционально откладыванию деторождения на более поздний репродуктивный возраст. Наиболее распространенными формами рака, выявляемыми у беременных женщин, являются рак шейки матки, рак молочной железы, меланома, различные виды лимфом и острые лейкозы (таблица №1).

Диагноз и стадирование

- Клиническое обследование больного с целью постановки диагноза должно включать тщательное физиологическое обследование, включая органы таза, молочные железы, лимфатические узлы, кожу. Следует ограничивать излишнее использование ионизирующего излучения.
- Безопасными методами исследования являются аспирационная диагностическая пункция, биопсия полой иглой или открытая эксцизионная биопсия. Рутинное исследование полученного опухолевого материала с окраской гематоксилин-эозином и иммуногистохимическое исследование являются достоверными и должны быть использованы при постановке диагноза.
- Противоречивые данные существуют относительно диагностики гормонально зависимого рака молочной железы у беременных с использованием иммуногистохимического определения уровня рецепторов эстрогенов и прогестеронов опухоли. Ценность иммуногистохимического определения цитозольного pS2/Trefoil фактора 1, эстроген индуцируемого фактора транскрипции, в определении уровня рецепторопозитивного гормона рака молочной железы во время беременности должна быть подтверждена.
- Краеугольным камнем для определения стадии заболевания являются рентгенография грудной клетки и маммография, которые выполняются с использованием экранной защиты брюшной полости, а также ультразвуковое исследование. Рутинное использование МРТ исследования не рекомендовано, т.к. гадолиний проникает через плаценту и индуцирует мальформации, что было показано на моделях животных.
- Принимая во внимание теоретический риск нагревания зародыша/кавитации, следует избегать выполнения МРТ в первом триместре беременности, а назначение потенциально тератогенного контрастного вещества — гадолиния противопоказано. Во втором и третьем триместрах беременности МРТ может быть выполнена при необходимости детализации анатомических структур [V, D].
- Следует избегать назначения компьютерной томографии или радиоизотопных исследований.

- Малые диагностические процедуры (спинномозговая пункция, биопсия костного мозга, эндоскопия) относительно безопасны [IV, V]. Биопсия сторожевого лимфоузла с использованием технеция-99m была описана у > 50 беременных женщин с диагнозом рак молочной железы и была связана с очень низким уровнем лучевой экспозиции на плод (<2 mGy), несмотря на противопоказание к использованию голубого красителя. Чувствительность этого радиоизотопа все еще недостаточно изучена и его использование у беременных женщин считается экспериментальным.

Оценка риска

- Ионизирующее излучение и цитотоксические препараты могут оказать мутагенное, тератогенное и канцерогенное воздействие на эмбрион, в зависимости от дозы, природы составляющих элементов, области лечения и недели беременности (таблица №2).
- Следует избегать использования доз облучения плода, превышающих 5-10 cGy. Дозы облучения ниже указанного порога связаны с очень низким риском развития биологических эффектов (мутаций) и не являются причиной спонтанных явлений (мальформаций, нарушений развития) с частотой возникновения не более, чем в общей популяции (3 — 5%).
- Не следует применять антинеопластические препараты в первом триместре (период развития органов у эмбриона), но их назначение может быть оправдано с учетом невысокого риска для матери и плода во втором и третьем триместрах беременности.

Лечение и последующее наблюдение

- Оптимальная стратегия лечения должна выбираться совместно командой медиков, пациентом и семьей, и должна зависеть от стадии беременности (гестационного возраста), природы и стадии онкологического заболевания, существующих вариантов лечения и желаний самого пациента.
- Команда медицинских специалистов должна включать: акушера, неонатолога, онколога, хирурга и психолога; пациенты должны получать лечение в большом госпитале с развитой инфраструктурой.
- Прерывание беременности рекомендуется в случае назначения химио- или лучевой терапии в первом триместре беременности, при необходимости выполнения радикальной гинекологической операции, плохом прогнозе для выживаемости матери. Нет никаких данных, подтверждающих, что прерывание беременности меняет биологические характеристики опухоли или прогноз пациента при назначении соответствующей противоопухолевой терапии.

Хирургическое лечение

- Операция это главная основа лечения солидных опухолей и беременность не является противопоказанием для выполнения хирургического вмешательства. С современной хирургической и анестезиологической техникой материнская смертность незначительна.
- Выполнение операции в первом триместре беременности не вызывает увеличения врожденных дефектов, но возрастает риск преждевременных родов. Поэтому, в тех случаях, когда это возможно, хирургическое лечение должно быть отложено до второго триместра, когда риск для плода является самым низким.
- Оптимальная стратегия лечения должна быть выбрана совместно группой специалистов, пациентом и семьей, и должна зависеть от срока беременности, природы и стадии онкологического процесса, вариантов лечения и желаний пациента. Группа специалистов должна включать гинеколога, неонатолога, хирурга, химиотерапевта и психолога.

- Информированное согласие является важным компонентом выбора соответствующего (хирургического) лечения опухолей. Так как оперативное лечение у беременных женщин чрезвычайно редко, большинство информации, которой руководствуются хирурги, основано на ретроспективной обработке обзоров, несистематических наблюдениях и клинических случаях.

Таблица №1. Частота заболеваемости раком у беременных женщин

Злокачественное новообразование	Заболеваемость
Злокачественная меланома	1:1000-10 000
Карцинома молочной железы	1:3000-1:10 000
Карцинома шейки матки	1:2000- 10 000
Лимфома	1:1000-1:6000.
Лейкоз	1: 75 000- 1:100 000
Карцинома яичников	1: 10 000- 1: 100 000
Рак ободочной кишки	1: 13 000

Таблица №2. Стадия гестации и действие противоопухолевой терапии

Стадия гестации	Эмбриональное развитие	Влияние
Недели 0-2	Недифференцированный многоклеточный эмбрион	«Все или ничего», Самопроизвольный аборт или нормальное развитие
Недели 3-12	Органогенез	Самопроизвольный аборт, тяжелые врожденные аномалии
2 и 3 триместры	Внутриутробный рост и развитие ЦНС, гонад, зубов, неба, глаз, ушей	Функциональные нарушения и малые аномалии тканей, формирующихся на поздних этапах; мертворождение, внутриутробная задержка роста, преждевременные роды, миелосупрессия

Рак молочной железы

- У беременных женщин с опухолями молочной железы, как правило, встречаются внутрипротоковые карциномы больших размеров, с высокой степенью инфильтрации и распространенной стадией болезни. Диагностируются как узловые, так и метастатические формы, которые связывают с поздней постановкой диагноза. Более высокая частота BRCA1/2 мутаций наблюдалась у беременных женщин по сравнению с не беременными женщинами с диагнозом рак молочной железы, так же отмечался более молодой возраст беременных пациенток. В международном исследовании когорты носителей BRCA1/2 мутации (n = 1601) не отмечено никакой разницы в риске возникновения рака молочной железы у рожавших и не рожавших женщин, что является доказательством того, что не следует избегать беременности при наличии BRCA1/2 мутаций.
- Лечение рака молочной железы не должно быть излишне отсроченным по причине беременности. Нет никаких доказательств, что прогноз рака молочной железы у беременных женщин отличается от прогноза у небеременных жен-

щин. Триместр беременности на момент начала лечения определяет локальную и системную лечебную тактику.

- Прерывание беременности (аборт) обычно не рекомендуется, но может быть рассмотрен в процессе лечения. Приблизительно у 60% беременных женщин рак молочной железы диагностируется на ранних стадиях (1 или 2 стадии) и поэтому основной целью является излечение..
- Мастэктомия и стадирование лимфоузлов (подмышечная диссекция лимфоузлов — ПДЛУ) может быть благополучно выполнена в течение любого триместра беременности. Биопсия сторожевого лимфоузла, в отсутствие абсолютных противопоказаний может быть выполнена с использованием технеция-99m. Лучевая экспозиция для плода очень низкая, особенно когда интервал времени между лимфосцинтиграфией и операцией маленький.
- В первом триместре беременности органосохраняющее лечение не является приоритетным, адъювантную лучевую терапию следует отложить на послеродовой период (> 6 месяцев после операции). Основной лечебной опцией является мастэктомия с подмышечной лимфодиссекцией. Пациентка и родственники могут принять решение об объеме и методе лечения, после того, как получат исчерпывающую консультацию лечащего врача, о завершении беременности (аборте), основанной на распространении заболевания и/или психологических аспектах.
- Во втором и третьем триместрах беременности использование хирургического подхода не должно существенно отличаться у беременных женщин по сравнению с небеременными.
- Хирургическое лечение опухоли молочной железы и системное лечение базируется на размерах опухоли, степени злокачественности и стадии болезни. Лечение рака молочной железы может быть консервативным или не консервативным (оперативным) с выполнением подмышечной лимфодиссекции с или без адъювантной химиотерапии (БЛУ + /- ПДЛУ, по желанию).

Рак шейки матки

- У большинства беременных пациенток заболевание диагностируется на ранних стадиях в результате обследования: мазок Папаниколау при дородовом визите. На основании исследования мазков Папаниколау и кольпоскопии выполняется расширенная эксцизия трансформированной зоны или конизация. В некоторых обоснованных случаях, конизация может быть отложена на послеродовой период. Если выполнение конизации до родов необходимо, то оптимальным является время выполнения процедуры во втором триместре беременности между 14 и 20 неделями гестационного периода.
- После диагностической расширенной эксцизии трансформированной зоны осложнения встречаются в меньшей степени, чем после конизации шейки матки. Выполнение конизации шейки матки во время беременности связано с развитием ряда осложнений: кровотечение, преждевременные роды, инфицирование и даже смерть плода.
- Выполнение конизации может нарушать течение беременности, особенно в первом триместре и в 33% случаев может вызывать самопроизвольный аборт.
- Выбор терапевтического метода лечения рака шейки матки у беременных женщин должен быть таким же, как и у небеременных пациенток. Лечение подбирается индивидуально, и должно основываться на стадии заболевания согласно классификации Международной Федерации Гинекологов (FIGO), триместре беременности, желания сохранять беременность и рисках, связанных с изменением или отсрочкой лечения рака в течение беременности. По завершении беременности, пациентка может получать лечение согласно стадии заболевания. В случае сохранения беременности, неинвазивная стадия забо-

левания определяется по данным МРТ без использования гадолиния, инвазивная стадия — по данным лапароскопической оценки лимфоузлов.

- В случае диагностики карциномы *in situ* или IA1 стадия болезни, последующее лечение определяется после выполнения расширенной эксцизии трансформированной зоны или конизации шейки матки. Для беременных женщин с ранними стадиями болезни (FIGO: IA2, IB1, IIA), установленными после 20 недель гестации, лечение может быть отложено до созревания плода. После созревания плода выполняется кесарево сечение, с последующей радикальной экстирпацией матки с билатеральной тазовой лимфаденэктомией и адъювантной лучевой терапией. Для пациенток с IB2 стадией рака шейки матки является приемлемой задержка лечения в течение 8 недель для созревания плода. Женщинам с IA, IB, IIA стадиями заболевания, которые хотят сохранить фертильность выполняется радикальная ампутация шейки матки с лимфаденэктомией, альтернативой является конвенциональная радикальная гистерэктомия. Дородовая ампутация шейки матки сопряжена с высоким риском выкидыша.
- Возникает сложный выбор, когда незрелость плода требует продления беременности, которое может негативно сказаться на материнской выживаемости. Индивидуальный план лечения должен быть обсужден с пациенткой и родственниками, междисциплинарной командой, которая должна включать в себя акушера (рисунок №1). В таких случаях женщина должна пройти полное обследование, которое включает МРТ и (лапароскопическую) лимфаденэктомию до рассмотрения задержки терапии. Для беременных женщин со стадией IB/IIA и IIB-IVA в течение 1-20 недель беременности, стандартом лечения рака шейки матки является радикальная гистерэктомия и химиолучевая терапия соответственно, с завершением беременности или спонтанным абортom. В отдельных случаях, после завершения первого триместра беременности и тщательного консультирования может быть назначена неоадъювантная цисплатин-содержащая химиотерапия, которая не мешает созреванию плода.
- Цисплатин проникает через плаценту, но было опубликовано более чем 10 случаев внутриутробной экспозиции препарата с отсутствием неблагоприятных эффектов.

Меланома

- Меланома у беременных женщин может быть представлена опухолью с высоким показателем толщины (по Breslow), что обуславливает худший прогноз.
- Прогноз больных меланомой на фоне беременности не отличается от такового у небеременных, со схожей стадией и показателем толщины опухоли. Следует четко определять операционные поля: при меланоме глубиной <2мм иссечение поля составляет 1см и при меланоме > 2мм — иссечение поля 2см.
- Биопсия сторожевого лимфоузла необходима для установления стадии болезни, и определяет безрецидивную выживаемость, не влияя на общую выживаемость. Показания для полной или терапевтической лимфодиссекции после биопсии сторожевого лимфоузла (III стадия болезни) не отличаются от таковых у небеременных пациенток.
- Хотя была показана безопасность назначения низких и умеренных доз интерферона у беременных пациенток с хронической миелоидной лейкемией, нет опыта назначения высоких доз интерферона адъювантно у беременных женщин с удаленной меланомой. Потенциальная опасность серьезной токсичности и незначительное улучшение выживаемости позволяют говорить о нецелесообразности данного режима.

Цитотоксическая химиотерапия и гормональная терапия

- Достаточно безопасно назначать химиотерапию во втором и третьем триместрах беременности с некоторым возрастанием риска мертворожденного плода, отставания в развитии и преждевременных родов [III, B].
- Алкилирующие агенты (тиотеп, бусульфид, хлорамбуцил, нитрогена мустард) и антиметаболиты (аминоптерин, метотрексат) имеют резко выраженные тератогенные и, вероятно, абортивные эффекты, в то время как антрациклины, 5-фторурацил, цитарабин и винкаалкалоиды (винбластин, винкристин) связаны с минимальными тератогенными и абортивными эффектами.
- Появляются данные небольшого количества клинических случаев, свидетельствующие о том, что таксаны и препараты платины относительно безопасны к назначению после 1 триместра беременности. [IV, C]. Нет никаких данных относительно пеметрекседа, гемцитабина, винорельбина и оксалиплатина. Назначение тамоксифена и ингибиторов ароматазы должно быть отсрочено до завершения беременности в связи с тем, что наблюдалось тератогенное влияние этих препаратов у животных и человека.

Таргетные препараты

- Только несколько беременных женщин были неумышленно подвержены действию таргетных агентов. Трастузумаб явился причиной олигогидромниоза у четырех и ненормальной имплантации у одной из семи беременных женщин; нет никаких данных о влиянии на сердечно-сосудистую систему эмбриона. Следует воздержаться от назначения этого препарата до окончания или прерывания беременности.
- Ритуксимаб привел к кратковременной неонатальной лимфопении в 4 сообщенных случаях. Иматиниб иногда вызывал низкий вес при рождении и преждевременные роды в 29 сообщенных случаях, 1 случай гипоспадии и менингоцеле. Несмотря на это эрлотиниб был назначен одной беременной женщине с местнораспространенной карциномой легкого без развития тяжелых явлений для плода, никакие другие данные относительно этого препарата нет и его применение во время беременности не рекомендовано.
- В обзоре экспериментов на животных показаны случаи мальформаций плода, и учитывая данные прошлого опыта с антиангиогенным препаратом талидомидом, назначения таргетных препаратов, модулирующих ангиогенез (бевацизумаб, сунитиниб, сорафениб), на фоне беременности необходимо избегать [V, D]

Лучевая терапия

- Если возможно, то лучевую терапию переносят на послеродовой период. Необходимо проявлять осторожность, чтобы избежать воздействия на эмбрион ионизирующей радиации $<5 - 10$ сГр [IV, C].
- Некоторые осложнения лучевой терапии, такие как умственная и /или физические задержки развития и органные мальформации, возникают только при превышении пороговой дозы 100-200 сГр. При средней дозе 50 сГр ситуация менее ясная и тератогенные эффекты строго зависят от гестационного возраста, при этом наибольший риск возникает между 8 и 15 неделями. Для доз превышающих 50 сГр вероятность повреждений, индуцированных лучевой терапией, сильно возрастает. Такие случаи характерны для опухолей локализуемых в тазовой области, когда ожидаются серьезные или летальные последствия для плода. Напротив, лучевая терапия зоны не тазовой области может быть применена, если имеются абсолютные показания и отсутствуют альтернативные терапевтические стратегии. Такая терапия должна основываться на внимательном индивидуальном подходе, и доза иррадиации для плода <100 сГр не должна быть причиной для прерывания беременности. В зависимости

от наличия специальных устройств для защиты плода, лечение должно проводиться только в специальных центрах.

- Консультации между лучевым терапевтом, онкологом, акушером и терапевтом также настоятельно рекомендованы для того чтобы оценить баланс между необходимостью в лечении и потенциальным риском лучевой терапии. Тяжесть и частота побочных эффектов возрастает с суммарной дозой облучения, поэтому для редукции дозы до разумно достижимого уровня необходимо использование соответствующих технических ресурсов.
- Типичные анатомические точки используются для оценки дозы в дне матки, лонном сочленении и пупке больного. Следует также помнить, что внутриутробные изменения положения тела частые и ни одна точка не может адекватно описать расположение органов или части тела. После проведения лучевой терапии должен быть сохранен тщательный учет всех параметров лечения и консультаций, и даны рекомендации, как для матери, так и для ребенка.

Роды

- Роды должны планироваться после 32-35 недели беременности, через 3 недели после последнего цикла химиотерапии для обеспечения разрешения миелосупрессии матери и плода.
- Кесарево сечение может быть методом выбора в случае инвазивного рака шейки матки. Хотя метастазы в плаценту/ внутриутробные метастазы встречаются исключительно редко, следует провести гистологическое исследование плаценты после родов.
- Новорожденный должен быть полностью обследован посредством терапевтического осмотра, анализов крови, как при рождении, так и спустя 1 и 6 месяцев. Данные визуальных исследований новорожденных могут быть заказаны в случае клинических и лабораторных нарушений.

Сопутствующая терапия

- Противорвотные препараты (ондансетрон, метроклопрамид, меклозин) могут назначаться безопасно с исключением кортикостероидов в первом триместре [II, B]. Использование трописетрона не рекомендуется, так как известно о тератогенных эффектах у животных. Гранисетрон и палонсетрон могут изредка использоваться при беременности.
- Обезболивающие (парацетамол, опиоиды, противовоспалительные) [IV, B] и факторы роста назначались беременным женщинам в первом триместре без нежелательных реакций, несмотря на некоторый риск угнетения дыхания и закрытия артериального протока.
- Лечение бифосфонатами и тамоксифеном, ингибиторами ароматазы, соматостатином должно быть отложено на период после родов, в связи с наблюдением тератогенного эффекта у животных и человека.
- Терапия антиинфекционными препаратами не должна сопровождаться назначением препаратов с известным тератогенным эффектом.
- Грудное вскармливание на фоне проводимой химиотерапии должно быть исключено.

Наблюдение

- Последующее наблюдение женщин с диагнозом рак на фоне беременности, и их детей должно проводиться в соответствии с общепринятыми стандартами. Большинство когортных исследований показали, что последующая жизнь после лечения онкопатологии у беременных пациенток не хуже таковой у небеременных больных при сопоставимом возрасте, стадии заболевания и степени его распространенности, и не отмечены аномальные явления при следующих

беременностях. Некоторые исследования, в том числе большой ретроспективный обзор, включивший 4974 больных раком молочной железы, сообщают о низкой выживаемости беременных женщин, больных раком, по сравнению с небеременными пациентками соответствующего возраста и стадией заболевания. Однако остается неясным зависят ли эти находки от более агрессивной биологии злокачественных опухолей, возникших во время беременности или от недолечивания этих пациентов. Последние данные не показали разницы между исходом заболевания при раке молочной железы у беременных женщин < 35 лет по сравнению с небеременными пациентами аналогичной возрастной группы. В группах беременных женщин плохой прогноз был связан с отсутствием специфического лечения во время беременности.

- Нет никаких доказательств, что прогноз пациентки зависит от будущей беременности [III, B]. Большинство когортных исследований показали, что среди женщин с диагнозом рак молочной железы в анамнезе, у которых беременность состоялась после лечения онкопатологии, риск рецидива заболевания и смерти снижен. Эти данные следует интерпретировать с осторожностью, т.к. здоровые женщины — единственные, кто стремится забеременеть, тогда как те, у кого был рецидив злокачественной опухоли — нет.
- На сегодняшний день нет данных, подтверждающих, что внутриутробная экспозиция химиопрепаратов (после 1 триместра беременности) или лучевая терапия (доза облучения <10-20 cGy) связаны с отсроченной задержкой физического или умственного развития детей [IV, B].
- Большинство онкологов рекомендуют потенциально излеченным пациенткам с диагнозом рак молочной железы откладывать рождение ребенка как минимум на 2-3 года, что соответствует медиане времени до рецидива.

Сохранение фертильности

- Гонадотоксическое воздействие ионизирующего излучения, химиотерапии и хирургического вмешательства зависит от возраста пациента, области медицинского вмешательства, общей дозы и природы оказывающих неблагоприятное воздействие веществ и источников (таблица №3).
- Консервативные методы лечения либо модифицированное хирургическое вмешательство на органы тазово-абдоминальной области и урогенитальной области могут быть использованы если они не оказывают резко отрицательного влияния на последующую жизнь после лечения. Все пациенты, у которых имеется риск infertility, при том, что имеются планы рождения детей в дальнейшем, должны обсудить с медицинским персоналом возможности консервации половых клеток. У женщин с аменореей должен проводиться скрининг уровня эстрадиола в сыворотке крови, фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона.

Таблица №3. Варианты лечения пациенток раком молочной железы во время беременности

	Первый триместр	Второй триместр	Третий триместр
Стадия 0	Диагностическая эксцизия	Диагностическая эксцизия	Диагностическая эксцизия
Стадия I-III	Мастэктомия и аксиллярная лимфатическая диссекция. Биопсия сторожевого лимфоузла +/- полная лимфатическая диссекция — экспериментально. Прерывание беременности по показаниям и соответствующее лечение рака молочной железы	Мастэктомия или органосохраняющее лечение и аксиллярная лимфаденэктомия +/- химиотерапия. Биопсия сторожевого лимфоузла +/- полная лимфатическая диссекция — экспериментально	Мастэктомия или органосохраняющее лечение и аксиллярная лимфаденэктомия +/- химиотерапия. Биопсия сторожевого лимфоузла +/- полная лимфатическая диссекция — экспериментально
Стадия IV	Прерывание беременности с последующим системным +/- локорегионарным лечением ^в	Химиотерапия и индуцирование родов при жизнеспособности плода Системное и локорегионарное лечение ^в	Химиотерапия и индуцирование родов при жизнеспособности плода Системное и локорегионарное лечение ^в

^аАдьювантная лучевая терапия откладывается на время после родов

^вПри всех стадиях болезни, гормональная терапия должна быть отложена на период после завершения или прерывания беременности

Таблица №4 Варианты лечения пациенток раком шейки матки во время беременности

Стадия	Первый триместр	Второй триместр	Триместр
Карцинома in situ	Конизация после родов и если показано последующее лечение	Конизация после родов и если показано последующее лечение	Конизация после родов и если показано последующее лечение
Стадия IA-IB (<2см)	Согласно алгоритму	Согласно алгоритму	Согласно алгоритму
Стадия IB (>2см), и IIA	Радикальная экстирпация матки	Радикальная экстирпация матки	Кесарево сечение с последующей модифицированной радикальной мастэктомией с выполнением тазовой лимфатической диссекции
Стадия IIB-IV	Химиолучевое лечение	Химиолучевое лечение	Кесарево сечение с последующим химиолучевым лечением

Таблица №5. Варианты лечение пациенток с меланомой во время беременности.

	Первый триместр	Торой триместр	Третий триместр
Стадия I-II	Широкое иссечение+ биопсия сторожевого лимфоузла +/- полная лимфатическая диссекция	Широкое иссечение+ биопсия сторожевого лимфоузла +/- полная лимфатическая диссекция	Широкое иссечение+ биопсия сторожевого лимфоузла +/- полная лимфатическая диссекция
Стадия III	Терапевтическая лимфатическая диссекция	Терапевтическая лимфатическая диссекция	Терапевтическая лимфатическая диссекция
Стадия IV	Прерывание беременности по показаниям и специализированное лечение	Специализированное лечение и стимуляция родов при жизнеспособности плода	Стимуляция родов при жизнеспособности плода Специализированное лечение

Таблица №6. Риск гонадотоксичности различных антинеопластических агентов

	Высокий риск (>80%)^a	Средний риск	Низкий риск (<20%)	Риск неизвестен
Один препарат	Циклофосамид Бусульфан Мелфалан Хлормбуцил Дакарбазин Прокاربазин Ифосфамид Тиотепа	Антрациклины Цисплатин Карбоплатин Ара-С	Метотрексат Блеомицин 5-фторурацил Актиномицин-Д Винкаалкалоиды Меркаптопурин Этопозид Флударабин	Таксаны Оксалиплатин Иринотекан Моноклональные антитела Ингибиторы тирозинкиназы
Комбинации препаратов и лучевая терапия	Иприт Высокодозный циклофосамид/бусульфан и трансплантация гемопоэтических стволовых клеток Облучение яичников CMF, CAF, FEC x6 у женщин > 40 лет	CMF, CAF, FECx 6 у женщин 30-39 лет AC, ECx4 у женщин > 40 лет	ABVD, CMF, FEC, CAF x6 у женщин < 30 лет CHOP, CVP Протоколы для AML, ALL AC x4 у женщин <40 лет	

- Мужчинам рекомендуется криоконсервация как минимум трех образцов семенной жидкости, полученных с интервалом в 48 часов воздержания каждый [III, A]. При отсутствии жизнеспособных сперматозоидов в семени для сохранения фертильности показана экстракция спермы из яичек [V, D]. Юноши препубертатного возраста могут принять участие в клинических исследованиях по хранению сперматогониальных стволовых клеток. Исследований, подтверждающих эффективность защиты функции яичек за счет назначения гормональных препаратов во время химиотерапии или лучевой терапии нет.
- Процедура сохранения женской фертильности включает стимуляцию яичников, результатом которой является вероятная задержка лечения на 2-6 недель.

- Единственной подтвержденной методикой сохранения фертильности для женщин является криоконсервация эмбриона и имплантация плодного яйца. Менструальный цикл сохраняется примерно у 50% женщин, подвергшихся пересадке яичников, вследствие ишемии и рассеивающей радиации [III, A]. Краткосрочная стимуляция яичников гонадотропином необходима для восстановления ооцита и может быть связана с теоретическим риском роста гормоночувствительной опухоли, однако данные, полученные в ходе альтернативных исследований (летрозол или тамоксифен) вселяют некоторую надежду, но тем не менее, рекомендовать этот метод можно только в рамках клинических исследований.
- Криоконсервация ооцитов женщин, не имеющих полового партнера, является экспериментальным методом и также связана с гормональной стимуляцией яичников для получения зародышевой клетки. Несмотря на то, что описаны более 120 клинических примеров хранения ооцита, повреждения ооцита, целостности ДНК и низкий процент успешных беременностей заставляют считать этот метод экспериментальным.
- Лапароскопия с целью удаления одного яичника и хранения образцов ткани яичника рекомендована тем, кто не может перенести стимуляцию яичников или находится в препубертатном периоде.
- Криоконсервированные ткани яичников в дальнейшем могут быть трансплантированы пациентке ортотопически или гетеротопически, или сохраняться в пробирке до созревания яйцеклетки, последующего извлечения и экстракорпорального оплодотворения. Реимплантация ткани яичника связана с низким риском повторной инвазии опухолевых клеток при наличии микрометастазов.
- Защита женских половых клеток на фоне проводимой химиотерапии посредством назначения оральных контрацептивов или агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона была эффективна в некоторых наблюдательных исследованиях, но этот метод должен считаться экспериментальным, до тех пор, пока не будут опубликованы окончательные результаты проспективных исследований [III, B]. Небольшие исследования III фазы показали противоречивые результаты.
- Анализы субгрупп проспективных исследований и три мета-анализа показали, что аменорея, индуцированная химиотерапией или агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона, по сравнению с сохранением менструального цикла, была связана с улучшением выживаемости у пременопаузальных женщин с гормоночувствительным раком молочной железы после выполненной резекции. Однако в отношении улучшения состояния пациентов постоянная аменорея не имела никаких преимуществ перед временной. Эти факты должны сообщаться пациенткам с гормонально чувствительной опухолью, которые хотят сохранить менструальный цикл.
- Независимо от риска рецидива опухоли, который может потребовать отсрочить беременность на 2-3 года, все мужчины и женщины с сохраненной фертильностью после проведенного лечения должны отсрочить рождение ребенка, по крайней мере, на 12 месяцев, чтобы гарантировать отсутствие повреждений половых клеток [IV, C].
- Женщины с онкологическим диагнозом и противоопухолевым лечением в анамнезе должны относиться к группе высокого риска развития перинатальных осложнений (материнская сердечная недостаточность, снижение веса при рождении, недоношенность) и получать специализированное лечение.
- Несмотря на то, что сообщается о низкой целостности ДНК в половых клетках онкологических пациентов с успешно сохраненной фертильностью, нет очевидных данных, что предшествующий онкологический диагноз или лечение онкопатологии повышают риск развития мальформаций, функциональных дефектов или злокачественных опухолей у рожденных детей.

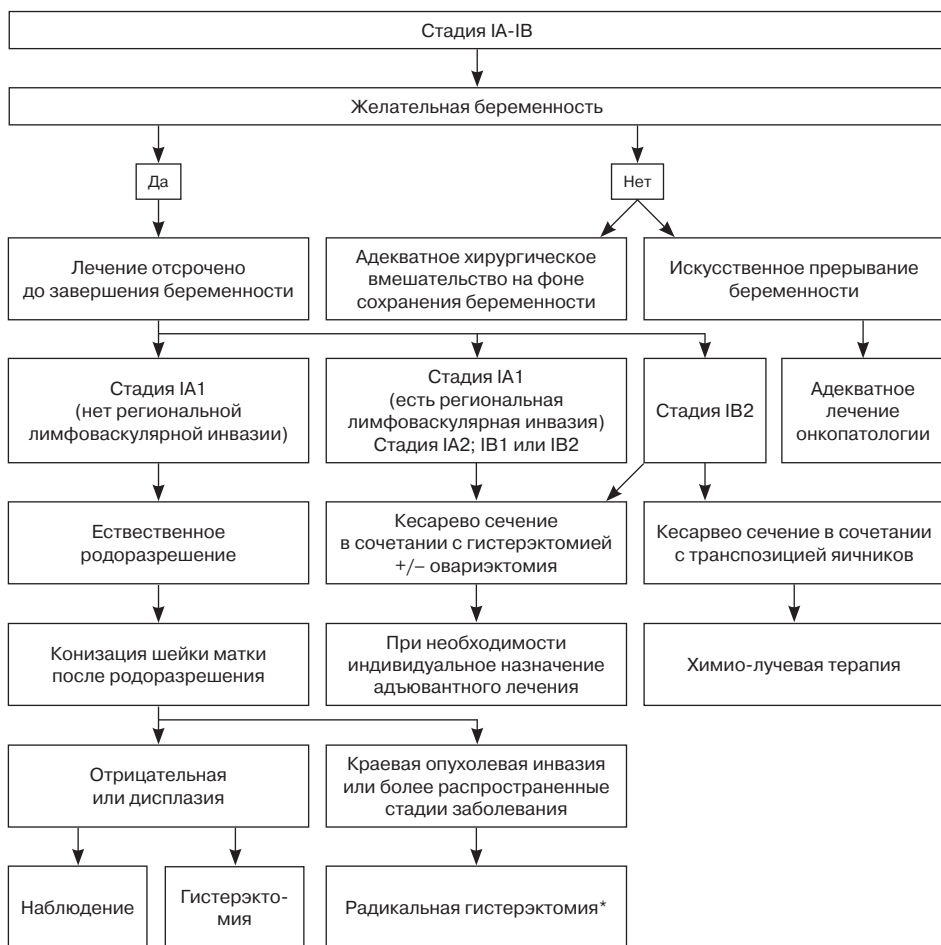


Рисунок №1. Алгоритм лечения ранних стадий инвазивного рака шейки матки на фоне беременности < 20 недель.

*В избирательных случаях возможно выполнение ампутации шейки матки через 6 недель после родоразрешения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pentheroudakis G, Pavlidis N. Cancer and pregnancy: poena magna, not anymore. *Eur J Cancer* 2006; 42: 126–140.
2. Loibl S, Minckwitz G, Gwyn K et al. Breast carcinoma during pregnancy. *International Recommendations from an Expert Meeting. Cancer* 2006; 106: 237–246.
3. Mazze R, Kallen B. Reproductive outcome after anesthesia and operation during pregnancy: a registry of 5405 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 1178–1185.
4. Mathelin C, Annane K, Treisser A et al. Pregnancy and post-partum breast cancer: a prospective study. *Anticancer Res* 2008; 28: 2447–2452.
5. Nicklas A, Baker M. Imaging strategies in pregnant cancer patients. *Semin Oncol* 2000; 27: 623–632.
6. International Commission on Radiological Protection. *Biological Effects after Prenatal Irradiation (Embryo and Fetus)*. ICRP Publication 90. *Ann ICRP* 2003;33: 5–206.
7. Cohen-Kerem R, Railton C, Oren D et al. Pregnancy outcome following nonobstetricsurgical intervention. *Am J Surg* 2005; 190: 467–473.
8. Woo JC, Yu T, Hurd TC. Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Arch Surg* 2003; 138: 91–98.
9. Beadle BM, Woodward WA, Middleton LP et al. The impact of pregnancy on breast cancer outcomes in women J35 years. *Cancer* 2009; 115: 1174–1184.

10. Keleher AJ, Theriault RL, Gwyn KM et al. Multidisciplinary management of breast cancer concurrent with pregnancy. *J Am Coll Surg* 2002; 194: 54–64.
11. Andrieu N, Goldgar DE, Easton DF et al. Pregnancies, breast-feeding, and breast cancer risk in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study (IBCCS). *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 535–544.
12. Spanheimer PM, Graham MM, Sugg SL et al. Measurement of uterine radiation exposure from lymphoscintigraphy indicates safety of sentinel lymph node biopsy during pregnancy. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 1143–1147.
13. Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD et al. Carcinoma of the cervix associated with pregnancy. *Obstet Gynecol* 198; 59: 735–746.
14. Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P et al. Maternal and fetal outcome after invasive cervical cancer in pregnancy. *J Clin Oncol* 199; 9: 1956–1961.
15. Reznick RH, Sahdev A. MR imaging in cervical cancer: seeing is believing. The 2004 Mackenzie Davidson Memorial Lecture. *Br J Radiol* 2005; 78 (Spec issue 2): S73–S85.
16. Alouini S, Rida K, Mathevet P. Cervical cancer complicating pregnancy: implications of laparoscopic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 2008; 108: 472–477.
17. Muller CY, Smith HO. Cervical neoplasia complicating pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005; 32: 533.
18. Ungar L, Smith JR, Palfalvi L et al. Abdominal radical trachelectomy during pregnancy to preserve pregnancy and fertility. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 811–814.
19. van de Nieuwenhof HP, van Ham MA, Lotgering FK, Massuger LF. First case of vaginal radical trachelectomy in a pregnant patient. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18: 1381–1385.
20. Seamon LG, Downey GO, Harrison CR et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by post-partum chemoradiotherapy and chemoconsolidation for stage IIIB glassy cell cervical carcinoma during pregnancy. *Gynecol Oncol* 2009; 114: 540–541.
21. Tewari K, Cappuccini F, Gambino A et al. Neoadjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced cervical carcinoma in pregnancy: a report of two cases and review of issues specific to the management of cervical carcinoma in pregnancy including planned delay of therapy. *Cancer* 1998; 82: 1529–1534.
22. Daryanani D, Plukker JT, De Hullu JA et al. Pregnancy and early-stage melanoma. *Cancer* 2003; 97: 2248–2253.
23. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2006; 355: 1307–1317.
24. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004; 5: 283–291.
25. Mir O, Berveiller P, Ropert S et al. Emerging therapeutic options for breast cancer chemotherapy during pregnancy. *Ann Oncol* 2008; 19: 607–613.
26. Robinson AA, Watson WJ, Leslie KK. Targeted treatment using monoclonal antibodies and tyrosine-kinase inhibitors in pregnancy. *Lancet Oncol* 2007; 8: 738–743.
27. Zambelli A, Prada GA, Fregoni V et al. Erlotinib administration for advanced nonsmall cell lung cancer during the first 2 months of unrecognized pregnancy. *Lung Cancer* 2008; 60: 455–457.
28. Kal HB, Strukmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol* 2005; 6: 328–333.
29. International Commission on Radiological Protection. Pregnancy and Medical Radiation. *Ann ICRP* 2000; 30 iii–viii, 1–43.
30. Orecchia R, Lucignani G, Tosi G. Prenatal irradiation and pregnancy: the effects of diagnostic imaging and radiation therapy. *Recent Results Cancer Res* 2008; 178: 3–20.
31. Nahum GG, Uhl K, Kennedy DL. Antibiotic use in pregnancy and lactation: what is and is not known about teratogenic and toxic risks. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 1120–1138.
32. Rodriguez AO, Chew H, Rosemary C et al. Evidence of poorer survival in pregnancy-associated breast cancer. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 71–78.
33. Petrek JA, Dukoff R, Rogatko A. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer. *Cancer* 1991; 67: 869–872.
34. Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J, Ejlersen B. Pregnancy after treatment of breast cancer—a population-based study on behalf of DBCCG. *Acta Oncologica* 2008; DOI 10.1080/02841860801935491.
35. Ives A, Saunders C, Bulsara M, Semmens J. Pregnancy after breast cancer: a population based study. *BMJ* 2007; 334: 194.
36. Walshe JM, Denduluri N, Swain SM. Amenorrhea in premenopausal women after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5769–5779.
37. Borde F, Chapelle-Marcillac IFP, Hery M et al. Role of chemo-induced amenorrhea in premenopausal, node positive, operable breast cancer patients. Nine-year follow up results of FASG database. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 82 (Suppl 1): 30.
38. Cuzick J. The impact of LHRH agonists on breast cancer recurrence and mortality: an overview of the randomized trials. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 100 (Suppl 1): S10.

39. Aviles A, Neri N. Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. *Clin Lymphoma* 2001; 2: 173–177.
40. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH et al. ASCO Recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2917–2931.
41. Gerber B, Dieterich M, Muller H, Reimer T. Controversies in preservation of ovary function and fertility in patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 108: 1–7.
42. Gerber B, Stehle H, Ricardo F et al. ZORO: A prospective randomized multicenter study to prevent chemotherapy-induced ovarian failure with the GnRH-agonist goserelin in young hormone-insensitive breast cancer patients receiving anthracycline containing (neo-) adjuvant chemotherapy (GBG 37). *J Clin Oncol* 2009; 27 (15 Suppl): Abstr 526.
43. Badawy A, Elnashar A, El-Ashry M, Shahat M. Gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: prospective randomized study. *Fertil Steril* 2009; 91: 694–697.
44. Shin D, Lo KC, Lipshultz LI. Treatment options for the infertile male with cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005; 34: 48–50.
45. Orwig KE, Schlatt S. Cryopreservation and transplantation of spermatogonia and testicular tissue for preservation of male fertility. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005; 34: 51–56.
46. Marhhom E, Cohen I. Fertility preservation options for women with malignancies. *Obstet Gynecol Surv* 2006; 62: 58–72.
47. Donnez J, Martinez-Madrid B, Jadoul P et al. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: a review. *Human Reprod Update* 2006; 12: 519–535. *Annals of Oncology clinical practice guideline Volume*

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: июнь 2007 г.

Обновленная версия: октябрь 2010 г.

Перевод с английского: М. А. Скрынникова

Клинические рекомендации ESMO по профилактике и лечению венозных тромбозов и тромбоэмболий

M. Mandalà¹, A. Falanga², F. Roila³

¹Invited author, Unit of Medical Oncology, Ospedali Riuniti, Bergamo, Italy

²Invited author, Division of Haematology, Ospedali Riuniti, Bergamo, Italy

³Invited author, Department of Medical Oncology,
S. Maria della Misericordia Hospital, Perugia, Italy

Заболеваемость

- Венозные тромбозы и тромбоэмболии являются одной из наиболее значимых причин заболеваемости и смертности среди онкологических пациентов.
- Согласно популяционным «случай-контроль» исследованиям, общая двухлетняя выживаемость среди онкологических пациентов с венозными тромбозами и тромбоэмболиями составляет 0,8-8%.
- Наибольшая одногодичная частота случаев заболевания тромбозами наблюдается у пациентов с диссеминированным поражением головного мозга, легких, матки, мочевого пузыря, поджелудочной железы, желудка и почек. Для этих гистотипов частота венозных тромбозов в 4-13 раз выше среди пациентов с метастатической болезнью по сравнению с пациентами с локализованными формами болезни.

Факторы риска

- Абсолютный риск развития венозных тромбозов зависит от типа опухоли, стадии заболевания, назначения химиотерапии и/или гормональной терапии, хирургического вмешательства, постоянного присутствия центрального венозного катетера, возраста пациента, иммобилизации и предшествующих в анамнезе случаев венозного тромбоза.
- У амбулаторных онкологических пациентов риск развития венозных тромбозов повышен, если: число тромбоцитов до начала химиотерапии $\geq 350 \times 10^9/\text{л}$, назначены стимуляторы эритропоэза, число лейкоцитов $> 11 \times 10^9/\text{л}$, индекс массы тела $\geq 35 \text{ кг/м}^2$.
- Роль наследственных форм тромбофилии до сих пор не ясна. Поэтому скрининг наиболее часто встречающихся форм полиморфизма не показан.

Диагностика венозных тромбозов при невыявленных опухолях

- Существует общее мнение о том, что у пациентов с идиопатическими тромбозами повышен риск наличия скрытой/невыявленной опухоли.
- Некоторые из этих опухолей могут быть выявлены рутинными методами диагностики на момент диагностирования тромбоза.
- На сегодняшний день нет четких данных, что использование инвазивных диагностических тестов на наличие опухолевого процесса и интенсивного наблюдения за больными дает преимущество в общей выживаемости в случае выявления тромбоза.
- Пациенты должны подвергаться таким методам диагностики, как физикальное обследование, тест на скрытую кровь в кале, рентгенография грудной клетки, урологический осмотр для мужчин, гинекологический осмотр для женщин.
- Более дорогостоящие методы исследования, такие как КТ, эндоскопия ЖКТ или определение опухолевых маркеров должны быть использованы в случаях с убедительным клиническим подозрением на наличие невыявленной опухоли [II, C].

Профилактика венозных тромбозов

Профилактика у пациентов при хирургических вмешательствах

- Онкологическим больным, подвергающимся обширным хирургическим вмешательствам, рекомендована профилактика низкомолекулярными гепаринами (НМГ), нефракционированным гепарином (НФГ) или фондапарином
- Механические методы профилактики, такие как компрессионный трикотаж или эластичное бинтование ног, могут быть использованы вместе с лекарственной профилактикой, но не должны назначаться в монотерапии. Исключение составляют только те случаи, когда медикаментозная профилактика противопоказана в виду риска развития активного кровотечения [I, A].
- НМГ рекомендованы в дозе от 4000 до 5000 Ед анти-Ха активности (эноксапарин и дельтапарин соответственно) однократно, ежедневно; или НФГ в дозе 5000 Ед. трижды в день, ежедневно; или фондапарин 2,5 мг однократно, ежедневно [I, A].
- Пациенты, которым планируется выполнение лапаротомии, лапароскопии, торакотомии или торакоскопии продолжительностью >30 мин, должны получать НМГ в течение последующих 10 дней после операции.
- Онкологические пациенты, подвергающиеся обширным хирургическим вмешательствам на брюшной полости или тазовой области, должны получать послеоперационную профилактику низкомолекулярными гепаринами в течение 1 месяца после операции [I, A].

Профилактика у терапевтических больных

- Стационарным онкологическим пациентам, с ограниченной подвижностью, с тяжелыми лекарственными осложнениями рекомендована профилактика НМГ, НФГ или фондапарином [I, A].
- Амбулаторным онкологическим больным, получающим паллиативную химиотерапию по поводу распространенного заболевания, обширная рутинная профилактика не рекомендована [II, B].
- Пациентам с миеломной болезнью, получающим талидомид с дексаметазоном или талидомид в сочетании с химиотерапией, рекомендовано профилактическое назначение НМГ или корректных доз варфарина (МНО >1,5) [II, B].
- Онкологическим больным, получающим адъювантную химиотерапию и/или гормональную терапию, профилактика не рекомендована [I, A].
- Обширная рутинная профилактика с целью предупреждения катетер-ассоциированной венозной тромбозов не рекомендована. На сегодняшний день, профилактика может быть проведена согласно индивидуальному уровню риска [I, A].

Лечение венозных тромбозов у больных солидными опухолями

- Стандарт первичного лечения острого эпизода венозной тромбозов заключается в назначении низкомолекулярных гепаринов в дозе, рассчитанной по массе тела. Например, дельтапарин в дозе 200 Ед/кг, один раз в день (200 единиц фактора анти-Ха на килограмм массы тела, назначенные один раз в день) или эноксапарин в дозе 100 Ед/кг (100 единиц фактора анти-Ха на килограмм массы тела), назначенные дважды в день, или НФГ внутривенно в виде длительной инфузии.
- НФГ в стартовой дозе назначается в виде болюса 5000 МЕ, за которым следует длительная инфузия, около 30000 МЕ на протяжении 24 часов, скорректиро-

ванная на достижение и поддержание пролонгированного активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) в пределах 1,5 – 2,5 норм.

- НМГ в фиксированной дозе, рассчитанной по массе тела, рекомендованы для первичного лечения онкологических пациентов с острыми тромбозами.
- Пациентам с серьезными нарушениями функции почек (клиренс креатинина <25-30 мл/мин) рекомендованы НФГ внутривенно или НМГ с контролем фактора анти-Ха [I,A].

Тромболитическая терапия

- Тромболитическое лечение должно быть рассмотрено для особых подгрупп пациентов, таких как пациенты с ТЭЛА и тяжелой правожелудочковой недостаточностью, и пациенты с массивным илеофemorальным тромбозом с риском развития гангрены нижней конечности, когда необходимы быстрая венозная декомпрессия и восстановление кровотока.
- Урокиназа, стрептокиназа и активатор тканевого плазминогена способны быстро лизировать свежие легочные тромбы.

Длительная терапия

- Согласно стандартам лечения, за начальной фазой терапии следует применение оральных антикоагулянтов — антагонистов витамина К (АВК) назначаемых в течение 3-6 месяцев, в терапевтических значениях МНО от 2 до 3. АВК назначаются в течение 24 часов после введения гепарина (НФГ или НМГ). Терапия гепарином в полных дозах продолжается, по меньшей мере, 5 дней и его введение прекращается когда в течение, как минимум, двух последовательных дней достигается полноценный антикоагулянтный эффект антагонистами витамина К (МНО >2,0).
- Оральная антикоагулянтная терапия АВК может быть проблематичной у онкологических пациентов. Лекарственное взаимодействие, недостаточное питание и дисфункция печени могут обуславливать широкие отклонения показателя МНО. Онкологические пациенты к тому же имеют высокую частоту рецидивирующих венозных тромбозов во время оральной антикоагулянтной терапии АВК и высокий риск развития кровотечений, связанных с применением антикоагулянтов, по сравнению с неонкологическими больными.
- Результаты последних рандомизированных клинических исследований показывают, что у онкологических пациентов длительное лечение на протяжении 6 месяцев с 75-80% начальной дозой НМГ более безопасно и эффективно, чем использование АВК. Эта программа рекомендована для длительной антикоагулянтной терапии у онкологических больных [I,A].

Продолжительность лечения

- Антикоагулянтную терапию рекомендовано продолжать до тех пор, пока есть клинические доказательства активного опухолевого процесса (например, хроническая метастатическая болезнь) [III,C].

Антикоагулянтная терапия у больных с рецидивирующими тромбозами

- Пациенты, получающие длительную антикоагулянтную терапию АВК, у которых появились симптомы тромбоза глубоких вен при МНО ниже терапевтических показателей, могут быть повторно пролечены НФГ или НМГ до тех пор, пока на фоне АВК показатель МНО не стабилизируется в пределах 2,0 – 3,0.
- Если тромбоз рецидивирует при показателях МНО в терапевтических пределах, возможны два варианта: переход на альтернативный метод антикоагулянтной терапии, например, НФГ, поддерживающие АЧТВ (показатель АЧТВ 1,5 –

2,5 нормы) или низкомолекулярные гепарины в дозе, рассчитанной по массе тела; или повышение МНО (до целевого показателя 3,5).

- Если у пациентов, получающих длительную терапию сниженными дозами НМГ, происходит рецидив тромбоза, то НМГ могут быть вновь назначены в полных дозах (200 Е/кг один раз в день). В качестве альтернативы пациенты могут быть переведены на антикоагулянтную терапию АВК [II, В].

Применение кава-фильтров

- Постановка кава-фильтра в НПВ должна обсуждаться у пациентов с рецидивирующими ТЭЛА, возникающими *несмотря на адекватную антикоагулянтную терапию или у пациентов с противопоказаниями к антикоагулянтному лечению* (т.е. активное кровотечение и тяжелая продолжительная тромбоцитопения).
- Когда риск кровотечения будет нивелирован, пациентам с кава-фильтром должна быть назначена или продолжена антикоагулянтная терапия с целью снижения риска рецидива тромбоза глубоких вен нижних конечностей [I,A].

Противопоказания к проведению антикоагулянтной терапии

- Активное неконтролируемое кровотечение
- Активное церебро-васкулярное кровоизлияние
- Поражение головного или спинного мозга, с высоким риском развития кровотечения
- Перикардит
- Активный язвенный процесс в желудочно-кишечном тракте.
- Тяжелая неконтролируемая или злокачественная гипертензия.
- Активное кровотечение (трансфузия более 2 ед. плазмы крови за 24 ч.).
- Хроническое, клинически значимое измеряемое кровотечение.
- Тромбоцитопения ($<50000/\text{мм}^3$).
- Тяжелая дисфункция тромбоцитов.
- Недавно выполненная операция с высоким риском развития кровотечения.

Влияние антикоагулянтной терапии на прогноз у онкологических больных

- На сегодняшний день информация по данному вопросу очень ограничена, в связи с чем, невозможно рекомендовать или не рекомендовать использование антикоагулянтов для улучшения прогноза у онкологических пациентов [I,B].

ЛИТЕРАТУРА

1. Chew HK, Wun T, Harvey D et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers Arch Intern Med 2006; 166: 458–464.
2. Falanga A, Zacharski L. Deep vein thrombosis in cancer: the scale of the problem and approaches to management. Ann Oncol 2005; 16: 696–701.
3. Nalluri SR, Chu D, Keresztes R et al. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. JAMA 2008; 300: 2277–2285.
4. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. Blood 2008; 15: 4902–4907.
5. Mandalà M, Falanga A, Piccioli A et al. Venous thromboembolism and cancer: guidelines of the Italian Association of Medical Oncology (AIOM). Crit Rev Oncol Hematol 2006; 59: 194–204.
6. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A et al. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. J Clin Oncol 2007; 25: 5490–5505.
7. Lee A, Levine M, Baker RI et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med 2003; 349: 146–153.
8. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. Arch Intern Med 2002; 162: 1729–1735.

9. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002; 100: 3484–3488.
10. Carrier M, Le Gal G, Cho R et al. Dose escalation of low molecular weight heparin to manage recurrent venous thromboembolic events despite systemic anticoagulation in cancer patients. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 760–765.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: август 2008 г.

Обновленная версия: декабрь 2010 г.

Перевод с английского: Д. А. Решетник

Кардиологическая токсичность химиотерапевтических препаратов и заболевания сердца, обусловленные проведением лучевой терапии

D. Bovelli¹, G. Plataniotis² & F. Roila³

¹*Department of Cardiology, Santa Maria Hospital, Terni, Italy;*

²*Department of Oncology, Aberdeen Royal Infirmary, Aberdeen, UK;*

³*Department of Medical Oncology, Santa Maria Hospital, Terni, Italy*

Введение

- Новые противоопухолевые препараты позволили значительно увеличить ожидаемую продолжительность жизни онкологических пациентов, однако, осложнения обусловленные лечением являются серьезной проблемой для пациентов, перенесших рак. Кардиологическая токсичность является одним из самых грозных побочных эффектов противоопухолевых препаратов, не смотря на улучшение показателей ожидаемой продолжительности жизни, благодаря противоопухолевому лечению, повысилась и смертность вследствие кардиологических проблем, главным образом, сердечной недостаточности (СН), а также стенокардии, аритмии, гипертензии и тромбоэмболии.
- Выявление повреждения миокарда является решающим, поскольку это может способствовать своевременному началу лечения.
- Частота кардиологической токсичности зависит от нескольких факторов: от противоопухолевого лечения (тип препарата; доза, введенная во время каждого цикла; кумулятивная доза; режим введения; способ введения; комбинация с другими кардиотоксичными препаратами или лучевой терапией) и пациента [возраст; наличие сердечно-сосудистых факторов риска, сопутствующая сердечно-сосудистая патология, предшествующая лучевой терапии на органы средостения]. Нежелательные кардиотоксические явления, вызванные химиотерапией, перечислены в таблице №1.

Препараты, вызывающие сердечную недостаточность

Антрациклиновая кардиотоксичность

- Частота кардиотоксичности, обусловленная антрациклинами (КОА), различна, и зависит от препарата и кумулятивной дозы: у пациентов, получающих доксорубицин в дозе 500-550 мг/м² она составляет от 4% до >36%; эпирубицин и идарубицин вызывают СН реже. Однако, как было продемонстрировано, при более длительном наблюдении частота кардиологических проблем возрастает. КОА подразделяется на острую (кратковременное снижение сократительной способности миокарда непосредственно после введения препарата, частота <1%), раннюю хроническую (диагностированную в течение первого года после лечения, частота 1,6-2,1%), позднюю хроническую, проявляющуюся в виде дилатационной кардиомиопатии (КМП) в период от 1-го года после окончания лечения и до 10-30 лет после первого введения препарата.
- Существует несколько гипотез, объясняющих механизм возникновения КОА, однако главной причиной считается образование свободных радикалов; апоптоз также играет значимую роль в гибели кардиомиоцитов, что было продемонстрировано для таких случаев. Факторами риска возникновения КОА помимо кумулятивной дозы является однократное введение большой дозы

препарата, длительность инфузии <30 мин, предшествующая лучевая терапия в анамнезе, использование комбинаций с циклофосфамидом, трастузумабом, паклитакселом, женский пол, молодой или пожилой возраст, сопутствующее сердечно-сосудистое заболевание, большой период времени после последнего введения препарата.

- Липосомальный доксорубин показал менее выраженную кардиотоксичность среди антрациклинов, вызывая ладонно-подошвенный синдром и в некоторых случаях другие виды кожной токсичности, таким образом, этот препарат может быть предпочтителен у отдельных пациентов с высоким риском СН.
- Митоксантрон, производное антрахинона, может вызывать кардиотоксичность сходную с КОА: миокардиты и аритмии могут возникать остро после инфузии и через 1 год после монотерапии, у 3-4% пациентов отмечается снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ).

Кардиотоксичность таргетных препаратов

- Таргетные препараты действуют посредством ингибирования специфических молекул мишеней: в контексте противоопухолевой терапии наиболее привлекательными мишенями являются протеинкиназы, поскольку они играют ключевую роль в передаче клеточного сигнала. В клинической практике существует два главных класса препаратов блокирующих рецепторы тирозинкиназ: моноклональные антитела (трастузумаб, бевацизумаб) и малые молекулы ингибиторы тирозинкиназ (лапатиниб, иматиниб, сорафениб, сунитиниб).
- Трастузумаб — это гуманизированное моноклональное антитело, мишенью которого является внеклеточный домен рецептора эпидермального фактора роста человека II типа (HER2), препарат широко применяется в лечении HER2-позитивного рака молочной железы (РМЖ). Частота СН, обусловленной трастузумабом составляет 2-7%, частота возрастает с возрастом >50 лет, пограничным значением ФВЛЖ до лечения, при наличии сопутствующего сердечно-сосудистого заболевания и предшествующей терапии антрациклинами и достигает 27%, если трастузумаб применяется одновременно с антрациклинами и циклофосфамидом. В отличие от КОА, токсичность трастузумаба не зависит от дозы и зачастую обратима.
- Бевацизумаб — это рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело против рецептора сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF), может вызывать СН или артериальную и венозную тромбоэмболию, а также тяжелую гипертензию.
- Лапатиниб — это киназный ингибитор, мишенью которого являются внутриклеточные домены HER2 и рецептора эпидермального фактора роста, по всей видимости, редко вызывает СН и другие кардиологические нежелательные явления.
- Иматиниб повреждает кардиомиоциты вызывая митохондриальную дисфункцию как в культуре клеток, так и *in vivo*, при этом частота индуцированной кардиотоксичности и ее обратимость для данного препарата все еще неизвестна и нуждается в дальнейшем изучении.
- Сунитиниб и сорафениб — мультитаргетные ингибиторы тирозинкиназ, их самым частым побочным эффектом является гипертензия, однако также описана СН особенно у пациентов, страдающих гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца.

Кардиотоксичность, обусловленная алкилирующими препаратами

- Частота СН после терапии циклофосфамидом составляет от 7 до 28% и возникает в течение 10-ти дней после введения первой дозы, риск кардиотоксичности зависит от дозы (>150 мг/кг и 1.5 г/м²/сут), а также от предшествующей терапии антрациклинами или митоксантроном, предшествующего облучения средостения.

Препараты, вызывающие ишемию миокарда/тромбоэмболию

- Наиболее частое кардиотоксическое действие фторурацила (5-ФУ) боли в грудной клетке по типу стенокардиальных с частотой от 1 до 68% (по данным литературы).
- Паклитаксел может вызывать большой спектр кардиологических нарушений различной этиологии, включая желудочковые аритмии, брадикардии, нарушение атриовентрикулярной проводимости различной степени, блокаду ножки пучка Гиса (обусловлены Хемофором EL растворителем паклитаксела) и ишемию миокарда, хотя у большинства пациентов эти нарушения, по всей видимости, не приводят к серьезным последствиям. Однако клиническое применение комбинации доксорубицин-паклитаксел ограничено высокой частотой кардиотоксичности, обусловленной доксорубицином.
- Известно, что цисплатин увеличивает риск тромботических осложнений, таких как тромбоз глубоких вен и ТЭЛА, однако специфическая кардиотоксичность наблюдается редко.

Мониторинг сердечно-сосудистой токсичности

Оценка состояния сердечно-сосудистой системы пациентов перед проведением химиотерапии

- Всем пациентам, получающим химиотерапию, перед лечением необходимо провести тщательную клиническую оценку с выявлением сердечно-сосудистых факторов риска и сопутствующих заболеваний [A].
- Во время инфузии химиопрепаратов особенно 5-ФУ или паклитаксела рекомендуется часто контролировать витальные показатели пациента [A].
- Перед началом противоопухолевой терапии антрациклинами или паклитакселем или малыми молекулами ингибиторами тирозинкиназ могут быть выполнены ЭКГ и клиническая оценка состояния сердечно-сосудистой системы для скрининга признаков кардиомиопатии, нарушения проводимости, удлинения QT интервала [B].
- Пациентам, получающим препараты антрациклинового ряда, особенно при наличии сердечно-сосудистых факторов риска, возраста старше 60-ти лет, сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, предшествующей лучевой терапии на средостение, перед началом лечения необходимо выполнить Допплеровскую эхокардиографию (ЭхоКГ) для оценки сердечной функции [A];
- Оценку сердечной функции посредством ЭхоКГ необходимо проводить всем пациентам, получающим трастузумаб, особенно после предшествующей терапии препаратами антрациклина [A]. Фракция укорочения левого желудочка (ЛЖ) и фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) являются главными параметрами для оценки сердечной функции перед началом противоопухолевой терапии, ФВЛЖ $<54\%$ оценивается как фактор риска развития СН у пациентов получающих трастузумаб.

Таблица №1. Сердечно-сосудистая токсичность химиопрепаратов

Препараты, вызывающие СН	Антрациклины/антрахинолоны Циклофосфамид Трастузумаб и другие ингибиторы тирозинкиназ на основе моноклональных антител
Препараты, вызывающие ишемию и тромбоэмболию	Антиметаболиты (фторурацил, капецитабин) Препараты, нарушающие сборку микротрубочек (паклитаксел, доцетаксел) Цисплатин Талидомид
Препараты, вызывающие гипертензию	Бевацизумаб Цисплатин Сунитиниб, сорафениб
Препараты, вызывающие другие токсические эффекты Тампонада и эндомикардиальный фиброз Геморрагический миокардит (редко) Брадиаритмии Феномен Рейно Автономная нейропатия Удлинение интервала QT или трепетание/мерцание желудочков Легочный фиброз	Бусульфан Циклофосфамид Паклитаксел Винбластин, блеомицин Винкристин Триоксид мышьяка Блеомицин, метотрексат, бусульфан, циклофосфамид в высоких дозах

- Радиоизотопная вентрикулография является надежным методом оценки ФВЛЖ, однако использование этого метода ограничено из-за радиоактивного воздействия.
- Магнитно резонансная томография (МРТ) применяется для оценки функции миокарда, его перфузии и состояния тканей, МРТ не является идеальным методом для первоначального скрининга, но в будущем, возможно, будет применяться более широко.
- Компьютерная томография (КТ) позволяет получить изображение сердца более высокого качества, чем МРТ, однако из-за значительной лучевой нагрузки для оценки сердечной функции метод не применяется.

Мониторинг в процессе противоопухолевого лечения

- Самым надежным методом оценки повреждения миокарда является эндомикардиальная биопсия, однако значительные технические трудности выполнения ограничивают ее применение для мониторинга кардиотоксичности в рутинной практике.
- Среди методов визуализации у ЭхоКГ есть несколько преимуществ: метод позволяет оценить систолическую и диастолическую дисфункцию ЛЖ, поражение клапанов сердца, перикардит и перикардиальный выпот, патологию коронарных артерий. Фракция укорочения ЛЖ и ФВЛЖ являются главными показателями для оценки систолической функции ЛЖ в онкологии. Тем не менее, ФВЛЖ является не очень чувствительным параметром для выявления ранних изменений функции миокарда. Доказано, что диастолические показатели, полученные при помощи ЭхоКГ могут быть расценены как ранние признаки нарушения функции ЛЖ у онкологических пациентов; таким образом, оценка трансмитрального диастолического потока, отношения скорости раннего диастолического наполнения желудочков к скорости позднего диастолического наполнения желудочков (систола предсердий) (Е/А), а также оценка

времени замедления пика E и времени изоволюметрического расслабления могут быть полезны для выявления изменений диастолической функции ЛЖ до появления систолических нарушений.

- Импульсная тканевая Допплерография может быть с легкостью выполнена во время стандартного ЭхоКГ, этот метод был успешно применен в нескольких клинических испытаниях и продемонстрировал надежные результаты при количественной оценке диастолического расслабления миокарда и его систолической функции (E-пик, A-пик и S-пик). Тканевая Допплерография фиброзного кольца митрального клапана обладает прогностической значимостью, а в комбинации с импульсно-волновой Допплерографией трансмитрального потока дает точную информацию о давлении наполнения ЛЖ. Ранние изменения функции ЛЖ онкологических пациентов были выявлены при помощи импульсной тканевой Допплерографии, выполненной в различных точках ЛЖ.
- Натрийуретический пептид типа-B (НП) является сердечным гормоном, который вырабатывается сердцем в ответ на перегрузку объемом. Повышение уровня НП в плазме отражает увеличение давления наполнения ЛЖ, что происходит при дисфункции ЛЖ. Уровень гормона может повыситься, еще до появления симптомов СН, и увеличиваться дальше по мере нарастания СН. Высокий уровень НП коррелирует с дисфункцией ЛЖ у онкологических пациентов, получивших противоопухолевое лечение. Тем не менее, для подтверждения чувствительности и специфичности этого маркера необходимы дополнительные исследования.
- Тропонин является специфичным и чувствительным маркером ишемии миокарда, однако, как было показано, повышение его уровня после терапии антрациклинами является фактором прогноза субклинических и клинических осложнений со стороны сердца и смертности; однако его применение ограничено, поскольку необходимо выполнение большого числа контрольных измерений в различные временные промежутки.

Клинические рекомендации по диагностике и лечению кардиологической токсичности

- Пациенты, получающие противоопухолевую терапию, должны следовать стандартным рекомендациям по снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний, таким как контроль АД, снижение уровня липидов крови, прекращение курения и изменения образа жизни.
- Периодический контроль сердечной функции при помощи ЭхоКГ особенно необходим при лечении препаратами антрациклина и его производными или моноклональными антителами.
- Клиническая оценка и ЭКГ перед лечением рекомендованы всем пациентам, получающим антрациклиновую терапию [III, A].
- Оценка систолической и диастолической функций сердца при помощи ЭхоКГ должна быть выполнена перед лечением моноклональными антителами [III, A] или препаратами антрациклина и его производными у пациентов старше 60-ти лет, при наличии сердечно-сосудистых факторов риска. Среди них гипертоническая болезнь, гиперхолестеринемия, диабет, ожирение или предшествующая терапия 5-гидрокситриптамиин-2В агонистами, которые могут вызывать патологию сердечных клапанов (у пациентов с болезнью Паркинсона или полных пациентов), документированное заболевание сердца, а также предшествующая лучевая терапия на область грудной клетки [III, A].
- Дальнейший контроль ФВЛЖ рекомендован и пациентам без симптомов, он должен проводиться после введения половины запланированной дозы антрациклинов или после введения кумулятивной дозы доксорубина 300 мг/м², эпирубина 450 мг/м² или митоксантрона 60 мг/м² [III, A] или после кумуля-

тивных доз доксорубина $<240 \text{ мг/м}^2$ или эпирубина 360 мг/м^2 у пациентов <15 лет или >60 лет [III, B]; перед каждым последующим введением антрациклинов [III, A]; через 3, 6 и 12 мес. после окончания терапии антрациклинами [III, B].

- При ЭхоКГ для выявления начальных признаков дисфункции ЛЖ, которые могут появиться до снижения ФВЛЖ, также должны быть оценены показатели импульсно-волновой Доплерографии наполнения ЛЖ и импульсно-волновой тканевой Доплерографии фиброзного кольца митрального клапана.
- Периодический контроль сердечной функции (каждые 12 недель) также рекомендован пациентам, получающим моноклональные антитела, особенно после предшествующей терапии антрациклинами [III, A].
- Пациентам, которые получили лечение в возрасте <15 лет [III, B] или даже >15 лет с кумулятивной дозой доксорубина $>240 \text{ мг/м}^2$ или эпирубина $>360 \text{ мг/м}^2$ [III, B], оценка сердечной функции рекомендована через 4 и 10 лет после окончания антрациклиновой терапии [III, B].
- При снижении ФВЛЖ на 20% от исходного уровня, несмотря на нормальную функцию или снижение ФВЛЖ $<50\%$ необходим повторный контроль или прекращение лечения с последующей клинической оценкой и ЭхоКГ.
- Агрессивная терапия пациентов с асимптоматической дисфункцией ЛЖ, выявленной по данным ЭхоКГ, после химиотерапии антрациклинами обязательна, особенно, если опухоль имеет благоприятный прогноз. Терапия включает в себя ингибиторы АПФ и бета-блокаторы, чем раньше начата терапия по поводу СН, тем лучше ответ на лечение.
- Прогностическая роль биомаркеров кардиотоксичности, вызванной противоопухолевой терапией, пока недостаточно изучена, чтобы включать их в список рутинных методов обследования. Тем не менее, устойчивое повышение концентраций миокардиального тропонина I или НП, по всей вероятности, свидетельствует о повышенном риске кардиотоксичности (за исключением синдрома недостаточной секреции антидиуретического гормона — для НП). Несмотря на стоимость и противоречивость, этот метод может применяться для выявления пациентов, которым необходимо проведение дополнительного контроля со стороны сердечно-сосудистой системы. Для этого необходимо оценивать концентрацию биомаркеров до лечения, а также периодически во время и после терапии (для тропонина I — по окончании инфузии препарата, через 12, 24, 36, 72 ч и через 1 мес. после введения; для НП — по окончании инфузии и через 72 ч после введения) [III, C].

Заболевания сердца, обусловленные лучевой терапией

- Существует большое количество литературных данных о том, что лучевая терапия (ЛТ) на область грудной клетки вызывает повреждение сердца. Наиболее подходящими под эту категорию являются пациенты, которые в более раннем возрасте были излечены от онкологического заболевания при помощи ЛТ на область грудной клетки и у этих пациентов может развиваться клинически значимая поздняя кардиологическая токсичность. К таким заболеваниям относятся Лимфома Ходжкина, рак молочной железы ранней стадии, кроме того увеличивается число пациентов с длительно контролируемым раком легкого или пищевода, у которых также может развиваться постлучевая кардиотоксичность.
- Кардиотоксичность, обусловленная ЛТ, может носить прогрессирующий характер. Могут встречаться комбинированные поражения коронарных артерий, клапанов, миокарда и проводящей системы сердца, также как и диастолическая дисфункция. Относительный риск летального сердечно-сосудистого осложнения после облучения средостения при лимфоме Ходжкина составляет от 2 до 7, а после ЛТ по поводу рака левой молочной железы от 1,0 до 2,2.

- Факторы риска повреждения сердца после ЛТ включают: дозу >30-35 Гр, РОД>2 Гр, большой объем облучения сердца, ранний возраст по время облучения, длительный период после облучения, применение цитотоксической химиотерапии, гормональной терапии или трастузумаба, наличие других факторов, таких как диабет, гипертензия, дислипидемия, ожирение, курение и др.
- По результатам мета-анализа, опубликованного Международной Группой по Изучению Раннего РМЖ (EBCTCG), относительный риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений достоверно выше в группе пациенток, которым проводилась локорегиональная ЛТ (он составляет 1,27) по сравнению с пациентками, лечение которых проводилось без лучевого компонента. Подобный латентный период был определен в обзоре исследований, начавшихся до 1975 года.
- В Шведском исследовании, в котором участвовало 55 000 пациенток, риск смертности от сердечно-сосудистых осложнений при локализации зоны облучения с левой стороны по сравнению с правой в период >10 лет после лечения составил 1,10 [95% доверительный интервал (ДИ) 1.03 – 1.18] для всех сердечно-сосудистых заболеваний и 1,13 [95% ДИ 1.03 – 1.25] для ишемической болезни. Другие исследования подтвердили эти результаты.
- Облучение средостения может вызывать целый ряд сердечно-сосудистых осложнений, таких как перикардит, миокардиальный фиброз, поражение коронарных артерий и клапанов, нарушения проводящей системы сердца. Часто диагностируются: рестриктивная КМП, поражение клапанов и проводящей системы сердца, постоянная тахикардия, недостаточный гемодинамический ответ на физическую нагрузку. Тем не менее, инфаркт миокарда является главной причиной повышенной отдаленной смертности среди пациентов, вылеченных от лимфомы Ходжкина. Очень важно отметить, что смерть вследствие кардиологических причин составляет около четверти всех причин смертности этих пациентов, кроме самой болезни Ходжкина. Это составляет 2-5% всей смертности пациентов с данным заболеванием.
- Повреждение различных структур и тканей сердца может вызывать целый ряд сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных ЛТ.
- Артериит эндотелия коронарных артерий может вызвать раннюю ишемическую болезнь сердца и атеросклероз главным образом в левой передней нисходящей и правой коронарной артериях, который появляется через 10-15 лет после ЛТ.
- Острый перикардит и хронический экссудативный перикардит с симптомами (нарушение гемодинамики вследствие констрикции или тампонада) или без симптомов, проявляется через 6-12 мес после ЛТ.
- Миокардит и застойная сердечная недостаточность вследствие неспецифического диффузного интерстициального фиброза.
- Стеноз клапанов и недостаточность главным образом митрального и аортального клапанов.
- Фиброз проводящей системы сердца и нарушение ритма сердца, полная и неполная блокады.
- Некоторые опосредованные осложнения со стороны сердца могут возникнуть вследствие облучения соседних структур. Фиброз легкого и средостения может привести к дыхательной недостаточности, легочной гипертензии и, которые могут осложнить любую возможную операцию на сердце.
- Гипотиреоз может влиять на липидный профиль и функционирование сердечно-сосудистой системы.
- Обструкция венозных и лимфатических сосудов средостения может способствовать возникновению экссудативного плеврита или хилоторакса.
- Доза облучения необходимая для возникновения выше перечисленных поздних осложнений составляет 30-40 Гр.

Клинические рекомендации по снижению кардиотоксичности лучевой терапии

- По некоторым данным, применение новых технологий облучения, возможно, снижает риск кардиотоксичности, обусловленной лучевой терапией, но для подтверждения этого необходимо более длительное наблюдение. Современные технологии лучевой терапии включают трехмерное планирование с использованием гистограммы доза-объем для точного измерения объема сердца и дозы. Для облучения грудной клетки желательно использовать линейный ускоритель фотонов, проводить многопольную конформную лучевую терапию с модулируемой интенсивностью.
- Для облучения левой молочной железы/грудной стенки необходимо использовать линейный ускоритель мощностью 6 МВт (иногда с более высокой энергией фотонов — для большой груди).
- Использование свинцового блока для защиты сердца во время стандартного планирования на симуляторе позволяет, по крайней мере, частично уменьшить дозу облучения для сердца. Использование четырехпольной методики облучения с модулируемой интенсивностью может обеспечить более надежную защиту, чем частичное укрывание, поскольку максимальная глубина расположения сердца при этом увеличивается. Также облучение с модулируемой интенсивностью обеспечивает более однородное распределение дозы при планировании объема облучения, однако может привести к более интенсивному облучению контралатеральной молочной железы. Было предложено считать максимальную дистанцию сердца (МДС) максимальным расстоянием между передним сердечным контуром и задним тангенциальным полем. Его границы определяются при помощи beams eye view (BEV), который позволяет надежно рассчитать среднюю дозу для сердца в левом тангенциальном поле молочной железы или грудной стенки и может быть использован в центрах, где трехмерное планирование рутинно не применяется. Сильная линейная корреляция была обнаружена между МДС и средней дозой облучения для сердца: при увеличении МДС на 1 см, средняя доза облучения увеличивается в среднем на 2,9% (95% CI 2.5 — 3.3).
- Электронный пучок может быть использован для лечения поверхностно расположенных структур, таких как внутренние грудные лимфатические узлы или для
- дополнительного облучения ложа опухоли молочной железы после резекции в комбинированном лечении РМЖ.
- Для ЛТ средостения может быть применен линейный ускоритель с фотонами высокой энергии для одинакового распределения дозы через передние и задние поля (вместо подведения дозы только через переднее поле). Каждая фракция ЛТ должна быть подведена через все поля, после дозы 30 Гр должна быть применена технология по уменьшению поля облучения для снижения лучевой нагрузки на сердце, для этого может быть использован блок на уровне бифуркации трахеи. По мнению Adams и соавт. необратимые осложнения при дозе до 40 Гр происходят все реже, поэтому нецелесообразно систематически уменьшать агрессивность лечения, поскольку это может привести к неадекватному контролю над онкологическим заболеванием.

Лечение осложнений со стороны сердца, обусловленных лучевой терапией

- Заболевания сердца, вызванные лучевой терапией подлежат неспецифическому лечению (как и заболевания сердца, обусловленные не лучевой терапией), особое внимание уделяется характеру изменений в сердце и других структурах грудной клетки.

Контроль функции сердца после облучения грудной клетки

- К группе высокого риска осложнений после лучевой терапии относятся пациенты, которым в детстве или юности проводили облучение по поводу лимфомы Ходжкина, при этом доза на средостение/сердце составила >30 Гр, особенно это относится к устаревшим методикам ЛТ (см выше). Такие пациенты должны быть проинформированы о риске и за ними необходимо внимательно наблюдать [III, A]. Непосредственно во время лучевой терапии кардиотоксичность проявляется очень редко. Пациенты, получающие цитотоксическую химиотерапию или моноклональные антитела по поводу РМЖ должны мониторироваться. Пациентам, которым провели послеоперационную ЛТ по поводу РМЖ (\pm адъювантное гормональное лечение), не нуждаются в регулярном мониторинге кардиологической токсичности, хотя при выявлении заболевания сердца у этих пациентов ЛТ должна быть расценена как фактор риска [III, B].
- Не существует данных, которые могли бы подтвердить окончательные рекомендации по различным диагностическим тестам и их частоте. Однако риск, обусловленный ЛТ, сохраняется на протяжении всей жизни и требует длительного наблюдения. Скрининг и мониторинг функции сердца тот же, что и при стандартном наборе тестов и процедур, которые кардиологи применяют ко всем пациентам, таким образом, порядок наблюдения за пациентами основывается на опыте отделения и персонала, на потребности каждого пациента и клинической картине. Необходимо, чтобы онкологи и кардиологи помнили о рисках и патофизиологии осложнений, обусловленных лучевой терапией.
- Помимо клинического осмотра и медицинского анамнеза, набор тестов зависит от выявляемой патологии.
- Ишемическая болезнь сердца: липидный профиль, ЭКГ с физической нагрузкой, радионуклидное исследование, ангиография, ЭхоКГ, ЭКГ
- Кардиомиопатия: ЭКГ, ЭхоКГ, радиоизотопная ангиография
- Аритмии: ЭКГ и 24-х ЭКГ.
- Патология клапанов: ЭхоКГ, катетеризация сердца.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hanrahan EO, Gonzalez-Angulo AM, Giordano SH et al. Overall survival and cause-specific mortality of patients with stage T1a, bN0M0 breast carcinoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4952–4960.
2. Jurcut R, Wildiers H, Ganame J et al. Detection and monitoring of cardiotoxicity: what does modern cardiology offer? *Support Care Cancer* 2008; 16: 437–445.
3. Singal PK, Iliksovic N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1998; 339: 900–905.
4. Gharib MI, Burnett AK. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: current practice and prospects of prophylaxis. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 235–242.
5. Pai VB, Nahata MC. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention *Drug Saf* 2000; 22: 263–302.
6. Grenier MA, Lipshultz SE. Epidemiology of anthracycline cardiotoxicity in children and adults. *Semin Oncol* 1998; 25(4 Suppl 10): 72–85.
7. Lipshultz SE, Alvarez JA, Scully RE. Anthracycline associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Heart* 2008; 94: 525–533.
8. Ye ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy *JACC* 2009; 53: 2231–2247.
9. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003; 97: 2869–2879.
10. Batist G, Ramakrishnan G, Rao CS et al. Reduced cardiotoxicity and preserved antitumor efficacy of liposome-encapsulated doxorubicin and cyclophosphamide compared with conventional doxorubicin and cyclophosphamide in randomized, multicenter trial of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1444–1454.
11. Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis and management. *Circulation* 2004; 109: 3122–3131.
12. Raschi E, Vasina V, Ursino MG et al. Anticancer drugs and cardiotoxicity: insights and perspectives in the era of targeted therapy. *Pharmacol Ther* 2010; 125: 196–218.
13. Geyer CE, Forster J, Lindquist D et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2733–2743.

14. Di Lorenzo G, Autorino R, Bruni G et al. Cardiovascular toxicity following sunitinib therapy in metastatic renal cell carcinoma: a multi center analysis. *Ann Oncol* 2009; 20: 1535–1542.
15. Schmidinger M, Zielinski CC, Vogl UM. Cardiac toxicity of sunitinib and sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 32: 5204–5211.
16. Seidman AD, Berry D, Cirrincione C et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1642–1649.
17. Altner R, Perik PJ, van Veldhuisen DJ et al. Cardiovascular toxicity caused by cancer treatment: strategies for early detection. *Lancet Oncol* 2009; 10: 391–399.
18. Lenihan DJ, Esteva FJ. Multidisciplinary strategy for managing cardiovascular risks when treating patients with early breast cancer. *Oncologist* 2008; 13: 1224–1234.
19. Nagy AC, Cseré p Z, Tolnay E et al. Early diagnosis of chemotherapy-induced cardiomyopathy: a prospective tissue Doppler imaging study. *Pathol Oncol Res* 2008; 14: 69–77.
20. Tassan-Mangina S, Codorean D, Metivier M et al. Tissue Doppler imaging and conventional echocardiography after anthracycline treatment in adults: early and late alterations of left ventricular function during a prospective study. *Eur J Echocardiogr* 2006; 7: 141–146.
21. Sandri MT, Salvatici M, Cardinale D et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide after high-dose chemotherapy: a marker predictive of cardiac dysfunction? *Clin Chem* 2005; 58: 1405–1410.
22. Mackey JR, Clemons M, Co té MA et al. Cardiac management during adjuvant trastuzumab therapy: recommendations of the Canadian Trastuzumab Working Group. *Curr Oncol* 2008; 15: 24–35.
23. Benvenuto GM, Ometto R, Fontanelli A et al. Chemotherapy-related cardiotoxicity: new diagnostic and preventive strategies. *Ital Heart J* 2003; 4: 655–667.
24. Levine MN. Trastuzumab cardiac side effects: only time will tell. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7775–7776.
25. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP et al. ACC/AHA/ASE 2003 Guideline update for the clinical application of echocardiography. *Circulation* 2003; 108: 1146–1162.
26. Keefe DL. Trastuzumab-associated cardiotoxicity. *Cancer* 2002; 95: 1592–1600.
27. Silber JH, Cnaan A, Clark BJ et al. Enalapril to prevent cardiac function decline in long-term survivors of pediatric cancer exposed to anthracyclines. *J Clin Oncol* 2004; 22: 820–828.
28. Adams MJ, Hardenbergh PH, Constine LS et al. Radiation-associated cardiovascular disease. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 45: 55–75.
29. Adams MJ, Lipshultz SE, Schwartz C et al. Radiation-associated cardiovascular disease: manifestations and management. *Semin Radiat Oncol* 2003; 13: 346–356.
30. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366: 2087–2106.
31. Hojris I, Overgaard M, Christensen JJ, Overgaard J. Morbidity and mortality of ischaemic heart disease 3083 high-risk breast cancer patients given adjuvant systemic therapy treatment with or without post-mastectomy irradiation: analysis of DBCG 82b and 82c randomised trials. *Lancet* 1999; 354: 1425–1430.
32. Rutqvist LE, Johanson H. Mortality by laterality of the primary tumor among 55,000 breast cancer patients from the Swedish Cancer Registry. *Br J Cancer* 1990; 61: 866–868.
33. Darby S, McGale P, Peto R et al. Mortality from cardiovascular disease more than 10 years after radiotherapy for breast cancer: nationwide cohort study of 90,000 Swedish women. *BMJ* 2003; 326: 256–257.
34. Paszat L, Mackillop WJ, Groome PA et al. Mortality from myocardial infarction after adjuvant radiotherapy for breast cancer in the surveillance, epidemiology and end-results cancer registries. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2625–2631.
35. Darby SC, McGale P, Taylor CW et al. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300 000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol* 2005; 6: 557–565.
36. Giordano SH, Kuo YF, Freeman JL et al. Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 419–424.
37. Brosius FC, Waller BF, Roberts WC. Radiation heart disease: analysis of 16 young (aged 15–33 years) necropsy patients who received over 3,500 rads to the heart. *Am J Med* 1981; 70: 519–530.
38. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Factors affecting late mortality from heart disease after treatment for Hodgkins disease. *JAMA* 1993; 270: 1949–1955.
39. Lipshultz SE, Sallan SE. Cardiovascular abnormalities in long-term survivors of childhood malignancy. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1199–1203.
40. Stewart JR, Fajardo LF, Gillette SM et al. Radiation injury to the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 1205–1211.
41. Lee CK, Aepli D, Nierengarten ME. The need for long-term surveillance for patients treated with curative radiotherapy for Hodgkins disease: University of Minnesota experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 48. 2000; 169–179.
42. Boivin JF, Hutchison G, Lubin J et al. Coronary artery disease mortality in patients treated for Hodgkins disease. *Cancer* 1992; 69: 1241–1247.

43. Piovaccari G, Ferretti RM, Prati F et al. Cardiac disease after chest irradiation for Hodgkins disease: incidence in 108 patients with long follow up. *Int J Cardiol* 1995; 49: 39–43.
44. Adams JM, Lipsitz SR, Colan SD et al. Cardiovascular status in long-term survivors of Hodgkins disease treated with chest radiotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3139–3148.
45. Glanzmann C, Kaufmann P, Jenni R et al. Cardiac risk after mediastinal irradiation for Hodgkins disease. *Radiother Oncol* 1998; 46: 51–62.
46. Kreuser ED, Voller H, Behles C et al. Evaluation of late cardiotoxicity with pulsed Doppler echocardiography in patients treated for Hodgkins disease. *Br J Haematol* 1993; 84: 615–622.
47. Gustavsson A, Eskilsson J, Landberg T et al. Late cardiac effects after mantle radiation in patients with Hodgkins disease. *Ann Oncol* 1990; 1: 355–363.
48. Lund MB, Ihlen H, Voss BM et al. Increased risk of heart valve regurgitation after mediastinal radiation for Hodgkins disease: an echocardiographic study. *Heart* 1996; 75: 591–595.
49. Carlson RG, Mayfield W, Normann S et al. Radiation-associated valvular disease. *Chest* 1991; 99: 538–545.
50. Ramaekers D, Ector H, Aubert AE et al. Heart rate variability and heart rate in healthy volunteers: Is the female autonomic system cardioprotective? *Eur Heart J* 1998; 19: 1334–1341.
51. Heidenreich PA, Hancock SL, Lee BK et al. Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 743–749.
52. Heidenreich PA, Hancock SL, Vagelos RH et al. Diastolic dysfunction after mediastinal irradiation. *Am Heart J* 2005; 150: 977–982.
53. Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P et al. Myocardial infarction mortality risk after treatment for Hodgkin disease: a Collaborative British Cohort Study. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 206–214.
54. Taylor CW, McGale P, Darby SC. Cardiac risks of breast-cancer radiotherapy: a contemporary review. *Clin Oncol* 2006; 18: 236–246.
55. Demirci S, Nam J, Hubbs JL et al. Radiation-induced cardiac toxicity after therapy for breast cancer: interaction between treatment era and follow-up duration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73: 980–987.
56. Nixon AJ, Manola J, Gelman R et al. No long-term increase in cardiac-related mortality after breast-conserving surgery and radiation therapy using modern techniques. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1374–1379.
57. Landau D, Adams EJ, Webb S, Ross G. Cardiac avoidance in breast radiotherapy: a comparison of simple shielding techniques with intensitymodulated radiotherapy. *Radiother Oncol* 2001; 60: 247–255.
58. Taylor CW, McGale P, Poval JM et al. Estimating cardiac exposure from breast cancer radiotherapy in clinical practice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73: 1061–1068.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: февраль 2010 г.
Перевод с английского: Н. Н. Петенко

[illegible]

This image shows a single sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

