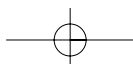


МИНИМАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ОНКОЛОГИИ (ESMO)

Москва
2003





УДК 616–006.6

ББК 55.6

К49

К49 Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO)/Редакторы русского перевода проф. С.А. Тюляндин, проф. Н.И. Переводчикова, к.м.н. Д.А. Носов; – М.: Издательская группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2003.– 80 с.

ISBN 5–9534–0009–8

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 ряде стран рекомендации ESMO утверждены в качестве стандартных для использования в клинической онкологической практике.

УДК 616–006.6

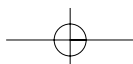
ББК 55.6

ISBN 5–9534–0009–8

© ESMO 2002 (англ.)

© Перевод, коллектив авторов, 2002

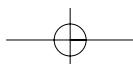
Данное издание стало возможным благодаря поддержке компании Bristol–Myers Squibb.

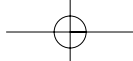




Оглавление

Введение	4
Уровни доказательности и градации рекомендаций ASCO	5
Клинические рекомендации ESMO по диагностике, адъювантной терапии и наблюдению при первичном раке молочной железы	6
Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при мелкоклеточном раке легкого	11
Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при немелкоклеточном раке легкого	14
Клинические рекомендации ESMO по диагностике, адъювантной терапии и наблюдению при раке ободочной кишки	17
Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при распространенном колоректальном раке	19
Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при раке яичников	21
Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при первично диагностированной крупноклеточной неходжкинской лимфоме	25
Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при рецидиве крупноклеточной неходжкинской лимфомы	28
Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при болезни Ходжкина	31
Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при семиноме яичка	34
Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при смешанных и несеминозных герминогенных опухолях	37
Клинические рекомендации ESMO по диагностике и лечению при раке из невыявленного первичного очага	41
Рекомендации ESMO по профилактике тошноты и рвоты, обусловленной проведением химиотерапии	43
Рекомендации ESMO по использованию колоние-стимулирующих факторов	46
Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при саркоме Юинга	51
Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при остеосаркоме	54
Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при вновь диагностированных фолликулярных лимфомах	56
Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению за взрослыми пациентами с острым миелобластным лейкозом	59
Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при меланоме кожи	62
Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при инвазивном раке мочевого пузыря	66
Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при раке предстательной железы	69
Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при раке прямой кишки	73
Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при плоскоклеточном раке головы и шеи	76

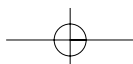




Введение

В 1998 году Европейское Общество Медицинской Онкологии приступило к разработке единых практических рекомендаций для врачей, специализирующихся в области лекарственного лечения онкологических заболеваний. Создание стандартных рекомендаций было продиктовано различным уровнем развития медицинской онкологии в европейских странах и необходимостью улучшения качества медицинской помощи онкологическим больным. Опрос, проведенный среди национальных представителей ESMO, продемонстрировал, что в отдельных странах (Швеция, Франция) практические рекомендации уже разработаны и активно используются врачами-онкологами на национальном уровне. Данные рекомендации были решено взять за основу и представить для рецензирования ответственным координаторам из других европейских стран. После внесения соответствующих исправлений и дополнений проект рекомендаций, в котором нашли отражение современные подходы терапии злокачественных новообразований, был представлен для обсуждения в координационный комитет ESMO.

В настоящее время разработаны и опубликованы практические рекомендации по диагностике и лечению целого ряда онкологических заболеваний, а также по ключевым вопросам поддерживающей терапии. ESMO планирует ежегодное обновление представленных рекомендаций, а также приглашает членов ESMO рассмотреть их на национальном и локальном уровне с целью внесения соответствующих предложений и последующего их обсуждения координационным комитетом. В дальнейшем мы надеемся на поддержку инициативы ESMO и сотрудничество с представителями других специальностей в области диагностики и лечения злокачественных новообразований, что в итоге может способствовать созданию мультидисциплинарных рекомендаций и единых стандартов лечения онкологических больных.





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 контролируемых исследований. Рандомизированные исследования с низким уровнем ложнопозитивных и ложнонегативных ошибок.
II	Доказательства основаны на результатах не менее одного хорошо спланированного экспериментального исследования. Рандомизированные исследования с высоким уровнем ложнопозитивных и ложнонегативных ошибок.
III	Доказательства основаны на результатах хорошо спланированных экспериментальных исследований. Нерандомизированные, контролируемые исследования с одной группой больных, исследования с группой исторического контроля и т.д.
IV	Доказательства получены в результате хорошо спланированных неэкспериментальных 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.

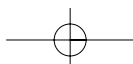
Литература

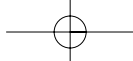
1. M. Somerfield, J.J. Padberg, D. Pfister et al. ASCO Clinical Practice Guidelines: Progress, Pitfalls, and Prospects. J Clin Oncol, V4, №4; 2000: 881-886.

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

Заболееваемость

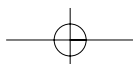
- Ежегодная заболеваемость раком молочной железы в Европе составляет 105, а смертность – 40 случаев на 100 тыс. женщин в год.

Диагноз

- Диагностика основывается на данных пальпаторного обследования, билатеральной маммографии и УЗИ. Патоморфологический диагноз на основании данных трепанобиопсии или пункционной биопсии должен быть получен перед хирургическим вмешательством. Заключительный патоморфологический диагноз устанавливается в соответствии с классификацией ВОЗ после анализа всех удаленных тканей.

Стадирование и факторы риска

- В морфологическом заключении должны быть представлены следующие данные: степень дифференцировки опухоли (H&E staining), гистологический подтип, наличие опухолевой инвазии сосудов и краев резекции. Обязательным является определение в опухоли уровня экспрессии рецепторов эстрогена (РЭ) и прогестерона (РП), предпочтительнее с помощью иммуногистохимического метода [III,B]. Возможности определения HER2 рецепторного статуса должны быть рассмотрены.
- Стандартное обследование должно включать общий и биохимический анализы крови с определением в том числе печеночных ферментов, щелочной фосфатазы и кальция, оценка менструального статуса.
- Для пациенток с высоким риском (N1 и ≥ 4 позитивных л/у, N2, или T4, или с лабораторными показателями или клиническими признаками и симптомами подозрительными в отношении наличия метастазов) показано выполнение R-графии органов грудной клетки, УЗИ брюшной полости и радиоизотопного исследования костей скелета [III,B].
- Необходимо оценить возможность наследственного рака и дать соответствующие рекомендации родственникам [IV,D].
- Для больных с негативными подмышечными лимфоузлами при планировании адъювантной терапии рекомендовано распределение в группы риска [III,B]. Даже при размере первичной опухоли <1 см пациентки могут иметь пользу от проведения адъювантной химиотерапии и/или терапии тамоксифеном [II,B].





Группа риска	Размер опухоли	Рецепторы* Эстрогенов/ Прогестеронов	Степень	Возраст**	Комментарии
Минимальный риск	<2 см	Позитивные	1	≥35 лет	Обязательно наличие всех факторов
Более высокий риск	≥2 см	Негативные	2–3	<35 лет	Наличие хотя бы одного фактора

* При использовании иммуногистохимического метода, рецепторный статус считается положительным, если > 10% опухолевых клеток являются позитивными по ЭР или ПР. Вероятность эндокринного ответа сохраняется, даже если 1-10% опухолевых клеток слабопозитивные по ЭР.

**точный пограничный возраст не должен определять минимальный или максимальный риск; женщина пограничного возраста с низким уровнем рецепторов эстрогенов должна быть отнесена в соответствующую группу риска с учетом других индивидуальных прогностических признаков.

Лечение

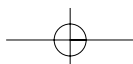
- Необходимо использовать мультидисциплинарный подход с включением как локальной, так и системной терапии [III,B].

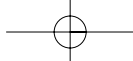
Локальная терапия

- Инвазивная карцинома: при операбельном раке молочной железы первоначально используется хирургический подход (органосохраняющая операция или мастэктомия) в комбинации с подмышечной лимфодиссекцией. Противопоказаниями к выполнению органосохраняющей операции являются: мультицентричная форма роста опухоли, размер >3-4 см, вовлечение краев резекции в опухолевый процесс. Техника определения и биопсии сторожевого лимфоузла может быть использована в центрах, имеющих соответствующий опыт. После органосохраняющей операции рекомендовано проведение лучевой терапии на молочную железу [I,A]. После мастэктомии лучевая терапия рекомендована в случае наличия 4 и более позитивных подмышечных л/у [II,B], а также при T3 стадии с поражением подмышечных л/у [III,B].
- Протоковая карцинома in situ (DCIS): после выполнения органосохраняющей операции всем подгруппам пациенток целесообразно как проведение лучевой терапии, так и назначение тамоксифена [I,B]. Аджьювантное использование тамоксифена при DCIS уменьшает риск развития рецидива in situ и инвазивного рака молочной железы.

Первичная системная терапия

- Первичная системная терапия показана при неоперабельных местнораспространенных формах рака молочной железы (IIIB: T4, N2-3, регионар-





ные M1) [III,B]. В последующем по возможности должны быть использованы хирургический подход, лучевая терапия и послеоперационная системная терапия. Первичная системное лечение может быть предложено больным с операбельным раком молочной железы (при больших размерах опухоли) для возможного последующего выполнения органосохраняющей операции [I,A].

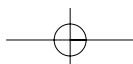
Адьювантная системная терапия

Перед принятием решения об использовании адьювантной системной терапии, необходимо определить прогноз больной. В индивидуальных случаях при выборе адьювантной терапии должны также учитываться возможная польза, ожидаемые побочные эффекты и предпочтение больной.

Тамоксифен	Все больные с позитивными уровнем ЭР и/или ПР должны получать тамоксифен 20 мг/сут. в течение 5 лет [I,A]. Больные с негативным уровнем ЭР и ПР не должны получать тамоксифен [I,A]. Рекомендаций в отношении одновременного или последовательного использования тамоксифена с химиотерапией или лучевой терапией не существует.
Выключение функции яичников (кастрация)	Эффективное адьювантное лечение для женщин в пременопаузе с гормоночувствительным типом опухоли [I,A]. Двусторонняя овариоэктомия или облучение яичников приводит к необратимому выключению функции яичников. LHRH аналоги приводят к обратимому выключению яичников и назначаются на срок не менее 2 лет [III,D].
Химиотерапия	В адьювантной химиотерапии должны использоваться комбинированные режимы [I,A]. Показано, что антрациклинсодержащие комбинации обладают несколько большей эффективностью, чем CMF (внутривенный метод введения) у больных с как с позитивными, так и негативными регионарными л/у [I,A]. Тем не менее, существует минимальная пороговая доза для адьювантного назначения антрациклинов, уменьшение ниже которой приводит к падению эффективности терапии [I,A]. Продемонстрировано, что 4 цикла AC сопоставимы по эффективности с 6 циклами CMF [I,A].

Адьювантная терапии при негативных (N0) подмышечных лимфоузлах

Минимальный риск (=гормоночувствительный)	Тамоксифен или системная адьювантная терапия не требуется.
Более высокий риск, гормоночувствительные <ul style="list-style-type: none"> • Пременопауза 	Химиотерапия+кастрация+тамоксифен или Химиотерапия+тамоксифен; Тамоксифен или Химиотерапия+тамоксифен
Более высокий риск, гормонорезистентные <ul style="list-style-type: none"> • Пременопауза • Постменопауза 	Химиотерапия Химиотерапия





Адьювантная терапия при позитивных (N+) подмышечных лимфоузлах

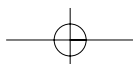
Гормоночувствительные • Пременопауза • Постменопауза	Химиотерапия+тамоксифен ± кастрация Химиотерапия+тамоксифен или Тамоксифен
Гормонорезистентные • Пременопауза • Постменопауза	Химиотерапия Химиотерапия

Наблюдение

- Осмотр и выяснение жалоб каждые 3-6 мес. в течение первых 3 лет, каждые 6-12 мес. - в течение последующих 2 лет, далее ежегодно [III,B], обращая особое внимание на отдаленные нежелательные эффекты, в частности остеопороз.
- Ипсилатеральная (в случае органосохраняющей операции) и контрлатеральная маммография каждые 1-2 года [D].
- При отсутствии симптомов клиническое обследование (общий и биохимический анализы крови, R-графия органов грудной клетки, УЗИ печени, сканирование костей, определение опухолевых маркеров СА-15-3 и СЕА) выполняется по усмотрению лечащего врача [I,A].

Литература

1. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: The results of 20 years of follow-up. N Engl J Med 1995; 332: 901-906.
2. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. Lancet 1998; 352: 930-942.
3. Wood WC, Budman DR, Korzun AH et al. Dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node positive breast carcinoma. N. Engl J Med 1994 May 5; 330 (18): 1253-1259.
4. French Adjuvant Study Group. Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. J Clin Oncol 2001; 19: 602-611.
5. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. Lancet 1998; 351: 1451-1467.
6. Golghirsh A, Glick JH, Gelber RD et al. Meetings highlights: International Panel Consensus on the treatment of Primary Breast Cancer. Seven International Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer. J Clin Oncol 2001; 19: 3817-3827.
7. Fisher B, Bryant J, Wolmark N et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of woman with operable breast cancer. J Clin Oncol 1998; 16: 2672-2685.
8. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomized trials. Lancet 1996; 348: 1189-1196.
9. Fisher B, Anderson S, Tan-Chiu E et al. Tamoxifen and chemotherapy for axillary node-negative, estrogen-receptor-negative breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-23. J Clin Oncol 2001; 19: 931-942.
10. Fisher B, Dignam J, Tan-Chiu E et al. Prognosis and treatment of patients with breast tumors of one centimeter or less and negative axillary lymph nodes. J Natl Cancer Inst 2001; 93: 112-120.
11. ASCO Panel. Clinical Practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. Adopted on May 17, 1996 by the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 1996; 14: 2843-2877.
12. Fisher B, Dignam J, Wolmark N et al. Tamoxifen and Chemotherapy for lymph-node negative, estrogen receptor-positive breast cancer. J Natl Cancer Inst 1997; 89: 1673-1682.
13. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. Lancet 2000; 355: 1757-1770.
14. Brito RA, Valero V, Buzdar AU et al. Long-term results of combined-modality therapy for locally advanced breast cancer with ipsilateral supraclavicular metastases: The University of Texas M.D.





- Anderson Cancer Center experience. J Clin Oncol 2001; 19: 628-633.
15. Recht A, Edge SB, Solin LJ et al. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of ASCO. J Clin Oncol 2001; 19: 1539-1569.
16. Fisher B, Dignam J, Wolmark N et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomized controlled trial. Lancet 1999; 353: 1993-2000.
17. Boccardo F, Rubagotti A, Amoroso D et al. Cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus tamoxifen plus ovarian suppression as adjuvant treatment of estrogen receptor-positive pre/perimenopausal breast cancer patients: results of the Italian Breast Cancer Adjuvant Study Group 02 randomized trial. J Clin Oncol 2000; 2718-2727.

Координатор рекомендаций для группы
по подготовке рекомендаций ESMO:

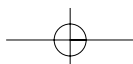
Bernhard Pestalozzi, Universitatspital, Zurich, Switzerland;

Elizabeth Luporsi-Gely, Centre Alexix Vautrin, Vandoeuvre-Les-Nancy Cedex,
France;

Lorenz Jost, Kantonspital Bruderholz, Basel, Switzerland.

*Утверждено группой
по подготовке рекомендаций ESMO:
апрель 2002 г.*

*Перевод с английского
д.м.н. М.Б. Стенина*





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

Заболееваемость

- В странах Европейского Союза средние показатели заболеваемости раком легкого и смертности составляют соответственно 52,5 и 48,7 случаев на 100 тыс. чел. в год. Эти же показатели для мужчин составляют 79,3 и 78,3, для женщин - 21,6 и 20,5 соответственно. На долю МРЛ приходится до 20% всех случаев рака легкого. Приблизительно в 90% случаев смертность от рака легкого у мужчин (и в 80% случаев - у женщин) ассоциируется с курением.

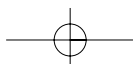
Диагноз

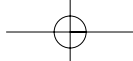
- Морфологический диагноз определяется на основании данных бронхоскопической, хирургической или аспирационной пункционной биопсии и должен соответствовать классификации ВОЗ.

Стадирование и оценка распространенности процесса

Распределение больных по стадиям, как правило, осуществляется в соответствии с 2-х стадийной классификацией, разработанной Veteran's Administration Lung Cancer Study Group, которая предусматривает ограниченный и распространенный характер опухолевого процесса.

- *Локализованный опухолевый процесс*: данное определение основывается на возможности включения всех значимых проявлений болезни в зону предполагаемого облучения. У пациентов с ограниченной степенью распространения заболевания проявления опухолевого процесса не выходят за пределы одного гемиторакса с поражением регионарных л/узлов, включая л/узлы корня легкого и надключичные л/узлы на стороне поражения, л/узлы средостения и л/узлы корня на противоположной стороне.
- *Распространенный опухолевый процесс*: представляет собой любые проявления болезни, выходящие за указанные выше границы, включая метастазы в легкое на стороне поражения и злокачественный плевральный выпот.
- В дополнение к полной истории заболевания и физикальному осмотру, процедура стадирования должна включать в себя следующие исследования: рентгенологическое исследование органов грудной клетки, развернутый общий анализ крови, показатели функции печени и почек, ЛДГ, определение уровня натрия сыворотки крови, компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости.
- Дополнительное обследование проводится у больных с ограниченным характером поражения в случае наличия симптомов, предполагающих диссеминацию процесса (метастазирование): скенирование костей скелета, компьютерная томография головного мозга и биопсия костного мозга. Если данные одного из вышеперечисленных дополнительных методов обследования оказываются позитивными и подтверждают распространенный характер процесса, проведение последующих дополнительных диагностических процедур считается нецелесообразным [V,D].





Лечение больных с локализованным опухолевым процессом

- Стандартные режимы, в том числе при диагностировании болезни в ходе хирургического вмешательства, предусматривают использование этопозид-платиносодержащих комбинаций или циклофосфан-доксорубицинсодержащих комбинаций. Общее число курсов терапии должно достигать 4-6 циклов [I,A]. Поддерживающая химиотерапия не приводит к существенному улучшению показателей выживаемости больных [II,A].
- Комбинация этопозид/цисплатин считается классическим химиотерапевтическим режимом при ограниченном характере опухолевого процесса, поскольку данный режим может комбинироваться с одновременным проведением лучевой терапии без развития выраженных токсических осложнений.
- Лучевая терапия органов грудной клетки улучшает локальный контроль за проявлениями болезни и должна проводиться всем пациентам с ограниченным опухолевым процессом. Ряд исследований предполагает, что более целесообразно начинать ЛТ на раннем этапе в процессе проведения химиотерапии [III,A].
- Профилактическое облучение головного мозга показано пациентам с достигнутой полной ремиссией при исходно ограниченном опухолевом процессе, поскольку данный подход уменьшает риск развития церебральных метастазов и улучшает выживаемость больных [II,B].

Лечение больных с распространенным опухолевым процессом

- Химиотерапия с использованием тех же режимов, что и при ограниченном характере поражения, при общем числе циклов - 4-6, также улучшает выживаемость больных и считается наиболее эффективным способом уменьшения клинических симптомов заболевания [II,A].

Терапия второй линии

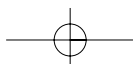
- Больные с рецидивом заболевания после эффективной терапии первой линии должны рассматриваться в качестве кандидатов для проведения химиотерапии второй линии [III,B].

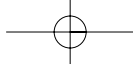
Оценка эффективности лечения

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

Наблюдение за больными

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





Литература

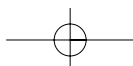
1. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. N Engl J Med 1992; 327: 1618-1624.
2. McCracen JD, Janaki LM, Crowley JJ et al. Concurrent chemotherapy/radiotherapy for limited small-cell lung carcinoma: A Southwest Oncology Group Study. J Clin Oncol 1990; 8:892-898.
3. Auperin 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.

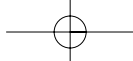
Координатор рекомендаций для группы
по подготовке рекомендаций ESMO:

Enriqueta Felip, Hospital Universtario Vall D Hebron, Barcelona, Spain.

*Утверждено группой
по подготовке рекомендаций ESMO:
апрель 2002 г.*

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





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

Заболеваемость

- В странах Европейского Союза средние показатели заболеваемости раком легкого и смертности составляют соответственно 52,5 и 48,7 случаев на 100 тыс. чел. в год. Эти же показатели для мужчин составляют 79,3 и 78,3, для женщин - 21,6 и 20,5 соответственно. На долю НМРЛ приходится до 80% всех случаев рака легкого. Приблизительно в 90% случаев смертность от рака легкого у мужчин (и 80% случаев - у женщин) ассоциируется с курением.

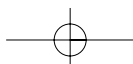
Диагноз

- Морфологический диагноз определяется на основании данных бронхоскопической, хирургической или аспирационной пункционной биопсии и должен соответствовать классификации ВОЗ.

Стадирование и оценка распространенности процесса

- История настоящего заболевания и физикальный осмотр больного, рентгенологическое исследование органов грудной клетки и компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки и брюшной полости.
- Неврологический статус и осмотр невропатолога (КТ и/или МРТ головного мозга при неврологических нарушениях).
- Биопсия л/узлов средостения при операбельных формах НМРЛ, если по данным КТ исследования размеры л/узлов > 1 см. по кратчайшей поперечной оси.
- Скенирование костей скелета при наличии боли в костях, повышения уровня кальция в сыворотке крови или повышения уровня щелочной фосфатазы.
- Биопсия (или МРТ или ПЭТ) с целью исключения метастатического процесса у потенциально операбельных больных при наличии изолированного опухолевого образования в надпочечнике или печени.
- Стадирование осуществляется в соответствии с классификацией TNM 1997 года:

Окультная карцинома	Tx	N0	M0
Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия IA	T1	N0	M0
Стадия IB	T2	N0	M0
Стадия IIA	T1	N1	M0
Стадия IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Стадия IIIA	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Стадия IIIB	любая T	N3	M0
	T4	любая N	M0
Стадия IV	любая T	любая N	M1





Лечение больных I–II стадий

- Хирургическое лечение остается стандартным подходом при ранних стадиях НМРЛ. Адьювантная и/или неоадьювантная химиотерапия по-прежнему должна рассматриваться в качестве изучаемого подхода. Точная роль послеоперационной лучевой терапии (ЛТ) является предметом дискуссии.
- ЛТ с лечебной целью в качестве единственного лечебного подхода может приводить к 40% 5-летней выживаемости у отдельных больных I клинической стадией, и данный метод должен быть рассмотрен при наличии противопоказаний к хирургическому лечению больных I и II стадией.

Лечение больных III стадией

- Предоперационная химиотерапия является стандартным подходом при операбельной IIIA стадией. В рандомизированных исследованиях выживаемость больных IIIA стадией была значительно выше при проведении индукционной химиотерапии и хирургического лечения, чем только хирургического лечения [I,A].
- Комбинированная химиотерапия с включением цисплатина и ЛТ органов грудной клетки является стандартным подходом при лечении больных НМРЛ с местнораспространенной, неоперабельной IIIB стадией или при наличии противопоказаний к хирургическому лечению больных НМРЛ с IIIA стадией [I,A].

Лечение больных IV стадией

- Химиотерапевтические комбинации на основе цисплатина увеличивают продолжительность жизни, улучшают качество жизни и контролируют симптомы болезни у пациентов IV стадией [I,A].

Химиотерапия второй линии

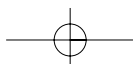
- Химиотерапия второй линии улучшает симптоматику, обусловленную основным заболеванием, и может улучшить выживаемость отдельных больных [III,C].

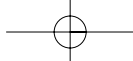
Оценка эффективности

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

Наблюдение

- Сохраняются противоречия в отношении оптимального подхода, в том числе роли радиографического исследования, при наблюдении за больными злокачественными новообразованиями органов грудной клетки после завершения терапии. У пациентов, получавших терапию с целью излечения, общий осмотр должен проводиться каждые 3 месяца в течение первых двух лет и далее каждые 6 месяцев.





Литература

1. Mountain CF Revision in the International System for Staging Lung Cancer. Chest 1997; 111: 1710-1717.
2. Stewart LA, Pignon JP. Chemotherapy in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. Br Med J 1995; 311: 899-909.
3. Rossel R, Gomez-Codina J, Camps C et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 1994; 330: 153-158.
4. Sause WT, Scott C, Taylor S et al. Preliminary results of a phase III trial in regionally advanced unresectable non-small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 1995; 87: 198-205.

Координатор рекомендаций для группы

по подготовке рекомендаций ESMO:

Enriqueta Felip, Hospital Universtario Vall D Hebron, Barcelona, Spain.

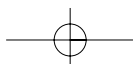
Утверждено группой

по подготовке рекомендаций ESMO:

апрель 2002 г.

Перевод с английского

к.м.н. Д.А. Носов





Клинические рекомендации ESMO по диагностике, адъювантной терапии и наблюдению при раке ободочной кишки

Заболеваемость

- В среднем заболеваемость колоректальным раком в Европе составляет 53, а смертность 30 случаев на 100 тыс. чел. в год.

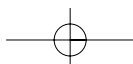
Диагноз

- Диагноз устанавливается на основании гистологического исследования. Обязательно отмечается локализация опухоли, факторы риска.

Стадирование и оценка прогноза

- Стадирование позволяет получить информацию, необходимую для выбора адекватного лечения и выделения 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, рентгенография органов грудной клетки, КТ брюшной полости и (или) УЗИ печени, колоноскопия. Если предоперационно из-за опухолевого стеноза осмотреть всю ободочную кишку не удалось, колоноскопию следует повторить после операции [D].
- Стадирование осуществляется по классификации TNM и в модификации Дюкса (Dukes stage):

TNM	Стадия	Распространенность	Модифицированная стадия Дюкс	5-летняя общая выживаемость
T _{is} N ₀ M ₀	0	Carcinoma in situ	–	~ 100 %
T1 N ₀ M ₀	I	Слизистая или подслизистая	A	> 90 %
T2 N ₀ M ₀	I	Собственная мышечная оболочка	B1	85 %
T3 N ₀ M ₀	II	Брюшина/ткани вокруг кишки	B2	70 – 80 %
T4 N ₀ M ₀	II	Перфорация или инвазия в другие органы	B3	
T2 N _{1–2} M ₀	III	T2, N1: 1–3 /N2: ≥ 4 лимфоузла	C1	25 – 60 %
T3 N _{1–2} M ₀	III	T3, N1: 1–3 /N2: ≥ 4 лимфоузла	C2	
T4 N _{1–2} M ₀	III	T4, N1: 1–3 /N2: ≥ 4 лимфоузла	C3	
Любые T и N, M1	IV	Отдаленные метастазы	D	5 – 30 %





- Факторы риска для колоректального рака: колоректальный рак у родственников, наследственный аденоматозный полипоз, наследственный непалипозный колоректальный рак, ранее перенесенный колоректальный рак или аденома, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, гамартомы, синдромы Гарднера и Туркота, ювенильный полипоз.

Лечение

- Адьювантная химиотерапия показана при стадиях T2-4 N1-2 M0 (т.е. при III стадии, модифицированный Дюкс C1-3) [I,A].
- Стандартной химиотерапией является режим клиники Мейо: 5-фторурацил (425 мг/м² в/в струйно) и лейковорин (20 мг/м² в/в струйно) в 1-5 дни, каждые 4 недели, всего 6 курсов. Возможно применение и других эквивалентных режимов [I,A].

Наблюдение

Задачи наблюдения: выявить пациентов с рецидивом заболевания, нуждающихся в хирургическом или паллиативном лечении; предотвратить повторный колоректальный рак.

- Жалобы, ректосигмоидоскопия (с эндоскопическим УЗИ по возможности) каждые 6 месяцев в течение первых 2 лет для больных раком сигмовидной кишки.
- УЗИ печени ежегодно в первые 3 года.
- Колоноскопия с резекцией полипов толстой кишки каждые 5 лет [I,B].
- Клинические, лабораторные и лучевые исследования показаны лишь больным с соответствующими симптомами [A].

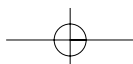
Литература

1. Cunningham D, Findlay M. The chemotherapy of colon cancer can no longer be ignored. Eur J Cancer 1993; 29A: 2077-9
2. Mayer RJ. Third international conference on biology, prevention and treatment of gastrointestinal malignancies. Ann Oncol 1999;10:281-7.
3. Sugarbacer PH, Gianola FJ, Dwyer A, Neumanet NR. A simplified plan for follow-up of patients with colon and rectal cancer supported by prospectives studies of laboratory radiologic test results. Surgery 1987; 102: 79-87.
4. Schoemaker D, Black R, Giles L, Toouli J. Yearly colonoscopy, liver CT, and chest radiography do not influence 5-year survival of colorectal cancer patients. Gastroenterology 1998; 114: 7-14.
5. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS et al. Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: final report. Ann Intern Med 1995; 122: 321-326.
6. Desch CE, Benson AB, Smith TJ et al. Recommended colorectal cancer surveillance guidelines by the Asco. J Clin Oncol 1999; 17: 1312.

Координатор рекомендаций для группы
по подготовке рекомендаций ESMO:
Signe Plate, Medical Academy of Latvia, Riga, Latvia.

*Утверждено группой
по подготовке рекомендаций ESMO:
апрель 2002 г.*

*Перевод с английского
А.А. Трякин*





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

Заболееваемость

- В среднем заболеваемость колоректальным раком в Европе составляет 53, а смертность – 30 случаев на 100 тыс. чел. в год.

Диагноз

- Диагноз распространенного колоректального рака при первичном выявлении или позднем рецидиве должен обязательно быть верифицирован гистологически. Ранний рецидив может быть подтвержден цитологически или клинически.

Стадирование и оценка прогноза

- Для выявления потенциально хирургически курабельных больных обследование должно в себя включать физикальное обследование, общий и биохимический анализы крови с оценкой функции почек и печени, рентгенография органов грудной клетки, УЗИ печени и (или) КТ брюшной полости [D].
- Перед планируемой потенциально радикальной операцией на брюшной полости рекомендуется выполнение КТ органов грудной клетки [D].

Лечение

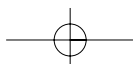
- При солитарных или локализованных рядом метастазах в печень или легкое необходимо рассмотреть вопрос о возможности их хирургического удаления.
- Паллиативная химиотерапия должна начинаться незамедлительно с включением 5-фторурацила в различных вариантах, в том числе в виде длительных инфузий. Часто используется режим клиники Мейо: 5-фторурацил (425 мг/м² в/в струйно) и лейковорин (20 мг/м² в/в струйно) в 1-5 дни, каждые 4 недели. Возможна комбинация 5-фторурацила с иринотеканом.
- При метастазах в печень как единственном проявлении заболевания возможно применение локорегионарной химиотерапии [III,C].
- Вторая линия химиотерапии (оксалиплатин или иринотекан) показана больным в удовлетворительном общем состоянии [I,A].

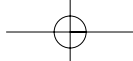
Оценка эффективности

- Жалобы, физикальный осмотр, УЗИ печени и (или) КТ пораженных областей выполняются через 2-3 месяца после начала паллиативной химиотерапии [V,D].

Наблюдение

- Нет данных, поддерживающих необходимость регулярных обследований после успешного паллиативного лечения метастатического колоректаль-





ного рака [V,D]. Рекомендуются визиты лишь при наличии соответствующих симптомов.

- Лабораторные и лучевые обследования также рекомендуются лишь при подозрении на прогрессирование, если имеется возможность дальнейшего паллиативного лечения [V,D].

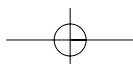
Литература

1. Cunningham D, Findlay M. The chemotherapy of colon cancer can no longer be ignored. Eur J Cancer 1993; 29A: 2077-9
2. Cunningham D, Pyrhonen S, James RD et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. Lancet 1998; 352: 1413-8.
3. Mayer RJ. Third international conference on biology prevention and treatment of gastrointestinal malignancies. Ann Oncol 1999-10:281-7.
4. 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: 1041-7.

Координатор рекомендаций для группы
по подготовке рекомендаций ESMO:
Signe Plate, Medical Academy of Latvia, Riga, Latvia.

*Утверждено группой
по подготовке рекомендаций ESMO:
апрель 2002 г.*

*Перевод с английского
А.А. Трякин*





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

Заболееваемость

- Ежегодная заболеваемость раком яичников в Европе составляет 17, а смертность – 12 случаев на 100 тыс. женщин в год. Средний возраст заболевших 63 года. Заболеваемость увеличивается с возрастом, пик ее приходится на восьмую декаду жизни. Для женщин в возрасте 70-74 года заболеваемость составляет 57 случаев на 100 тыс. чел. в год.

Диагноз

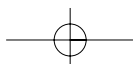
- Окончательный диагноз эпителиального рака яичников требует хирургического вмешательства. Морфологический диагноз должен устанавливаться в соответствии с классификацией ВОЗ и включает серозный, муцинозный, эндометриоидный, светлоклеточный, опухоль Бреннера, смешанный и недифференцируемый раки.

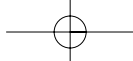
Стадирование и факторы риска

- Хирургическое стадирование требует лапаротомии с тщательным осмотром брюшной полости. При подозрении на рак яичников необходимо выполнить биопсию брюшины диафрагмальной поверхности, латеральных каналов, таза, парааортальных и тазовых лимфоузлов, сальника, а также сделать перитонеальные смывы. По возможности, хирургическое вмешательство должно производиться онкогинекологом [III,B].
- Стадирование по классификации AJCC (American Joint Committee on Cancer) и FIGO (Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique classification) представлено в таблице:

Стадия I	Процесс ограничен яичниками
Ia	Процесс ограничен одним яичником
Ib	Процесс ограничен двумя яичниками
Ic	Повреждение капсулы, опухоль за пределами капсулы или позитивные смывы.
Стадия II	Опухоль распространяется на структуры малого таза
IIa	Вовлечение матки и маточных труб
IIb	Распространение на другие структуры малого таза
IIc	Позитивные смывы или асцит
Стадия III	Опухоль распространяется на брюшную полость и/или регионарные лимфоузлы
IIIa	Микроскопические перитонеальные метастазы
IIIb	Макроскопические перитонеальные метастазы <2 см
IIIc	Макроскопические перитонеальные метастазы >2 см и/или вовлечение регионарных лимфоузлов
Стадия IV	Отдаленные метастазы за пределами брюшной полости

- К установленным благоприятным прогностическим факторам, помимо стадии заболевания, относятся небольшие размеры опухоли (до или по-





сле операции), молодой возраст, хорошее общее состояние, гистологический вариант опухоли (кроме светлоклеточного и муцинозного), высокая степень дифференцировки, отсутствие асцита. Высокая степень дифференцировки, отсутствие спаянности с окружающими тканями, минимальный асцит, подгруппы “a/b” в сравнении с “c”, гистологический вариант, иной чем светлоклеточный, являются благоприятными прогностическими признаками для больных с I стадией.

- Перед проведением хирургического лечения и/или химиотерапии необходимо выполнить КТ органов брюшной полости и малого таза, R-графию органов грудной клетки, определить уровень СА-125, оценить состояние кроветворения (общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы) и функцию печени и почек (биохимический анализ крови).

План лечения

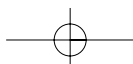
- Выбор объема хирургического вмешательства и послеоперационной терапии (химиотерапия и/или лучевая терапия) определяется стадией заболевания и другими клинико-морфологическими прогностическими факторами.

Ранние стадии (I и II по FIGO)

- Оперативное вмешательство должно включать гистерэктомию и двухстороннюю сальпингоофорэктомию с удалением большого сальника и выполнением биопсий брюшины. У молодых женщин, желающих сохранить детородную функцию, с I стадией заболевания и благоприятной гистологической формой допустимо выполнение односторонней сальпингоофорэктомии без существенного увеличения риска рецидивирования. Иногда I стадия по FIGO при наличии спаянности со структурами малого таза классифицируется как стадия II ввиду близкой частоты рецидивирования.
- При хорошо дифференцированных несветлоклеточных опухолях Ia/b стадий оперативное вмешательство является достаточным [I,A]. При Ia/b стадиях по FIGO, низкодифференцированных опухолях, спаянности со структурами малого таза, светлоклеточном гистологическом варианте, а также Ic стадии необходимы радикальное хирургическое вмешательство со стадированием и адъювантная химиотерапия [IV,B].
- При II стадии по FIGO показано полное или максимально возможное удаление опухолевых масс и стадирование болезни с последующей химиотерапией.
- Оптимальные режимы химиотерапии: карбоплатин (или цисплатин) в сочетании с паклитакселом каждые 3 недели 6 курсов, либо карбоплатин АUC 5-6 каждые 3 недели 6 курсов или.

Распространенная стадия болезни (стадия IIb, IIc и III по FIGO)

- Хирургическое лечение должно включать гистерэктомию и билатеральную сальпингоофорэктомию с удалением большого сальника и биопсиями брюшины. По возможности нужно стремиться к выполнению максимальной циторедукции, так чтобы оставшиеся опухолевые массы не превышали 1 см [I,B]. В послеоперационном периоде показано проведение химиотерапии.





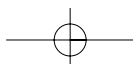
- Оптимальные химиотерапевтические режимы:
 - 1) карбоплатин + паклитаксел каждые 3 недели 6 курсов;
 - 2) цисплатин + паклитаксел каждые 3 недели 6 курсов.
- Если по каким-либо причинам на первом этапе не была выполнена максимальная циторедукция, то больным с эффектом или стабилизацией на фоне химиотерапии показано выполнение промежуточной циторедуктивной операции [II,B]. Оптимальным является выполнение промежуточной циторедуктивной операции после 3 курсов химиотерапии, так чтобы после хирургического вмешательства были проведены еще 3 курса.
- Сегодня не получено данных о том, что операции типа “second-look”, выполняемые у больных с полной регрессией, увеличивают сроки жизни больных. Сегодня выполнение этих операций не является стандартом лечения и возможно только в рамках научных исследований. Не вполне ясным остается значение повторной циторедукции, выполняемой во время “second-look” лапаротомии.

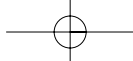
Распространенная стадия болезни (стадия IV по FIGO)

- У больных с IV стадией болезни увеличение сроков жизни может быть достигнуто с помощью максимальной циторедукции [III,B], однако, этот вопрос пока не изучен в рамках соответствующих рандомизированных исследований.
- Больным молодого возраста в удовлетворительном общем состоянии с наличием плеврита как единственного отдаленного проявления болезни, небольшой опухолевой массой и нормальной функцией основных органов показано хирургическое лечение.
- Если хирургическое лечение не планируется, то диагноз устанавливается с помощью биопсии и в дальнейшем проводится химиотерапия с использованием тех же режимов, что и при III стадии болезни.

Оценка эффективности лечения

- Динамика уровня СА-125 в процессе терапии тесно коррелирует с эффективностью лечения и выживаемостью [III,A]. Уровень сывороточного СА-125 должен определяться перед каждым курсом химиотерапии.
- У больных с наличием проявлений болезни, выявленным при КТ до начала лечения, это исследование необходимо повторить после завершения 6 курсов химиотерапии. При отсутствии каких-либо проявлений болезни по данным КТ исходно повторения этого исследования в динамике не требуется, если отсутствуют другие клинико-лабораторные признаки прогрессирования болезни. КТ может быть выполнена после 3 курсов химиотерапии у больных с отрицательными значениями СА-125, а также при планировании промежуточной циторедуктивной операции.
- Результаты рандомизированных исследований не доказали улучшения отдаленных результатов лечения при проведении более 6 курсов химиотерапии, правда изучались комбинации без включения таксанов. У больных, достигших частичной регрессии в результате 6 курсов химиотерапии, могут быть рекомендованы еще 3 аналогичных курса при продолжающемся снижении уровня СА-125 [V,B].





Наблюдение

- Динамическое наблюдение должно включать выяснение анамнестических данных, общий и гинекологический осмотр с периодичностью 1 раз в 3 месяца 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.
- При отсутствии прогрессирования в течение двух лет после химиотерапии можно увеличить интервал между осмотрами до 3 мес. в течение третьего года и до 4 мес. в течение четвертого года. Далее больные должны наблюдаться с периодичностью 1 раз в 6 мес.
- Са-125 способен с высокой точностью предсказать рецидив болезни [1,А] и должен определяться на каждом визите. КТ следует выполнять при наличии клинических и лабораторных (СА-125) признаков прогрессирования болезни.

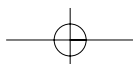
Литература

1. Aabo K, Adams M, Adnitt P et al. Chemotherapy in advanced ovarian cancer: four systematic meta-analyses of individual patient data from 37 randomized trials. Advanced Ovarian Cancer Trialists Group. Br J Cancer 1998; 78: 1479-1487.
2. Hoskins WJ. Surgical staging and cytoreductive surgery of epithelial ovarian cancer. Cancer 1993; 71: 1534-1540.
3. Neijt JP, du Bois A, Williams C (eds). Advanced Ovarian Cancer - What Do We Know and What Do We Need? Ann Oncol 1999; 10 Suppl 1: 1-92.
4. Berek JS, Bertelsen K, du Bois A et al. Advanced epithelial ovarian cancer: 1998 consensus statements. Ann Oncol 1999; 10 Suppl 1: 87-92.
5. Rusting GJ, Nelstrop AE, McClean P et al. Defining response of ovarian carcinoma to initial chemotherapy according to serum CA-125. J Clin Oncol 1996; 14: 1545-1551.

Координатор рекомендаций для группы
по подготовке рекомендаций ESMO:
Paul A. Vasey, Beatson Oncology Centre, Glasgow, UK.

*Утверждено группой
по подготовке рекомендаций ESMO:
апрель 2002 г.*

*Перевод с английского
д.м.н. М.Б. Стенина*





Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при первично диагностированной крупноклеточной неходжкинской лимфоме

Заболеваемость

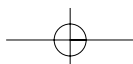
- Среди неходжкинских лимфом 30%-50% составляют крупноклеточные. Заболеваемость в Европейском Союзе составляет 3-4 случая на 1100 тыс. чел. в год. Смертность увеличивается с возрастом от 0,3 в возрасте (35-39 лет), до 26,6 (80-84 года).

Диагноз

- Диагноз должен быть установлен по эксцизионной биопсии лимфоузла, которая позволяет получить достаточное количество биопсийного материала, для того, чтобы выполнить свежую заморозку или фиксацию его в формалине. Для достижения адекватного качества материал следует немедленно доставить в высококвалифицированное патологическое отделение.
- Пункционная биопсия или трепанобиопсия опухоли могут быть диагностическим тестом только у отдельных больных, требующих немедленного лечения, или у больных, которым проведение адекватной терапии невозможно.
- Гистологическое заключение должно соответствовать классификации ВОЗ.

Стадирование и факторы риска

- Пациентам, целью терапии которых является излечение, должны быть выполнены, по меньшей мере: КТ органов брюшной полости, аспирация и биопсия костного мозга, рентгенологическое или КТ исследование органов грудной полости. У пациентов из группы высокого риска [с наличием более двух прогностических неблагоприятных признаков в соответствии с международным прогностическим индексом (IPI)] с вовлечением костного мозга, яичек, ЦНС или основания черепа должна быть обсуждена целесообразность выполнения диагностической люмбальной пункции в комбинации с одновременным эндолюмбальным введением циторабина или метотрексата [V,D].
- Лабораторные исследования включают развернутый анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, биохимический анализ с определением уровня ЛДГ, мочево́й кислоты, так и обязательные исследования на ВИЧ-инфекцию, гепатиты В и С. Для В-клеточных лимфом рекомендован электрофорез белков.
- Стадия устанавливается в соответствии с классификацией Ann Arbor с указанием локализации массивного поражения [III,A].
- С целью оценки прогноза необходимо определение международного прогностического признака (IPI) [III,A].





Лечение

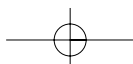
- Необходимо проведение планированного комплексного лечения.
- Лечебная терапия: для агрессивных неходжкинских лимфом всех стадий: режим АСОР проводится каждый 21 день 6-8 циклов, или аналогичный антрациклиновый режим [I,A]. Ограничение терапии до двух циклов, после достижения полной ремиссии, при общем количестве курсов не менее шести, возможно у больных с низким и промежуточным риском. Следует рассматривать возможность проведения лучевой терапии на зоны массивного поражения с консолидирующей целью [II,III,C].
- Необходимо избегать снижения доз химиопрепаратов вследствие гематологической токсичности, а при фебрильной нейтропении оправдана профилактика с использованием гемопоэтических ростовых факторов.
- Возможным (факультативным) режимом терапии с целью излечения при I-II стадиях является: 3-4 цикла СНОР с последующей лучевой терапией на зоны исходного поражения [II,B].

Оценка эффективности

- Адекватное радиологическое исследование должно быть выполнено после 2-4 циклов терапии и после последнего цикла СНОР или СНОР+лучевая терапия, а также в случае сомнения в адекватном ответе.
- При исходном поражении костного мозга исследование аспирата, трепанобиопсия или люмбальная пункция должны быть повторно выполнены в конце лечения.
- Пациентам с неполной ремиссией или отсутствием ответа на лечение должна планироваться ранняя терапия “спасения”.

Наблюдение

- Анамнез и физикальное обследование проводят один раз каждые три месяца на протяжении первых двух лет, каждые шесть месяцев в течении последующих трех лет и затем один раз в год, акцентируя внимание на возможность развития вторичных опухолей [V,D]. Пациентам с высоким риском и возможным использованием высокодозной химиотерапии с трансплантацией стволовых клеток нужен более частый контроль.
- Полный анализ крови и определение уровня ЛДГ проводят на 3, 6, 12 и 24 месяцах наблюдения, а затем при появлении подозрительных симптомов или клинических находок у тех пациентов, у которых возможно проведение дальнейшей терапии [V,D].
- Оценку дисфункции (TSF) щитовидной железы проводят пациентам, на первом, втором и последующих пяти годах наблюдения, получившим лучевую терапию на область шеи [III,A].
- После проведения лучевой терапии на область грудной клетки, в пременопаузальном возрасте, особенно в возрасте до 25 лет, женщин следует подвергать скринингу, для исключения вторичного рака молочной железы, а после 40-50 лет при помощи маммографии [III,C].
- Минимально необходимые радиологические методы, включающие КТ обследования, проводят на 6, 12, 24, месяцах после окончания лечения [V,D].





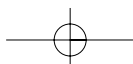
Литература

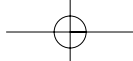
1. Harris NL, Jaffe ES, Stein H et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood 1994; 84: 1361-92
2. Smithers DW. Summary of papers delivered at the Conference on Staging in Hodgkin's Disease (Ann Arbor). Cancer Res 1971; 31: 1869-70.
3. Shipp M, Harrington D, Anderson J et al. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1993; 329: 987-94.
4. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkins lymphoma. N Engl J Med 1993; 328: 1002-1006.
5. Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin lymphoma. N Engl J Med 1998; 339: 21-26.

Координатор рекомендаций для группы
по подготовке рекомендаций ESMO:
Lorenz Jost, Kantonspital Bruderholz, Basel, Switzerland

*Утверждено группой
по подготовке рекомендаций ESMO:
апрель 2002 г.*

*Перевод с английского
П.А. Зейналова*





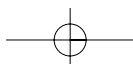
Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при рецидиве крупноклеточной неходжкинской лимфомы

Диагноз

- При ранних рецидивах (менее 12 месяцев) достоверно доказанной крупноклеточной лимфомы не требуется проведение повторной биопсии в том случае, если у пациента отсутствуют клинические признаки, подозрительные на наличие второго опухолевого заболевания.
- При более поздних рецидивах повторная верификация диагноза является обязательной. В этом случае необходимо исключить возможность развития centrofollicularной лимфомы.
- У пациентов с поздними рецидивами или при неадекватном иммуногистохимическом исследовании опухоли в начале заболевания требуется выполнять повторное гистологическое исследование с определением Т- и В-клеточных маркеров на поверхности опухолевых клеток. Определение иммунологического профиля опухоли влияет на выбор специфического лечебного подхода.
- Гистологическое заключение должно быть сформулировано в соответствии классификацией ВОЗ.

Стадирование и факторы риска

- Пациентам, сохранившим чувствительность к химиотерапевтическому методу лечения, должны быть выполнены, по крайней мере, компьютерная томография органов брюшной полости, рентгенологическое исследование или компьютерная томография органов грудной клетки, аспирация и трепанобиопсия костного мозга.
- У пациентов из группы высокого риска [при наличии двух и более прогностически неблагоприятных признаков в соответствии с “интернациональным прогностическим индексом” (IPI)] и, кроме того, с поражением костного мозга, яичек, спинного мозга или костей основания черепа должна быть выполнена диагностическая спинномозговая пункция с одновременным введением цитостатиков - цитазин-арабинозида (Ara-C) или метотрексата [V,D].
- Лабораторные исследования включают полный анализ крови, биохимический анализ крови с определением уровня ЛДГ, мочевой кислоты. Необходимы скрининговые исследования на ВИЧ-инфекцию, гепатиты В, С.
- Установление стадии рецидива неходжкинских лимфом должно соответствовать стадирующей системе Ann Arbor с указанием массивных опухолевых образований [III,A].
- Необходимо точно определять кумулятивную дозу антрациклинов ($\text{мг}/\text{м}^2$), использованную в схемах химиотерапии “первой линии”. Пациентам, которым в дальнейшем планируется проведение антрациклинсодержащих программ лечения, должны быть проведены Эхо-КТ исследование или MUGA-сканирование с количественным определением фракции выброса.
- С целью оценки прогноза заболевания необходимо определить IPI [III,A].





Лечение

Следующие ниже рекомендации относятся к пациентам, получившим адекватные антрациклинсодержащие программы химиотерапии I линии.

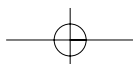
- **Терапия с целью излечения:** Пациентам без выраженных функциональных нарушений в возрасте <65 лет рекомендовано проведение стандартной (по дозам) химиотерапии “спасения” с последующей высокодозной химиотерапией с поддержкой кроветворения стволовыми периферическими гемопоэтическими клетками [II,A]. В качестве химиотерапевтических режимов “спасения” может быть использован любой из известных в литературе: DNAP, ESNAP, EPOCH, MIZE и др. В настоящее время все эти режимы считаются одинаково приемлемыми, так как нет исследований, сравнивающих их эффективность. Также, выбор высокодозного режима зависит от имеющегося у конкретного учреждения опыта по проведению подобного лечения. Дополнительно может быть использована лучевая терапия на зоны исходного поражения или лучевая терапия типа “айсберг”.
- **Лечение пациентов, имеющих противопоказания к проведению высокодозной химиотерапии:** в этом случае используются те же самые режимы стандартной химиотерапии, которые можно комбинировать с лучевым методом лечения. Пожилым, ВИЧ-позитивным пациентам, а также лицам с выраженными органными дисфункциями может проводиться индивидуальное паллиативное лечение.

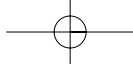
Оценка эффективности

- Адекватное радиологическое исследование должно быть выполнено после 2-4 курсов стандартной химиотерапии, т.е. перед этапом сбора аутологичных гемопоэтических клеток и последующим проведением высокодозной химиотерапии, а также после завершения программного лечения.
- Если во время диагностики рецидива выявлены патологические изменения в костномозговом аспирате/трепанобиоптате или спинномозговой жидкости, их исследование необходимо повторить в конце программного лечения.

Наблюдение

- Общее физикальное обследование больного проводят 1 раз каждые 3 месяца на протяжении первых двух лет наблюдения за больным, 1 раз каждые 6 месяцев на протяжении последующих 3-х лет и затем 1 раз в год, акцентируя внимание на возможность развития вторичных опухолей [V,D].
- Полный анализ крови, определение уровня ЛДГ проводят на 3, 6, 12, 24 месяцах наблюдения, а также при подозрении на рецидив заболевания пациентам, которым в дальнейшем возможно проведение противоопухолевого лечения [V,D].
- Оценку функции щитовидной железы (TSH) проводят пациентам, получившим лучевую терапию на область шеи. Обследование проводят на 1, 2 годах наблюдения и в дальнейшем на протяжении не менее 5 лет [III,C].
- Женщины, которым проводилась лучевая терапия на область грудной клетки, должны подвергаться скринингу в отношении вторичного рака молочной железы: в пременопаузальном возрасте и особенно в возрасте





младше 25 лет – клинически [III,A], в возрасте старше 40-50 лет - с помощью маммографии [III,C].

- Минимальные необходимые радиологические методы обследования (включая, хотя бы однократно, компьютерную томографию) выполняют на 3, 6, 12, 24 месяцах наблюдения, а в дальнейшем при подозрении на рецидив заболевания в том случае, если возможно проведение противоопухолевого лечения [V,D].

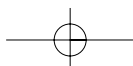
Литература

1. Harris NL, Jaffe ES, Stein H et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood 1994; 84: 1361-92
2. Smithers DW. Summary of papers delivered at the Conference on Staging in Hodgkin's Disease (Ann Arbor). Cancer Res 1971; 31: 1869-70
3. Shipp M, Harrington D, Anderson J et al. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1993; 329: 987-94
4. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1995; 333:1540-5.

Координатор рекомендаций для группы
по подготовке рекомендаций ESMO:
Lorenz Jost, Kantonspital Bruderholz, Basel, Switzerland

*Утверждено группой
по подготовке рекомендаций ESMO:
апрель 2002 г.*

*Перевод с английского
О.Ю. Баранова*





Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при болезни Ходжкина

Заболееваемость

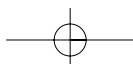
- Показатель заболеваемости болезнью Ходжкина в Европейском Союзе 2,2, смертность 0,7 случаев на 100 тыс. чел. в год.

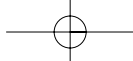
Диагноз

- Диагноз должен быть поставлен в соответствии с классификацией ВОЗ на основании биопсии лимфатического узла. По возможности, количество материала должно быть достаточным для приготовления свежемороженых и фиксированных формалином препаратов.
- Классическая болезнь Ходжкина включает следующие подтипы: нодулярно-склерозирующий, смешанно-клеточный, обогащенный лимфоцитами классический подтип и подтип с лимфоидным истощением, и отличается от болезни Ходжкина с лимфоидным преобладанием (LPHD) по прогностическим показателям.

Стадирование и факторы риска

- Компьютерная томография брюшной полости, рентгенологическое исследование или компьютерная томография органов грудной клетки и трепанобиопсия костного мозга являются обязательными.
- Лапаротомия для установления стадии не рекомендуется [II,A]. Возможным дополнением к компьютерной томографии, могут считаться ПЭТ (позитронно-эмиссионная томография) или скенирование с галием.
- Полный анализ крови, СОЭ, биохимический анализ крови, включающий СРБ (С-реактивный белок), щелочную фосфатазу, альбумин и ЛДГ [III,A].
- Установление стадии в соответствии с классификацией Ann-Arbor с указанием В-симптомов, зон массивного поражения, вовлечения селезенки и экстранодальных областей обязательно для оценки риска рецидива и выбора правильного лечения.





- Оценку риска рекомендуется проводить в соответствии со следующими категориями [III, A]:

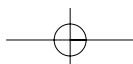
Ограниченные стадии	I и II клинические стадии без факторов риска.
Промежуточные стадии	I и II клинические стадии с одним и более из прогностических факторов: а) массивное поражение средостения (более 1/3 ширины грудной клетки на рентгенограмме и более 7,5 см по КТ) б) экстранодальные поражения с) массивное вовлечение селезенки (увеличение за счет диффузных изменений или более 5 очагов) д) повышение СОЭ (более 30 мм/ч при В-стадиях и более 50 мм/ч при А-стадиях) е) экстенсивное вовлечение лимфоузлов (≥ 3 л/у в области) ф) пожилой возраст (старше 60 лет) может быть дополнительным фактором риска
Генерализованные стадии	III и IV клинические стадии.

План лечения

- При лимфоидном преобладании болезни Ходжкина в I стадии по классификации Ann-Arbor, без В-симптомов и клинических факторов риска можно проводить только лучевую терапию на зоны поражения (30 Гр).
- Для всех других больных должно планироваться многокомпонентное лечение. Для больных, которые переносят антрациклиновую терапию, рекомендуется следующее лечение.
- Для больных с ограниченными стадиями: 2-4 цикла ABVD (или эквивалентный режим) в комбинации с лучевой терапией на зоны поражения (30-36 Гр).
- Для больных с промежуточными стадиями: 4 цикла ABVD (или эквивалентный режим) в комбинации с лучевой терапией на зоны поражения (30-36 Гр) [I, A].
- Для больных с поздними стадиями: необходимо проведение 8 циклов ABVD (или BEACOPP, или MOPP/ABV). Лучевая терапия (30-36 Гр) проводится только на зоны исходно массивного поражения (более 7.5 см) или на зоны остаточной болезни после химиотерапии [I, II, A].

Оценка эффективности

- После четырех и после последнего цикла химио- или химиолучевой терапии должны быть выполнены физикальное обследование, лабораторные анализы и радиологическое исследование зон исходного поражения. Больным с неполной по радиологическим данным ремиссией необходимо выполнять биопсию для исключения активной болезни или, по меньшей мере, повторить радиологическое исследование.





Наблюдение

- Анамнез и физикальное обследование должны проводиться каждые три месяца на первом году, каждые шесть месяцев в течение последующих трех лет, затем один раз в год [V,D].
- Лабораторные анализы, как указано выше, и рентгенологическое исследование органов грудной клетки на 6, 12 и 24 месяце, затем при клинической необходимости больным, которым возможно дальнейшее лечение [V,D].
- Компьютерное томографическое исследование и повторно радиографические исследования зон исходного поражения один раз для подтверждения степени ремиссии. Дальнейшее регулярное компьютерное томографическое исследование не рекомендуется, за исключением случаев оценки резидуальной опухоли.
- Исследование функции щитовидной железы у больных с облучением шеи на первом, втором году и, по меньшей мере, раз в пять лет [III,A].
- После облучения органов грудной клетки в пременопаузе, особенно в возрасте до 25 лет, женщинам должен проводиться скрининг на вторичный рак молочной железы клинически [III, A], а после 40-50 лет – выполняться маммография [III,C].

Литература

1. Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin,s disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABBVD. N Engl J Med 1992; 327: 1478-84.
2. Aisenberg AC. Problems in Hodgkin,s disease management. Blood 1999; 93: 761-79.
3. Diehl V, Franklin J, Hasenclever D. et al. BEACOPP, a new dose-escalated and accelerated regimen, is at least as effective as COPP/ABVD in patients with advanced-stage Hodgkin,s lymphoma: Interim Report from a trial of the German Hodgkin,s Lymphoma Study Group. J Clin Oncol 1998; 16: 3810-21.

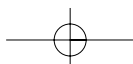
Координатор рекомендаций для группы по подготовке рекомендаций ESMO:

Lorenz Jost, Kantonspital Bruderholz, Basel, Switzerland

Jurgen Wolf, Universitatsklinik 1 fur Innere Medizin, Koln, Germany.

*Утверждено группой
по подготовке рекомендаций ESMO:
апрель 2002 года.*

*Перевод с английского
к.м.н. Н.А. Кондратьева*





Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при семиноме яичка

Заболеваемость

В среднем заболеваемость раком яичка в Европе составляет 6,3, а смертность – 0,38 случая на 100 тыс. мужчин в год. Около 40% герминогенных опухолей яичка составляют чистые семиномы, в 2% - 3% наблюдаются двусторонние опухоли.

Диагноз

- Диагноз устанавливается на основании гистологического исследования опухоли, удаленной при орхофуникулэктомии [IV,B].
- У больных с локализацией первичной опухоли в забрюшинном пространстве/ средостении выполняется ее биопсия [IV,B].

Стадирование и оценка прогноза

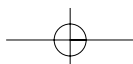
- Всем пациентам выполняется полный общий анализ крови, биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, электролиты, “печеночные” ферменты).
- У всех пациентов исследуются опухолевые маркеры (АФП, β -ХГ, ЛДГ) перед и после орхэктомии для оценки прогноза в соответствии с классификацией IGCCCG. При повышенном уровне АФП опухоль должна рассматриваться как смешанная и лечиться как несеминомная.
- В обязательном порядке выполняются рентгенография грудной клетки, компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза [III,B].
- Радиоизотопное скенирование костей скелета выполняется у больных с отдаленными метастазами или по клиническим показаниям [IV,B].
- Возможно выполнение биопсии здорового яичка, особенно при его атрофии ($V < 16$ мл) [III,A].
- Стадирование осуществляется в соответствии с классификацией TNM, желательно с применением Royal Marsden Hospital Staging. Обязательно определение прогностической группы согласно классификации IGCCCG:

International Germ Cell Consensus Classification

Прогноз	Показатели
Хороший прогноз	При наличии всего нижеприведенного: – нормальное АФП, любое β -ХГ, любое ЛДГ и – любая локализация первичной опухоли и – Отсутствие нелегочных висцеральных метастазов
Промежуточный прогноз	Наличие нелегочных висцеральных метастазов

План лечения при I стадии

- Адьювантная лучевая терапия на парааортальные лимфоузлы (Th10-L5) и ворота ипсилатеральной почки [I,A]. Если ранее больному выполня-





лась паховая лимфаденэктомия, то при проведении лучевой терапии в зону облучения должна быть включена область подвздошных и паховых лимфоузлов на стороне поражения (“Dogleg” radiotherapy) [III,B].

- Два курса платиносодержащей химиотерапии является эффективной альтернативой [III,B].
- Другой безопасной альтернативой является динамическое наблюдение за больным (особенно при противопоказании к лучевой терапии), однако это удлинит последующее наблюдение за больным (минимум до 5 лет) с необходимостью выполнения КТ брюшинного пространства [III,B].
- Больных carcinoma in situ яичка можно лечить лучевой терапией на пораженное яичко [III,B].

Оценка эффекта при I стадии

- Опухолевые маркеры определяются после орхофуникулэктомии для определения возможной резидуальной опухоли.

Наблюдение за больными с I стадией после лечения

- Рентгенография органов грудной клетки и физикальный осмотр через один месяц, каждые 3 месяца в первые 2 года, каждые 6 месяцев до 5 лет.
- КТ брюшной полости и таза через 1,2 и 5 лет показана пациентам, которым проводилась лучевая терапия на парааортальные лимфоузлы [V,D].
- Опухолевые маркеры определяются при каждом визите.

План лечения при метастатическом процессе

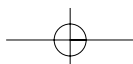
- При IIА - В стадии: “Dogleg” лучевая терапия до 30 Гр/ 15 фракций с 5 Гр непосредственно на узел [III,A]. Равноценным подходом может быть проведение химиотерапии, как при IС стадии [III,B].
- При IС - IV стадии: химиотерапия тремя курсами этопозид 100 мг/м² 1-5 дни, цисплатин 50 мг/м² в 1,2 дни или по 20 мг/м² 1-5 дни, ± блеомицин 30 МЕ 1, 8, 15 дни [I,A]. Блеомицин можно не использовать у пациентов >40 лет или с сопутствующими заболеваниями легких [IV,B].
- При рецидивах после “Dogleg” лучевой терапии: Рекомендуется проведение 3 курсов ВЕР или 4 курсов ЕР [V,D].

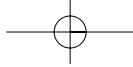
Оценка эффекта при метастатическом процессе

- Рентгенография органов грудной клетки, КТ и опухолевые маркеры через 1 месяц после лечения [IV,B].

Наблюдение после лечения по поводу метастатического процесса

- При нормальной КТ по окончании терапии: план наблюдения как при I стадии [IV,D].
- При наличии остаточной опухоли по данным КТ: контроль КТ каждые 6 месяцев до ее исчезновения.
- При больших остаточных или растущих образованиях необходимо рассмотреть вопрос об их биопсии или хирургическом удалении [III,B].
- Опухолевые маркеры необходимо определять при каждом визите.





Литература

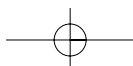
1. International Germ Cell Collaborative Group. International Germ Cell Consensus Classification: A prognostic Factor-Based Staging System for Metastatic Germ Cell Cancers. J. of Clinical Oncology, Vol 15, No 2 (February), 1997; pp 594-603.
2. Fossa, S.D.; Horwich, A.; Russell, J.M.; et al. Optimal Planning Target Volume for Stage I Testicular Seminoma: A Medical Research Council Randomized Trial. J Clin Oncol 1999; 17: 1146.
3. Warde P, Gospodarowicz M, Panzarella T, Management of stage II seminoma. J Clin Oncol 1998; 16: 716-24.
4. Simpson AB, Paul J, Graham J, Kaye SB. Fatal bleomycin pulmonary toxicity in the west Scotland 1991-1995: A review of patients with germ cell tumours. Br J Cancer 1998; 78: 1061-6.

Координатор рекомендаций для группы
по подготовке рекомендаций ESMO:

Robert A. Huddart, Institute of Cancer Research, Belmont, Surrey, UK

*Утверждено группой
по подготовке рекомендаций ESMO:
апрель 2002 г.*

*Перевод с английского
А.А. Трякин*





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

Заболееваемость

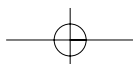
- В среднем заболеваемость раком яичка в Европе составляет 6,3, а смертность – 0,38 на 100 тыс. мужчин в год.
- Около 60% герминогенных опухолей являются несеминомными или смешанной гистологии, в 2-3% наблюдаются билатеральные опухоли.

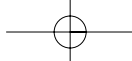
Диагноз

- Диагноз устанавливается на основании гистологического исследования яичка после выполнения орхофуникулэктомии [IV,B].
- Выполнение биопсии необходимо пациентам с внегонадными герминогенными опухолями забрюшинного пространства или средостения [IV,B]. Для исключения рака из первично невыявленного очага необходимо исследование опухолевых маркеров.
- Пациентам с обширным метастатическим поражением легких или других органов надо по экстренным показаниям начинать химиотерапию. Диагноз в этих случаях может быть установлен на основании сочетания типичной клинической картины и повышенных опухолевых маркеров - α -фетопротеина (АФП) и (-хорионического гонадотропина (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 орхэктомией для оценки прогноза в соответствии с прогностической классификацией IGCCCG.
- В обязательном порядке выполняются рентгенография грудной клетки, компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза [III,B].
- Необходимо выполнение МРТ (если нет - КТ) головного мозга у больных с β -ХГ > 10000 МЕ/л или имеющих свыше 10 легочных метастазов, по крайней мере у пациентов “плохой” прогностической группы [IV,B].
- Радиоизотопное скенирование костей скелета выполняется у больных с отдаленными метастазами или по клиническим показаниям [IV,B].
- Возможно выполнение биопсии здорового яичка, особенно при его атрофии ($V < 16$ мл) [III,A].
- Стадирование осуществляется в соответствии с классификацией TNM, желателен с применением Royal Marsden Hospital Staging. Обязательно определение прогностической группы согласно классификации IGCCCG:





Royal Marsden Hospital Staging

Стадия	Распространение заболевания
I	Опухоль ограничена только яичком; нет метастазов
Is	I стадия без адъювантной терапии
Im	I стадия по КТ с положительными маркерами
II	Поражение лимфоузлов ниже диафрагмы II A/ B/ C стадии: максимальный диаметр <2/ 2–5/ >5 см Поражение л/у над диафрагмой.
III	Стадии A/ B/ C как при II стадии Экстранодальные метастазы; Стадии A/ B/ C как при II стадии
Подклассификация метастазов в легкие:	L1: ≤ 3 метастазов; L2: > 3 метастазов; L3: > 3 метастазов с размером хотя бы одного из них > 2см
Поражение других органов:	H+: метастазы в печень, Vg+: метастазы в головной мозг, M+: в лимфоузлы средостения, N+: в лимфоузлы шеи.

International Germ Cell Consensus Classification (NSGCT)

Хороший прогноз

При наличии всего нижеприведенного:

- АФП <1000 нг/мл и β-ХГ <5000 МЕ/л (<1000 нг/л) **и**
- ЛДГ < 1,5 x верхняя граница нормы (ВГН) **и**
- Локализация первичной опухоли в яичке/забрюшинном пространстве **и**
- Отсутствие нелегочных висцеральных метастазов

Промежуточный прогноз

При наличии всего нижеприведенного:

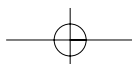
- АФП 1000-10000 нг/мл или β-ХГ 5000- 50000 МЕ/л или ЛДГ <1,5-10 x ВГН **и**
- Локализация первичной опухоли в яичке/забрюшинном пространстве **и**
- Отсутствие нелегочных висцеральных метастазов

Плохой прогноз

При наличии любого из нижеприведенного:

- АФП > 10000 нг/мл или β-ХГ > 50000 МЕ/л **или**
- ЛДГ >10 x верхняя граница нормы (ВГН) **или**
- локализация первичной опухоли в средостении **или**
- Наличие нелегочных висцеральных метастазов

- Пациенты с I стадией разделяются в две группы: низкого (20%) и высокого (40-50%) риска рецидива заболевания в зависимости от отсутствия/наличия сосудистой (лимфатической или венозной) инвазии. Общая выживаемость высокая (98% - 100%) независимо от использованной лечебной тактики. Выбор следует делать на основании возможной токсичности терапии.
- Для пациентов с планируемой химиотерапией или лучевой терапией на яичко следует рассмотреть вопрос о возможности криопрезервации спермы.





Лечение

- Лечение должен заниматься онколог, имеющий опыт в ведении больных герминогенными опухолями [II,B].
- Основные лечебные опции представлены ниже:

Категория	Рекомендовано	Альтернатива	Уровень доказательности
<i>Локализованный процесс (I стадия)</i>			
“Низкий” риск	Наблюдение	Забрюшинная лимфаденэктомия (ЗЛАЭ)	III,A
“Высокий” риск	Адьювантная химиотерапия a, b ВЕР x 2 цикла	Наблюдение или ЗЛАЭ	III,B
<i>Метастатический процесс (II – IV стадия)</i>			
“Хороший” прогноз	^a ВЕР x 3 курса	Нет	II,A
“Промежуточный” или “плохой” прогноз	^a ВЕР x 4 курса	Участие больного в подходящих исследованиях	II,A клинических

^a ВЕР - блеомицин 30 МЕ в/в, 1, 8, 15 дни; этопозид 100 мг/м² в/в 1-5 дни (или 165 мг/м² 1-3 дни); цисплатин 20 мг/м² 1-5 дни (или 50 мг/м² 1,2 дни).

^b Для пациентов, получающих адьювантно ВЕР, суммарная доза этопозида может быть уменьшена до 360 мг/м² [III,B]

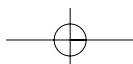
- Больных carcinoma in situ яичка можно лечить лучевой терапией на пораженное яичко (20 гр/ 10 фракций в течение двух недель) [III,B].

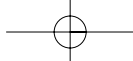
Оценка эффективности

- Необходимо перед каждым курсом химиотерапии определять опухолевые маркеры (в идеале - еженедельно), по окончании химиотерапии - повторить КТ [III,A].
- Остаточные образования по окончании химиотерапии следует всегда стремиться удалить [IV, A].

Наблюдение

- Для больных I стадией с динамическим наблюдением: физикальное обследование, рентгенография органов грудной клетки, опухолевые маркеры - ежемесячно в первый год, каждые 2 месяца во второй год, каждые 4 месяца на третий год, каждые 6 месяцев до 5 лет. КТ выполняется через 3, 6, 9, 12 и 24 месяцев [III,B].
- Больные после проведенной химиотерапии: физикальное обследование, рентгенография органов грудной клетки, опухолевые маркеры - каждые 2 месяца в первый год, каждые 3 месяца во второй год, затем каждые полгода до 5 лет и далее ежегодно. КТ выполняется только по клиническим показаниям [V,D].





Литература

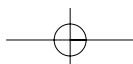
1. Harland SJ, Cook PA, Fossa SD et al. Intratubular germ cell neoplasia of the contralateral testis in testicular cancer: Defining a high risk group. J Urol 1998; 160: 1353-7.
2. International Germ Cell Collaborative Group. International Germ Cell Consensus Classification: A prognostic Factor-Based Staging System for Metastatic Germ Cell Cancers. J. of Clinical Oncology, Vol 15, No 2 (February), 1997: pp 594-603.
3. 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; 1762-8.
4. 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; 1106-13.
5. 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. of Clin.Oncol., pp 1629-1640, 2001.
6. Kaye SB, Mead GM, Fossa SD et al. Intensive Induction-Sequential Chemotherapy With BOP/VIP-B Compared With Treatment With BEP/EP for Poor-Prognosis Metastatic Nonseminomatous Germ Cell Tumor: A Randomized Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer Study. J.Clin.Oncol. 1998; 16; 692-701.
7. 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; 1287-93.

Координатор рекомендаций для группы
по подготовке рекомендаций ESMO:

Robert A. Huddart, Institute of Cancer Research, Belmont, Surrey, UK

*Утверждено группой
по подготовке рекомендаций ESMO:
апрель 2002 г.*

*Перевод с английского
А.А. Трякин*





Клинические рекомендации ESMO по диагностике и лечению при раке из невыявленного первичного очага (РНПО)

Заболеваемость

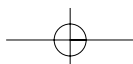
- РНПО представляет собой разнородную группу опухолей, первым проявлением которых являются метастазы и при обследовании не удается выявить первичный очаг. РНПО составляет около 3-5 % всех злокачественных новообразований.

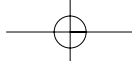
Диагноз

- Диагноз РНПО требует гистологической оценки с последующим распределением по группам:
 - а) Хорошо и умеренно дифференцированные аденокарциномы;
 - б) Низкодифференцированные карциномы;
 - в) Плоскоклеточный рак;
 - г) Недифференцированная опухоль;
 - д) Рак с нейроэндокринной дифференцировкой.
- Иммуногистохимическое исследование является обязательным для низкодифференцированных опухолей с целью исключить высоко чувствительные к химиотерапии и потенциально курабельные опухоли (такие как лимфомы и герминогенные опухоли).
- В случае аденокарциномы у мужчин необходимо определение уровня PSA, а у женщин при метастазах в подмышечные лимфоузлы - определение уровня экспрессии рецепторов эстрогена для выявления гормоночувствительных опухолей, подлежащих специфической терапии.

Стадирование и оценка прогноза

- 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 брюшной полости и малого таза [III, B].
- Последующие исследования, включая эндоскопические, должны отталкиваться от имеющихся симптомов и ранее полученных результатов [III, B]. У мужчин полезно исследовать содержание в крови опухолевых маркеров α -фетопротеина, β -хорионического гонадотропина и PSA для исключения потенциально курабельных экстрагонадных герминогенных опухолей или рака предстательной железы, где показана гормонотерапия [III, B].
- Подгруппы химиочувствительных и потенциально чувствительных опухолей, таких как опухоли взрослых средней возрастной группы с поражением в основном лимфоузлов низкодифференцированной карциномой и женщин с карциноматозом брюшины также не должны быть пропущены.





Лечение

- Терапия строится на индивидуальной основе с использованием нижеприведенных подходов с учетом клинико-морфологических данных [III,B]:

Подтип РНПО	Предлагаемая терапия
Низкодифференцированная карцинома, преобладание поражения лимфоузлов	Платиносодержащая химиотерапия
Карциноматоз брюшины у женщин	Как при стадии III FIGO рака яичников: платиносодержащая химиотерапия
Изолированное поражение подмышечных лимфоузлов у женщин	Как при раке молочной железы с аналогичным поражением лимфоузлов
Плоскоклеточный рак с поражением л/у шеи	Лучевая терапия при N1 – N2 поражении. Для более распространенного процесса – индукционная платиносодержащая химиотерапия.
Поражение печени, костей, обширное метастатическое поражение аденокарциномой	Низкотоксичная химиотерапия с ориентацией на симптоматический эффект или поддерживающая, симптоматическая терапия

Оценка эффекта

- Оценку эффекта рекомендуется производить после 2 - 3 курсов химиотерапии [V,D].

Наблюдение за больными

- Нет данных о необходимости наблюдения бессимптомных больных. Исследования проводятся по клиническим показаниям.

Литература

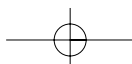
1. Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Lenzi R et al. Analysis of a diagnostic strategy for patients with suspected tumors of unknown origin. J Clin Oncol 1995; 13: 2094-103.
2. Briasoulis E, Pavlidis N. Cancer of Unknown Primary Origin. Oncologist 1997; 2: 142-52.
3. Greco FA, Hainsworth JD. The evolving role of paclitaxel for patients with carcinoma of unknown primary site. Semin Oncol 1999; 26:129-33.
4. Hainsworth JD, Greco FA. Treatment of patients with cancer of an unknown primary site. N Engl J Med 1993; 329: 257-63.

Координатор рекомендаций для группы по подготовке рекомендаций ESMO:

Evangelos Briasoulis, Christos Tolis, Nicholas Pavlidis, Ioannina University Hospital, Ioannina, Greece.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: апрель 2002 г.

Перевод с английского А.А. Трякин





Рекомендации ESMO по профилактике тошноты и рвоты, обусловленной проведением химиотерапии

Определение

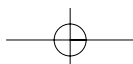
Острая тошнота и рвота	Возникает в течение 24 часов после начала химиотерапии
Отсроченная тошнота и рвота	Возникает через 24 часа и далее после проведения химиотерапии
Предварительная тошнота и рвота	Возникает до начала химиотерапии

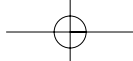
Необходимо исключить другие причины возникновения тошноты и рвоты

- Лучевая терапия, назначение радиосенсибилизаторов, инфекция, метаболические расстройства, электролитные нарушения, запор, кишечная непроходимость, кахексия, наличие метастазов в головной мозг, печень, кости, паранеоплазии, прием препаратов, вызывающих тошноту и рвоту (опиоиды, антибиотики, противогрибковые, амифостин).

Потенциальная эметогенность противоопухолевых препаратов

Высокая	Цисплатин ≥ 50 мг/м ² Мехлоретамин Стрептозотоцин Кармустин > 250 мг/м ² Циклофосфан > 1500 мг/м ² Дакарбазин
Умеренно высокая	Цисплатин < 50 мг/м ² Цитарабин > 1000 мг/м ² Карбоплатин Оксалиплатин Ифосфамид Кармустин ≤ 250 мг/м ² Циклофосфан ≤ 1500 мг/м ² Доксорубицин ≥ 60 мг/м ² Эпирубицин ≥ 90 мг/м ²
Умеренная	Топотекан Иринотекан Прокарбазин перорально Циклофосфан перорально Митоксантрон Гемцитабин Доцетаксел Паклитаксел Этопозид Тенипозид Метотрексат 50–250 мг/м ² Митомицин–С 5-фторурацил < 1000 мг/м ²
Низкая	Блеомицин Бусульфан в стандартных дозах Хлорамбуцил перорально Флюдарабин Гидреа (гидроксимочевина) Метотрексат ≤ 50 мг/м ² Винкристин/винбластин/винорельбин





Антиэметики

- Антагонисты рецепторов серотонина и кортикостероиды обычно назначают один раз в сутки. Однако для купирования отсроченной рвоты кортикостероиды назначают два раза в день. Антагонисты допамина назначаются 3-4 раза в день.
- Для проведения стандартной противорвотной терапии рекомендуется пероральное назначение препаратов [I,A].

Считается, что препараты, относящиеся к одному классу, обладают равной между собой эффективностью [I,A].

Противорвотные препараты	Доза для перорального приема (мг)
Антагонисты рецепторов серотонина (однократно ежедневно):	
Ондансетрон*	16–24
Гранисетрон**	2
Трописетрон	5
Доласетрон	100–200
Антагонисты допамина (3–4 раза в день)	
Метоклопрамид	20–30
Прохлорперазин	10–20
Домперидон***	20
Метопимазин****	15–30
Кортикостероиды (одноратно ежедневно)	
Дексаметазон*****	20
Преднизолон	100–150
Метилпреднизолон*****	100
Другие (1–4 раза в день)	
Лоразепам	1–2

* Для внутривенного введения ондансетрона используется доза 8 мг.

** Для внутривенного введения гранисетрона используется доза 1 мг.

*** Не для внутривенного введения.

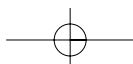
**** Не рекомендуется внутривенное введение.

***** Данная доза дексаметазона используется для профилактики тошноты, обусловленной введением цисплатина. Для предотвращения отсроченной рвоты кортикостероиды назначаются дважды в день.

***** Для внутривенного введения только.

Лечение

Противорвотные средства назначаются за 30-60 минут до начала химиотерапии. Если у больного в этот момент имеются тошнота или рвота, то антиэметики следует вводить внутривенно.





Острая тошнота и рвота

Эметогенная активность	Рекомендуемые противорвотные препараты
Высокая/умеренно–высокая	Антагонисты рецепторов серотонина + кортикостероиды [I,A/II,B]
Умеренная	Антагонисты рецепторов серотонина или кортикостероиды или антагонисты допамина или без проведения профилактики.*
Низкая	Без проведения противорвотной профилактики [V,D].

* Нет научно-обоснованных рекомендаций.

Препараты расположенные в таблице эметогенной активности от топотекана до паклитаксела скорее всего нуждаются в проведении профилактики тошноты и рвоты, в то время как препараты, расположенные от эпопозида до 5-фторурацила не нуждаются в проведении противорвотной терапии.

Отсроченная тошнота и рвота

Эметогенная активность	Рекомендуемые противорвотные препараты
Высокая/умеренно–высокая	Кортикостероиды (+ антагонисты рецепторов серотонина или антагонисты допамина) [II,A/III,B].
Умеренная/низкая	Без проведения противорвотной профилактики [V,D].

Особые ситуации	Рекомендации
Многодневная химиотерапия	В дни проведения химиотерапии профилактика острой тошноты и рвоты, профилактика отсроченной рвоты на следующий день после окончания химиотерапии.
Рефрактерная тошнота и рвота	Добавить антагонисты допамина к антагонистам рецепторов серотонина и кортикостероидам [V,D].
Предварительная тошнота и рвота	Назначить лоразепам /аутотренинг [V,D].
Высокодозная химиотерапия	Кортикостероиды, антагонисты рецепторов серотонина или антагонисты допамина внутривенно в полных дозах [III,C].

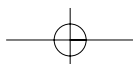
Литература

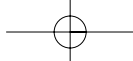
1. Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer: Results of the Perugia Consensus Conference. Ann Oncol 1999; 9: 811-9.
2. Gralla RJ, Osoba D, Kris MG et al. Recommendations for guidelines for the use of antiemetics: Evidence-based clinical practice guidelines. J Clin Oncol 1999, 17: 2971-94.

Координатор рекомендаций для группы
по подготовке рекомендаций ESMO:
Jorn Herrstedt, University Hospital Herlev, Herlev, Denmark.

Утверждено группой
по подготовке рекомендаций ESMO:
апрель 2002 г.

Перевод с английского
проф. С.А. Тюляндин





Рекомендации ESMO по использованию колоние–стимулирующих факторов (КСФ)

Определение фебрильной нейтропении (ФН)

- Фебрильная нейтропения характеризуется повышением температуры в подмышечной области выше $38,5^{\circ}\text{C}$ 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

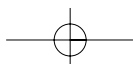
- Несмотря на относительно высокую частоту глубоких нейтропений, обусловленных проведением стандартной химиотерапии для лечения различных злокачественных новообразований за исключением острого лейкоза, частота ФН, других осложнений и смертности относительно невелика.

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

- оценка токсичности проводится по критериям ВОЗ
- Данная частота ФН и ее осложнений не подтверждает необходимость рутинного использования КСФ, таких как гранулоцитарного колоние-стимулирующего фактора (Г-КСФ) и гранулоцитарномacroфагального колоние-стимулирующего фактора (ГМ-КСФ), у больных, получающих стандартную химиотерапию.

Показания к первичной профилактики ФН с использованием КСФ

Показания	Ожидаемый эффект
Частота ФН при проведении данного режима химиотерапии более 40% или	Ускоряет восстановление числа нейтрофилов [I], уменьшает продолжительность периода лихорадки [I], использования внутривенных антибиотиков [I], и пребывание в стационаре [I].
Редукция доз противоопухолевых препаратов ухудшает результаты терапии [A]	Не влияет на смертность от инфекционных осложнений на фоне ФН [I], на общую продолжительность жизни больных, получающих химиотерапию [I].





Особые показания для назначения КСФ при проведении стандартной химиотерапии

Показания	Особые ситуации	Использование КСФ
Первичная профилактика	Снижение резервов костномозгового (АЧН $<1,5 \times 10^9/\text{л}$) вследствие: <ul style="list-style-type: none"> ранее проведенной химиотерапии или ранее проведенной лучевой терапии с облучением $>20\%$ костного мозга. наличие вируса иммунодефицита человека (СПИД) Сниженный общий статус больного Проведение химиотерапии на фоне активной инфекции. 	кровотворения Да [III,C] Да [II,B] Да
Вторичная профилактика	<ul style="list-style-type: none"> Вероятность возникновения опасной для жизни-инфекции во время следующего курса лечения Редукция доз ниже порогового уровня или увеличение интервала между курсами лечения или нежелательность редукции доз или увеличения интервалос в связи с ухудшением результатов 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

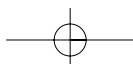
Дозы, режим и путь введения Г(ГМ)–КСФ

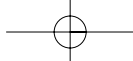
- Рекомендуется использовать Г-КСФ в ежедневной дозе 5 мкг/кг или ГМ-КСФ 250 мкг/м^2 подкожно или внутривенно через 24-72 часа после введения последней дозы противоопухолевых препаратов до достижения стабильного и достаточного АЧН (достижения АЧН $>10 \times 10^9/\text{л}$ не является обязательным).

Внимание. Введение Г(ГМ)-КСФ *противопоказано* во время облучения органов грудной клетки в связи с повышенным риском развития осложнений и смерти от них [I,A]. КСФ повышают риск развития глубокой тромбоцитопении при назначении непосредственно до или совместно с химиотерапией.

Назначение Г(ГМ)–КСФ в особо опасных ситуациях

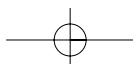
- Лечение острых лейкозов, проведение высокодозной химиотерапии с последующим восстановлением кроветворения с помощью аутологичных





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.



Показания к назначению Г(ГМ)–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	Ускоряет восстановление числа нейтрофилов [I,A]. <i>Не влияет</i> на смертность от инфекционных осложнений на фоне ФН [I,C], на общую продолжительность жизни больных, получающих химиотерапию [I,C].
Острый лимфобластный лейкоз	Да?	Ускоряет восстановление числа нейтрофилов [I,A]. <i>Не влияет</i> на смертность от инфекционных осложнений на фоне ФН [I,C], на общую продолжительность жизни больных, получающих химиотерапию [I,C].



Г(ГМ)–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 [1].
- *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(ГМ)–КСФ после пересадки аллогенных стволовых клеток

- Рекомендуется назначение КСФ начиная с 5-7 дня после пересадки аллогенного костного мозга. Это ускоряет восстановление АЧН. 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. Мобилизованные с помощью КСФ из периферической крови стволовые клетки быстрее восстанавливают АЧН до нормального по сравнению с трансплантацией стволовых клеток костного мозга и назначением КСФ [1,А].
- *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.

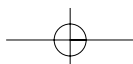
Литература

1. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-related neutropenia. N Engl J Med 1993; 328: 1323-32.
2. ASCO Recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: Evidence-based clinical practice guidelines. J Clin Oncol 1994; 12: 2471-508.
3. Update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: Evidence-based clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2000; 18: 3558-85.

Координатор рекомендаций для группы
по подготовке рекомендаций ESMO:
Richard Greil, University of Innsbruck, Innsbruck Tyrol, Austria.

*Утверждено группой
по подготовке рекомендаций ESMO:
апрель 2002 г.*

*Перевод с английского
проф. С.А. Тюлядин*





Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при саркоме Юинга

Заболеваемость

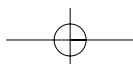
- Заболеваемость составляет 0,1 случая на 100 тыс. чел. в год. Ее пик приходится на детский и подростковый возраст с медианой 14 лет, 90% больных младше 20 лет. 50% опухолей поражают конечности, 20% – кости таза. Смертность составляет около 0,05 случая на 100 тыс. чел. в год

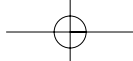
Диагноз

- Пациент с подозрением на саркому кости по данным рентгенологического исследования должен быть без выполнения биопсии направлен в специализированный центр. Для саркомы Юинга характерно формирование большого мягкотканного компонента. Для гистологической верификации диагноза выполняется пункционная или открытая биопсия. Семейство сарком Юинга включает классическую саркому Юинга и примитивную нейроэктодермальную опухоль (PNET), лечение которых идентично. Семейство сарком Юинга являются редкими опухолями, происходящими из примитивных невральных элементов костного мозга, и составляют около 10% всех костных сарком. Из других детских опухолей они выделяются экспрессией гена M1C2, определяемой иммуногистохимическим методом. Более 90% опухолей имеют транслокацию t(11;22)(q24;q12), выявляемую цитогенетически или ПЦР.

Стадирование и оценка прогноза

- Перед биопсией выполняется радиологическое исследование пораженной кости. Метастазы в легкие должны быть исключены при помощи КТ, а метастазы в кости – скintiграфией костей скелета. Световая микроскопия аспирата костного мозга обязательна для исключения опухолевого поражения. Юношам должна предлагаться возможность криопрезервации спермы.
- Приблизительно у 20% больных на момент постановки диагноза выявляются метастазы, в основном в легких, костях, костном мозге. Негативными прогностическими факторами являются: наличие метастазов, локализация опухоли в костях таза, диаметр опухоли > 8-10 см, возраст старше 15 лет, повышенный уровень ЛДГ, плохой морфологический ответ опухоли на предоперационную химиотерапию и лучевую терапию при их локальном использовании [III, B]. При изолированных метастазах в легкие прогноз лучше, чем при поражении костей (30% vs. 10% 5-летняя выживаемость, соответственно) [IV, C].





Лечение

Локализованный опухолевый процесс

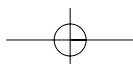
- Включение химиотерапии в программу комбинированного лечения значительно улучшило 5-летнюю выживаемость ($c < 10\%$ до 60%) [Ш, В]. Чаще всего используются доксорубин, винкристин, циклофосфамид, ифосфамид, дактиномицин и этопозид. Обычно проводится 12-15 курсов химиотерапии, продолжительность лечения 8-12 месяцев. В некоторых протоколах интенсивность и продолжительность химиотерапии варьируют в зависимости от принадлежности к группе риска. Лечение состоит из индукционной химиотерапии (3-6 курсов), последующего локального воздействия на опухоль и консолидирующей химиотерапии (8-10 курсов). Локальная терапия подразумевает использование хирургического подхода, лучевой терапии или их комбинации. Несмотря на то что саркома Юинга является высокочувствительной к облучению опухолью, оперативное лечение более предпочтительно для достижения локального контроля. Должно выполняться широкое отступление от опухоли края резекции, а использование лучевой терапии ограничивается пациентами с нерадикально выполненными операциями или неоперабельной опухолью. Доза облучения зависит от локализации опухоли, но должна составлять 40-45 Гр для микроскопических и 50-60 Гр для макроскопических остаточных проявлений болезни.

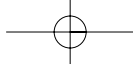
Метастатический и рецидивный опухолевый процесс

- Пациенты с метастатической формой заболевания должны получать такую же стандартизированную химиотерапию, как и больные с локализованным процессом [Ш, С]. Для больных с метастазами в легкие, достигших полного эффекта, должна быть рассмотрена возможность тотального облучения легких. Торакотомия также может быть использована для удаления ограниченной резидуальной макроскопической опухоли. Обычно показано проведение дополнительного облучения имеющих костных метастазов. Терапия для пациентов с системными или местными рецидивами должна носить паллиативный характер [Ш, С], за исключением больных с ограниченным рецидивом после длительного безрецидивного периода.

Наблюдение

- Обследование больных (рентгенография органов грудной клетки) проводится каждые 3 месяца в течение первых 3 лет после окончания терапии, затем каждые полгода в течение 5 лет и каждые 8-12 месяцев в течение 10 лет. В идеале больных следует наблюдать дольше из-за поздней токсичности и 5%-го риска развития вторичных опухолей (в частности, острого миелолейкоза, независимого от лучевой терапии, и вторичных сарком в полях облучения) [Ш, В].





Литература

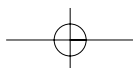
1. Grier HE. The Ewing family of tumors. Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumors. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44: 991-1004.
2. Craft A, Cotterill S, Malcolm A et al. Ifosfamide-containing chemotherapy in Ewing's sarcoma: The Second United Kingdom Children's Cancer Study Group and the Medical Research Council Ewing's Tumor Study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3628-3633.
3. Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M et al. Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3108-3114.
4. Dunst J, Jrgens H, Sauer R. Radiation therapy in Ewing's sarcoma: An update of the CESS 86 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 919-930.
5. Kushner BH, Meyers PA. How effective is dose-intensive/myeloablative therapy against Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor metastatic to bone or bone marrow? The Memorial Sloan-Kettering experience and a literature review. *J Clin Oncol* 2001; 19: 870-880.

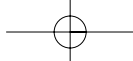
Координатор рекомендаций для группы
по подготовке рекомендаций ESMO:

Gunnar Saeter, The Norwegian Radium Hospital, Montebello,
Dept. Oncology and Radio-therapy, Oslo, Norway.

*Утверждено группой
по подготовке рекомендаций ESMO:
август 2002 г.*

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





Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при остеосаркоме

Заболеваемость

- Заболеваемость составляет 0,3 случая на 100 тыс. чел. в год. Ее пик приходится на подростковый возраст с медианой 16 лет. В 65% случаев опухоль поражает конечности, другие локализации чаще встречаются в более старшем возрасте. Смертность составляет около 0,15 случая на 100 тыс. чел. в год

Диагноз

- Пациент с подозрением на саркому кости по данным рентгенологического исследования должен быть без выполнения биопсии направлен в специализированный центр. Для гистологической верификации диагноза выполняется открытая биопсия. Остеосаркома подразделяется на остеобластический, хондробластический, фибробластический, телеангиоэктатический и смешанный подтипы. Под параостальной остеосаркомой понимается опухоль низкой степени злокачественности, развивающаяся на поверхности кости.

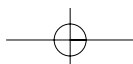
Стадирование и оценка прогноза

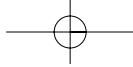
- Перед биопсией выполняется лучевое исследование пораженной кости. Метастазы в легкие должны быть исключены при помощи КТ, а метастазы в кости – скинтиграфией костей скелета. Выполняются общий и биохимический анализы крови с оценкой почечной функции (клиренс креатинина), уровня электролитов, включая магний, трансаминаз, щелочной фосфатазы (ЩФ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Если на первом этапе проводится химиотерапия, то все исследования должны быть повторены перед операцией. Юношам должна предлагаться возможность криопрезервации спермы. Стадирование чаще всего осуществляется по системе Enneking, которая основывается на степени злокачественности, распространенности процесса на костной поверхности и наличии определяемых метастазов. Приблизительно в 70% случаев определяется IV стадия заболевания (опухоль высокой степени злокачественности, распространяющаяся на прилежащие мягкие ткани без определяемых метастазов).
- Негативными прогностическими факторами являются: наличие определяемых метастазов на момент постановки диагноза, возраст старше 40 лет, локализация опухоли не на конечностях, большой объем опухоли, повышение уровня ЩФ и ЛДГ и плохой морфологический ответ опухоли на предоперационную химиотерапию [III, B].

Лечение

Локализованный опухолевый процесс

- Химиотерапия как часть комбинированного лечения значительно улучшает 5-летнюю выживаемость у больных с локализованным процессом (с





20% до 60%) [II, A]. Хотя большинство протоколов используют пред- и послеоперационную химиотерапию, до сих пор не доказано, что это улучшает результаты в сравнении с одной послеоперационной химиотерапией [II, C]. Морфологическая оценка ответа опухоли после 4-6 курсов предоперационной химиотерапии дает важную прогностическую информацию. Однако у больных с плохим ответом послеоперационная химиотерапия не приводит к улучшению выживаемости [IV, C].

- Используется интенсивная химиотерапия на основе комбинации доксорубицина и цисплатина. Многие центры добавляют ифосфамид и высокие дозы метотрексата с лейковорином. Продолжительность химиотерапии варьируют от 6 до 12 месяцев.
- В специализированных центрах операции с сохранением конечности удается выполнить в 80% случаев. Широкое отступление края резекции от опухоли важно для профилактики местных рецидивов вне зависимости от опухолевого ответа [III, B].

Метастатический и рецидивный опухолевый процесс

- При лечении метастатических форм заболевания используется полихимиотерапия, метастазэктомия. Для этих целей может выполняться повторная торакотомия. Выбор второй линии химиотерапии зависит от ранее проведенной химиотерапии. Чаще всего используются высокие дозы метотрексата, ифосфамид и этопозид. При рецидивах ограниченных метастатическим поражением легких полное хирургическое удаление метастазов может способствовать достижению 40%-ной 5-летней выживаемости [IV, B].

Наблюдение

- Обследование больных (рентгенография органов грудной клетки) проводится каждые 3 месяца в течение первых 3 лет после окончания терапии, затем каждые полгода в течение 5 лет и каждые 8-12 месяцев в течение 10 лет. У детей срок наблюдения, в идеале, должен быть дольше для выявления поздней токсичности.

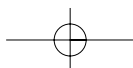
Литература

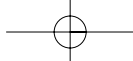
1. Bramwell VH. The role of chemotherapy in the management of non-metastatic operable extremity osteosarcoma. *Semin Oncol* 1997; 24: 561-571.
2. S ter G, Bruland OS, Foller s G et al. Extremity and non-extremity high-grade osteosarcoma. *Acta Oncol* 1996; 35 Suppl 8: 129-134.
3. Picci P, Sangiorgi L, Rougraff BT et al. Relationship of chemotherapy-induced necrosis and surgical margins to local recurrence in osteosarcoma. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2699-2705.
4. S ter G, Hoie J, Stenwig AE et al. Systemic relapse of patients with osteogenic sarcoma. Prognostic factors for long term survival. *Cancer* 1995; 75, 1084-1093.

Координатор рекомендаций для группы
по подготовке рекомендаций ESMO:
Gunnar Saeter, The Norwegian Radium Hospital, Montebello,
Dept. Oncology and Radio-therapy, Oslo, Norway.

*Утверждено группой
по подготовке рекомендаций ESMO:
август 2002 г.*

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





Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при вновь диагностированных фолликулярных лимфомах

Заболеваемость

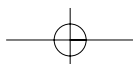
- Фолликулярные лимфомы представляют по распространенности второй наиболее частый подтип нодальных злокачественных лимфом. Заболеваемость быстро повышается на протяжении последних десятилетий и с 1950 года увеличилась с 5-6 случаев на 1100 тыс. чел. в год до более чем 13-15 случаев на 100 тыс. чел. в год в настоящее время.

Диагноз

- Диагноз всегда должен быть установлен по эксцизионной биопсии лимфоузла, которая позволяет получить достаточное количество биопсийного материала для того, чтобы выполнить свежую заморозку и фиксацию его в формалине. Для достижения адекватного качества материал следует доставить в патологоанатомическое отделение с высококвалифицированным персоналом.
- Пункционная биопсия или трепанобиопсия не достаточны для правильной диагностики и должны быть использованы только у отдельных больных, нуждающихся в немедленном лечении.
- Гистологическое заключение должно соответствовать классификации ВОЗ.

Стадирование и оценка прогноза

- Поскольку терапия в значительной степени определяется стадией заболевания, необходимо тщательно устанавливать исходную стадию, особенно у небольшой группы больных с начальными стадиями I и II (15-20%).
- В первичное обследование следует включать: КТ-исследование желудка и таза, рентгенографию или КТ-исследование грудной клетки, аспирацию и биопсию костного мозга [IV, C].
- Лабораторные исследования включают развернутый анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, биохимический анализ с определением уровня ЛДГ, мочевой кислоты, а также обязательные исследования на ВИЧ-инфекцию, гепатиты В и С.
- Стадия устанавливается в соответствии с классификацией Ann Arbor с указанием локализации массивного поражения.
- С целью оценки прогноза некоторыми группами исследователей рекомендуется определение международного прогностического индекса (PI), хотя его целесообразность при фолликулярных лимфомах не доказана [III, C].





Лечение

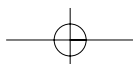
- Для небольшого числа больных с ограниченными стадиями I и II лучевая терапия является методом выбора с возможностью потенциального излечения. Лучевую терапию следует проводить расширенными полями облучения.
- Для значительной части пациентов с распространенными III и IV стадиями пока еще не существует излечивающей терапии [II, B]. Поскольку естественное течение болезни характеризуется спонтанными регрессиями в 15-20% случаев и варьируется от случая к случаю, следует начинать химиотерапию при появлении B-симптомов, ухудшении гемопоэза, массивном поражении или прогрессировании лимфомы [II, B].
- Первичная химиотерапия включает комбинированные режимы COP, CNOP или такие одиночные агенты, как флюдарабин или хлорамбуцил. Целесообразность добавления анти-CD20 антител к первоначальной химиотерапии находится в стадии изучения. Не доказано преимущество пуриновых аналогов над обычными циторедуктивными режимами [II, B].
- После первоначального лечения стандартной тактикой является “ждать и наблюдать”. Возможности последующих терапевтических методов, такие как интерферонотерапия или миелоаблативная радиохимиотерапия с трансплантацией стволовых клеток, исследуются [II, B].

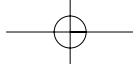
Оценка эффективности

- Адекватное радиологическое исследование должно проводиться после 2 курсов терапии и последнего цикла химиотерапии, а также в случае сомнения в адекватном эффекте. Пациенты с неполной ремиссией или отсутствием ответа должны рассматриваться в качестве кандидатов для проведения ранней терапии спасения.

Наблюдение

- Анамнез и физикальный осмотр проводятся один раз в каждые 3 месяца на протяжении первых 2 лет, каждые шесть месяцев в течение последующих 3 лет и затем один раз в год, при этом внимание акцентируется на возможности развития вторичных опухолей [V,D].
- Анализ крови и ЛДГ выполняются через 3, 6, 12 и 24 месяца, и далее только по необходимости при оценке подозрительных симптомов.
- На первом, втором и пятом годах наблюдения проводится оценка функции щитовидной железы у пациентов, ранее получавших лучевую терапию на область шеи [III,A].
- Минимальные адекватные радиологические или ультразвуковые исследования проводятся через 6, 12 и 24 месяца после окончания лечения.





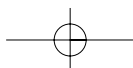
Литература

1. 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.
2. Stuschke M, Hoederath A, Sack H. Extended field and total central lymphatic radiotherapy for early stages nodal centroblastic-centrocytic lymphoma: Results of a prospective multi-center study. Cancer 1997; 80: 2273-2284.
3. Horning SJ, Rosenberg SA. The natural history of initially untreated low-grade non-Hodgkin s lymphomas. N Engl Med 1984; 311: 1471-1475.
4. Solal-C ligny P, Lepage E, Brousse N et al. Doxorubicin-containing regimen with or with-out interferon alpha — 2b for advanced follicular lymphomas: Final analysis of survival and toxicity in the Groupe d'Etude des Lymphomes folliculaires 86 trial. J Clin Oncol 1998; 16:2332-2338.
5. Hiddemann W, Unterhalt M, Wasignificantly prolongs the disease—free interval in patients with low-grade lymphomas as compared to standard maintenandt H. et al. Myeloablative radiochemotherapy followed by blood-stem cell-transplantation nce with interferon alpha: results of a prospective randomized comparison by the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). Blood 1998; 94 (Suppl. 1): 610a.

Координатор рекомендаций для группы
по подготовке рекомендаций ESMO:
Wolfgang Hiddemann, Klinikum Grosshadern, Med. Klinik III,
H matologie/Onkologie, M nchen, Germany.

*Утверждено группой
по подготовке рекомендаций ESMO:
август 2002 г.*

*Перевод с английского
к.м.н. П.А. Зейналова*





Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению за взрослыми пациентами с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ)

Заболеваемость

- Показатель заболеваемости ОМЛ среди взрослых в Европе составляет 5-8 случаев на 100 тыс. чел. в год. Смертность составляет приблизительно 4-6 случаев на 100 тыс. чел. в год.

Диагноз

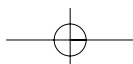
- Диагностика ОМЛ требует исследования периферической крови и аспирата костного мозга. Диагностический процесс должен включать морфологический, цитохимический, иммунофенотипический и цитогенетический анализы.

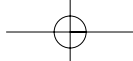
Оценка риска

- Для оценки риска ОМЛ используются возраст больных, исходное количество лейкоцитов, вариант ОМЛ, данные кариотипа, общее состояние пациентов, у которых возможны осложнения при интенсивной химиотерапии. Пожилые больные (старше 60 лет) имеют неблагоприятный прогноз и более предрасположены к осложнениям лечения. ОМЛ с хромосомными транслокациями t(15;17) (острый промиелоцитарный лейкоз; ОПЛ), t(16;16) (включая острый миеломоноцитарный лейкоз с избытком эозинофильных гранулоцитов) рассматриваются как благоприятные [II, A]. Предшествующий или сопутствующий миелодиспластический синдром или сложные нарушения кариотипа являются неблагоприятными прогностическими факторами.
- В случае подозрения на грибковую инфекцию могут быть выполнены КТ исследование органов грудной клетки и ультразвуковое или КТ исследование брюшной полости для оценки возможных патологических изменений печени, селезенки, лимфатических узлов и почек. Кардиологическое исследование, включающее эхокардиографию, рекомендуется для пациентов с факторами риска или с кардиологическими заболеваниями в анамнезе [A].
- Перед постановкой центральных венозных катетеров в дополнение к общеклиническому и биохимическому анализам проводится исследование коагулограммы. HLA-типирование должно проводиться пациентам, которые являются кандидатами для аллогенной трансплантации костного мозга или стволовых клеток, а также членам их семей [A].

Лечение

- Лечение подразделяется на индукционную и консолидирующую химиотерапию. Терапия с целью излечения должна планироваться во всех возможных случаях. Кандидаты для аллогенной трансплантации стволовых





клеток должны быть идентифицированы как можно раньше во время индукции. Больные с плохим исходным состоянием и с сопутствующими заболеваниями, так же как и пожилые больные, не подлежат курабельному лечению и должны получать поддерживающую терапию.

- Во всех возможных случаях лечение больных ОМЛ должно проводиться в рамках клинических исследований и в лечебных центрах, предлагающих мультидисциплинарный подход. Такие центры должны иметь соответствующую инфраструктуру, включающую гематологическую и медицинскую онкологическую службу, а также отделение трансплантации костного мозга, инфекционное отделение и трансфузионную службу.

Индукционная химиотерапия

- Химиотерапия должна быть отложена до получения результатов по материалам всех диагностических тестов. Пациентам с чрезмерным лейкоцитозом в срочном порядке должен быть проведен лейкоферез до начала индукционной химиотерапии.
- Индукционная химиотерапия должна включать антрациклины и цитозин-арабинозид [II, A]. Пациенты, у которых не наблюдается эффекта после 1-2 циклов лечения, признаются рефрактерными. При ОПЛ в индукционную химиотерапию дополнительно должна включаться трансретиноевая кислота (ATRA) [II, A].

Консолидирующая терапия

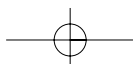
- Пациенты, достигшие клинической и гематологической ремиссии, должны пройти один или несколько циклов консолидирующей терапии [II, A]. Единого мнения о стратегии лечения после достижения ремиссии нет. Пациентам с благоприятными факторами риска должна проводиться только химиотерапия, предпочтительно с включением высоких доз цитарабина. Другие пациенты с HLA-идентифицированным сиблингом являются кандидатами для аллогенной трансплантации стволовых клеток в период первой ремиссии [III, A]. Больные с промежуточным риском и не имеющие донора в семьях могут рассматриваться в качестве кандидатов для аллогенной трансплантации с использованием подходящего неродственного донора [III, A]. Роль высокодозной консолидирующей химиотерапии с аутологичной трансплантацией стволовых клеток при ОМЛ является спорной. Поддерживающая химиотерапия и ATRA являются необходимыми при ОПЛ [III, A].

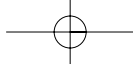
Лечение рецидивов или рефрактерных больных

- Пациенты, достигшие второй или последующей ремиссии, могут рассматриваться в качестве кандидатов для аллогенной трансплантации от неродственного донора. При рецидиве ОПЛ триоксид мышьяка может индуцировать ремиссию у части больных, рефрактерных к ATRA [III, B].

Оценка эффективности

- Ответ на индукционную терапию мониторируется клиническими исследованиями, серией подсчетов показателей периферической крови и аспирата костного мозга. Во время аплазии, вызванной индукцией, аспи-





рат костного мозга должен исследоваться для определения раннего костномозгового ответа или сохранения лейкемических бластов. Обычными критериями ремиссии ОМЛ являются нормальная клеточность костного мозга, нормальная морфология гемопоэза и уровень бластов < 5% при оценке костного мозга в мазках [В].

Наблюдение

- Пациенты находятся под клиническим наблюдением с гематологическим обследованием для выявления раннего рецидива. Не определено значение периодического исследования костного мозга у пациентов с ремиссией без каких-либо клинических и гематологических доказательств рецидива.

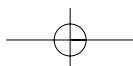
Литература

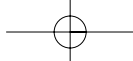
1. Cheson BD, Cassileth PA, Head DR et al. Report on the National Cancer Institute-sponsored workshop on definitions of diagnosis and response in acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 1990; 8: 813-819.
2. Grimwade D, Walker H, Oliver F et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1612 patients entered into the MRC AML 10 trial. Blood 1998; 92: 2322-2333.
3. National Comprehensive Cancer Network NCCN. Appelbaum FR, Baer MR, Carabasi MN et al. NCCN practice guidelines for acute myelogenous leukemia. Oncology 2000; 14: 53-61.
4. Zittoun RA, Mandelli R et al. Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. New Engl J Med 1995; 332: 217-223.

Координатор рекомендаций для группы
по подготовке рекомендаций ESMO:
Martin F. Fey, Institute of Medical Oncology,
Inselspital and University of Berne,
Berne, Switzerland.

*Утверждено группой
по подготовке рекомендаций ESMO:
август 2002 г.*

*Перевод с английского
к.м.н. О.Ю.Баранова*





Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при меланоме кожи

Заболеваемость

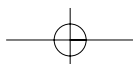
- Средний показатель заболеваемости меланомой кожи в странах Евросоюза составляет 9 случаев на 100 тыс. чел. в год. Заболеваемость возрастает с увеличением географической широты, т.е. с преобладанием населения с менее пигментированной кожей: от 3-5 случаев на 100 тыс. чел. в год в странах Средиземноморья до 12-17 случаев в северных странах. Смертность составляет 2,3 случая на 100000/год и в меньшей степени зависит от географической широты. Возросшая экспозиция к ультрафиолетовому излучению, вероятно, обуславливает рост заболеваемости на протяжении последних десятилетий.

Диагноз

- Подозрительные образования характеризуются асимметричностью, нечеткостью границ, неоднородным цветом, диаметром > 6 мм, а также изменением цвета, уровня и размеров за последние месяцы (“правило ABCDE”).
- Диагноз должен быть поставлен после выполнения полной эксцизионной биопсии опухолевого образования с отступом 2 мм от края опухоли с последующим морфологическим исследованием материала в специализированном онкологическом учреждении.
- Гистологическое заключение должно соответствовать классификации ВОЗ и включать в себя максимальную толщину опухоли в миллиметрах (по Breslow), уровень инвазии (по Clark I-V), расстояние до краев резекции, наличие изъязвления и признаков регрессии.

Стадирование и оценка прогноза

- Для исключения сателлитных образований, транзиторных метастазов, метастазов в регионарные лимфоузлы и системных метастазов необходим общий осмотр пациента [V, D].
- Для исключения диссеминации процесса рекомендуется выполнение рентгенографии грудной клетки, общего анализа крови, определение уровня ЛДГ и щелочной фосфатазы в сыворотке крови [V,D].
- Выполнение УЗИ органов брюшной полости и регионарных лимфоузлов проводится только у пациентов с толщиной опухоли >1 мм или при подозрительных клинических находках. Последующие радиологические тесты проводятся по клиническим показаниям [V, D]. ПЭТ-исследование не имеет преимуществ на этапе первичного стадирования процесса у больных с клинически локальными стадиями меланомы [III].
- Распределение больных по группам риска проводится в соответствии с новой классификацией AJCC (2002) и основано на толщине (по Breslow) первичной опухоли, наличии изъязвления, локорегионарных или системных метастазов.

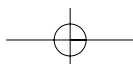


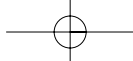


АЖС	TNM	10-летняя выживаемость	Критерии стадирования
IA	T1aN0M0	87,9%	T1a=Breslow <1мм, отсутствует ульцерация (U-) и уровень инвазии по Clark <III
IB	T1bN0M0	83,1%	T1b=Breslow <1мм с ульцерацией (U+) или уровень инвазии по Clark >IV
	T2aN0M0	79,2%	T2a=Breslow 1,01–2,0 мм, U-
IIA	T2b/T3aN0M0	64,4/63,8%	T2b=Breslow 1,01–2,0 мм, U+/ T3=2.01–4.0 мм, U-
IIB	T3b/T4aN0M0	53,9/50,8%	T3b=Breslow 2,01–4,0 мм, U+/ T4=>4.0 мм, U-
IIC	T4bN0M0	32,3%	T4b=Breslow >4,0 мм, U+
IIIA	Любая TaN1a/ N2a M0	63,0/56,9%	U-, N1a=микрометастазы в 1 л/у/ N2=2–3 л/у
IIIB	Любая TbN1a/ N2aM0	47,7/35,9%	U+, N1a=микрометастазы в 1 л/у/ N2=2–3 л/у
IIIC	Любая TbN1b/ N2bM0	24,4/15,0%	U+, N1b=макрометастаз в 1 л/у/ N2=2–3 л/у
	Любая TN3M0	18,4%	U- или U+, N3=>4 л/у, сателлитные или транзиторные метастазы
IV	Любая T любая N M1a	15,7%	M1a=кожные, подкожные метастазы при нормальном уровне ЛДГ в сыворотке крови
	Любая T любая NM1b	2,5%	M1b=метастазы в легкие при нормальном уровне ЛДГ
	Любая T любая NM1c	6,0%	M1c=повышенный уровень ЛДГ и/или внелегочные висцеральные метастазы

Лечение локальных стадий

- Необходимо широкое иссечение первичной опухоли в пределах здоровых тканей с краями резекции от границы опухоли [II-III, A]:
 - 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.
- Не рекомендуется рутинное выполнение избирательной лимфаденэктомии или проведение лучевой терапии на регионарные лимфатические узлы [II, B].
- Биопсия сторожевого лимфатического узла и при его поражении последующее полное удаление регионарных лимфоузлов может являться полезной процедурой, которая должна выполняться только в специализированных учреждениях специалистами, хорошо владеющими подобной методикой.
- В настоящее время не существует стандартной адьювантной терапии для пациентов с высоким риском рецидива заболевания. Адьювантная иммуно-





терапия высокими дозами интерферона приводит только к значимому увеличению безрецидивной выживаемости, но не общей выживаемости больных. Результат подобной терапии должен быть сбалансирован с токсичностью, обусловленной данным лечением [III]. Адьювантная иммунотерапия другими цитокинами с включением интерлейкина-2, вакцинация и иммунохимиотерапия являются спорными 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 кожи головы и шеи.

Лечение локорегионарных стадий

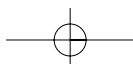
- Радикальная резекция пораженных регионарных лимфоузлов должна выполняться всем пациентам, способным перенести хирургическое вмешательство [II-III, C].
- При наличии транзиторных метастазов или неоперабельных первичных опухолей конечностей может быть применена изолированная регионарная перфузионная 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 [V, D].
- Данные о целесообразности адьювантной системной терапии после выполнения радикальной резекции соответствуют данным об этом подходе при локальных стадиях заболевания. Стандартной адьювантной терапии не существует.

Лечение диссеминированных стадий

- Не существует доказательств, что системная терапия приводит к значительному увеличению продолжительности жизни больных. Паллиативная химиотерапия отдельными препаратами (дакарбазин, виндезин, темозоломид) может быть рекомендована пациентам с хорошим соматическим статусом [II, C]. В других случаях должно проводиться поддерживающее лечение. Не существует доказательств, что комбинированная химиотерапия или химиоиммунотерапия эффективнее терапии дакарбазином.
- 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

- 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





нием УЗИ и ПЭТ исследования вне протоколов по изучению адъювантной терапии и наблюдения за больными.

- Следующие рекомендации были признаны экспертами ESMO адекватными для большинства пациентов:
- Больные с наследственным или спорадическим синдромом диспластического невуса имеют высокий риск и должны наблюдаться в течение жизни. Солнечный ожог в детском возрасте и экспозиция к ультрафиолету (солнечной или искусственные UV-B лучи) без соответствующей защиты являются дополнительными факторами риска. Наблюдение в течение 5 лет при локальных стадиях с толщиной опухоли < 1,5 мм и в течение 10 лет при других формах считается достаточным, несмотря на редкие случаи и более поздних рецидивов. Анамнез, общий осмотр, включающий в себя оценку состояния регионарных лимфоузлов, осмотр кожных покровов и пальпацию области удаленной первичной опухоли, рекомендуется проводить каждые 3 месяца в течение первых 2 лет и далее каждые 6-12 месяцев. Пациенты должны быть проинструктированы в отношении необходимости избегать солнечных ожогов, экспозиции к искусственному и естественному ультрафиолетовому излучению без соответствующих средств защиты, а также целесообразности регулярного осмотра кожи и периферических лимфоузлов.

Литература

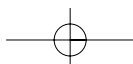
1. National Institutes of Health Consensus Conference. Diagnosis and treatment of early melanoma. JAMA 1992; 288: 1314.
2. Wagner JD, Schauwecker DS, Davidson D et al. Prospective study of FDG-PET imaging of lymph node basins in melanoma patients undergoing sentinel node biopsy. J Clin Oncol 1999; 17: 1508.
3. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ et al. Final version of the AJCC staging system for cutaneous melanoma, J Clin Oncol 2001; 19: 3635-3648 [Upcoming 6th edition of the AJCC Cancer staging manual, 2002.]
4. Cascinelli N, Morabito A, Santinami M et al. Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: A randomised trial. WHO Melanoma Programme. Lancet 1998; 351: 793-796.
5. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS et al. Interferon-a-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: The Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST-1684. J Clin Oncol 1996; 14: 7-17.
6. Lienard D, Eggermont AM, Koops HS et al. Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor-alpha and melphalan with or without interferon-gamma for the treatment of in-transit melanoma metastases: a multicentre randomized phase II study. Melanoma Res 1999; 9: 491-502.
7. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N. et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. J Clin Oncol 2000; 18: 158-166.
8. Shumate CR, Urist MM, Maddoy WA. Melanoma recurrence surveillance. Patient or physician based? Ann Surg 1995; 221: 566-571.
9. Punt CJ, Eggermont AM. Adjuvant interferon-alpha for melanoma revisited: news from old and new studies. Ann Oncol 2001 Dec; 12(12): 1663-1666.

Координатор рекомендаций для группы
по подготовке рекомендаций ESMO:

Lorenz M. Jost, Oncology, Medical University Clinic, Kantonsspital,
Bruderholz, Switzerland.

*Утверждено группой
по подготовке рекомендаций ESMO:
август 2002 г.*

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





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

Заболееваемость

- В среднем заболеваемость раком мочевого пузыря в Европе составляет 23, а смертность – 10 случаев на 100 тыс. чел. 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.

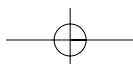
Стадирование и факторы риска

- Анамнез, физикальное обследование, общий анализ крови, уровень креатинина в сыворотке крови, рентгенография органов грудной клетки и КТ-исследование брюшной полости в случае диагностирования инвазивной опухоли.
- Проведение цистоскопии, ТУР с биопсией и определением размеров образования и наличия экстравезикального распространения или инвазии окружающих органов.
- Стадирование рака мочевого пузыря проводится в соответствии с классификацией TNM 1997 года, на основании которой больные распределяются в следующие группы риска:

Окультная карцинома	TxN0M0	N0	M0
Стадия 0a	Ta	N0	M0
Стадия 0is	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T2a–b	N0	M0
Стадия III	T3a–T4a	N0	M0
Стадия IV	Любая T	N 1–3	M0
	Любая N	Любая N	M1

Лечение больных с I стадией

- Трансуретральная резекция и коагуляция являются методом выбора при последующем тщательном наблюдении за больными. Итравезикальная БЦЖ терапия или химиотерапия может использоваться у пациентов с рецидивом поверхностной опухоли [I, A]. Радикальная цистэктомия или лучевая терапия – у больных, образующих группу высокого риска (рецидив, большие размеры образования, мультифокальное поражение, низкая дифференцировка или карцинома in situ).





Лечение больных со II и III стадиями

- Радикальная цистэктомия с выполнением или без выполнения лимфодиссекции тазовых лимфатических узлов считается стандартным подходом. Пациенты, не подлежащие хирургическому лечению, должны получать полные дозы дистанционной лучевой терапии. ТУР с коагуляцией в отдельных случаях. Изучаются возможности неoadъювантной химиотерапии или химиолучевой терапии с целью проведения органосохраняющего лечения.

Лечение больных с IV стадией

- Платиносодержащая комбинированная химиотерапия (метотрексат, винбластин, адриамицин, цисплатин или гемцитабин, цисплатин) увеличивает продолжительность жизни больных [I, A]. Больные с T4b и/или N1 стадией могут являться кандидатами для цистэктомии и лимфодиссекции или лучевой терапии в отдельных случаях.

Оценка эффективности

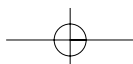
- Оценка эффективности лечения с проведением повторной цистоскопии является обязательной процедурой через 3 месяца после завершения лучевой терапии. Рекомендуется оценка эффективности в процессе проведения химиотерапии с выполнением изначальных радиографических исследований.

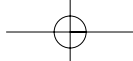
Наблюдение

- 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. Herr HW, Schwalb DM, Zhang ZF et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy prevents tumor progression and death from superficial bladder cancer: ten-year follow-up of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1404-1408.
2. International collaboration of trialists. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 354: 533-540.
3. Coppin C, Cospodarowicz M. The NCI-Canada trial of concurrent cisplatin and radiotherapy for muscle invasive bladder cancer. *Prog Clin Bio Res* 1990; 353:75-83.
4. Loehrer PJ, Einhorn LH, Elson PJ et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1066-1073.
5. Mead G, Russel M, Clark P et al. A randomized trial comparing methotrexate and vinblastine (MV) with cisplatin, methotrexate and vinblastine (CMV) in advanced transitional cell carcinoma: results and a report on prognostic factors in a medical research council study. *Br J Cancer* 1998; 78: 1067-1075.
6. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3068-3077.

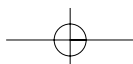




Координатор рекомендаций для группы
по подготовке рекомендаций ESMO:
Lisa Sengeløv, Department of Oncology,
Herlev University Hospital, Herlev, Denmark.

*Утверждено группой
по подготовке рекомендаций ESMO:
август 2002 г.*

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





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

Заболеваемость

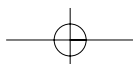
- Стандартизованная по возрасту заболеваемость раком простаты в Европейских странах составляет 65 случаев на 100 тыс. чел., а смертность от этой патологии – 26 на 100 тыс. в год. Это наиболее частая патология среди мужчин Восточной Европы и Северных стран. Пик заболеваемости приходится на возраст 71 год. Латентное и субклиническое течение рака предстательной железы характерно для мужчин старше 80 лет. Только 1/10 случаев латентного рака в конечном счете становится болезнью с клиническими симптомами.

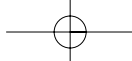
Ранняя диагностика

- Ранняя диагностика (скрининг) бессимптомных форм болезни с помощью определения ПСА, пальцевого и/или ультразвукового ректального обследования пока не продемонстрировала способности увеличивать выживаемость [II, V]. Уровень ПСА следует определять при наличии дизурических явлений. При уровне ПСА 0-2 г/л вероятность рака предстательной железы составляет 1%; при уровне ПСА >10 г/л – более 50% [II, V]. Морфологическая диагностика производится с использованием ткани, полученной при биопсии под контролем ультразвукового исследования, и обязательно включает определение степени дифференцировки по классификации ВОЗ или Глисона.

Стадирование

- При стадировании необходимо иметь данные общего анализа крови, уровня щелочной фосфатазы, креатинина и сывороточного ПСА. Клиническая оценка включает ректальное пальцевое исследование. Инструментальное обследование должно включать ректальное ультразвуковое исследование, в процессе которого необходимо оценить размеры опухолевого узла, его форму, железистую структуру и возможное вовлечение в процесс капсулы и/или семенных пузырьков [III, C], а также R-логическое исследование органов грудной клетки. Вовлечение тазовых лимфатических узлов реально может быть оценено только при лапароскопии с биопсией или лапаротомии. Скенирование костей необходимо выполнять при наличии клинических симптомов поражения костной системы или при повышении уровня ПСА > 10 г/л [II, V]. При стадировании используется система TNM:



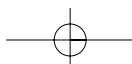


T _x – опухоль не может быть оценена		
T ₀ – нет данных в пользу опухоли		
T _{IS} – carcinoma in situ		
T _{1a} – случайная находка, опухоль < 5% биопсийного материала		
T _{1b} – случайная находка, опухоль > 5% биопсийного материала		
T _{1c} – определенная с помощью биопсии опухоль (повышенный уровень ПСА)		
T _{2a} – пальпируемая или определяемая с помощью ультразвукового исследования опухоль; поражение одной доли		
T _{2b} – пальпируемая или определяемая с помощью ультразвукового исследования опухоль; поражение одной доли		
T _{3a} – распространение за пределы капсулы	NX – лимфатические узлы не могут быть оценены	
T _{3b} – вовлечение семенных пузырьков	N0 – нет данных о вовлечении лимфатических узлов	M0 – нет отдаленных метастазов
T ₄ – вовлечение в процесс шейки мочевого пузыря, наружного сфинктера, прямой кишки, поднимающих мышц или стенок таза	N1 – метастазы в региональные лимфатические узлы	M1 – отдаленные метастазы (M1b – костные метастазы)

Лечение локализованного рака предстательной железы (T1–4NXM0)

- Единой концепции относительно того, какой метод является наилучшим, нет. При высокодифференцированных интракапсулярных опухолях 10-летняя выживаемость составляет 90-94% при всех вариантах лечения [II, B]. Выбор варианта лечения должен базироваться на клинической стадии и гистопатологической классификации, а также необходимо учитывать возраст, общее состояние больного и сопутствующую патологию. Перед окончательным принятием решения о лечебной тактике пациенты должны быть проинформированы о потенциальной пользе и риске различных методов лечения. Варианты лечения:

Наблюдение	T1–2N0M0, старше 70 лет, степень дифференцировки 1, небольшие симптомы или их отсутствие
Радикальная простатэктомия +/- тазовая лимфаденэктомия	T1b–2T0M0, моложе 70 лет, степень дифференцировки 1–3
Брахитерапия простаты	T1b–2N0M0, моложе 70 лет, Глисон < 6, ПСА < 15 г/л
Дистанционная лучевая терапия	T1–4, степень дифференцировки 1–3





Дистанционная лучевая и брахитерапия являются альтернативами радикальной простатэктомии при T1-2 опухолях.

Для достижения локального контроля очаговая СОД при проведении дистанционного облучения должна составлять 66-72 Гр фракциями по 1,8-2,0 Гр в течение 6-7 недель.

Андрогенная блокада перед или во время лучевой терапии, а также после нее значительно улучшает локальный контроль, снижает частоту прогрессирования и улучшает общую выживаемость при T2-4 [II, A].

Лечение метастатического рака предстательной железы

- Лечение преимущественно гормональное. Варианты лекарственного лечения:

I линия: андрогенная депривация	Кастрация (LHRH-аналоги, орхэктомия)
II линия	Антиандрогены (ципростеронацетат, флютамид, бикалутамид, нилутамид), кортикостероиды, прогестины
Лечение гормонорезистентного заболевания	Кортикостероиды, химиотерапия, наружная лучевая терапия, радиоизотопы

Кастрация с помощью LHRH аналогов должна сопровождаться назначением антиандрогенов в течение 4 недель. Преимущества длительной тотальной андрогенной блокады не доказаны.

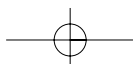
Химиотерапия (митоксантрон, эстрамустин, возможно доцетаксел) может ослабить болевой синдром, но не доказано ее влияние на продолжительность жизни.

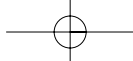
С паллиативной обезболивающей целью могут быть использованы противовоспалительные препараты и наркотические средства.

Для уменьшения болей в костях может быть использована лучевая терапия или радиоизотопы.

Наблюдение

- После выполнения радикальной простатэктомии уровень сывороточного ПСА должен нормализоваться спустя 2 месяца. После радикальной наружной лучевой терапии уровень сывороточного ПСА достигает 1 г/л по прошествии 16 месяцев [II, B]. Первый контрольный визит должен быть через 3 месяца после радикального лечения. В дополнение к определению уровня ПСА необходимо произвести ректальное исследование и зафиксировать все симптомы, особенно связанные с лечением. Далее необходимо наблюдать больных с периодичностью 1 раз в год. Рекомендаций относительно сроков проведения терапии второй линии при отсутствии каких-либо симптомов болезни нет.





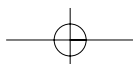
Литература

1. Catalona WJ, Richiek JP, Ahmann F R et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate spesific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multi-center clinical trial of 6639 men. J Urol 1994; 151: 1283-1290.
2. Kramer BS, Gohagan JK, Prorok PC. Clinical Oncology Update: Prostate Cancer. Is Screening for Prostate Cancer the Current Gold Standard? - "No". Eur J Cancer 1997; 33: 348-353.
3. Keetch DW, Catalona WJ, Smith D S. Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. J Urol 1994; 151: 1571-1574.
4. 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.
5. Lu Yao GL, Yao S-L. Population based study of long-term survival in patients with clinically localised prostate cancer. Lancet 1997; 349: 906-10.
6. Robinson MR, Smith PH, Richards B et al. The final analysis of the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Co-Operative Group phase III clinical trial (protocol 30805) comparing orchidectomy, orchidectomy plus cyproterone acetate and low dose stilboestrol in the management of metastatic carcinoma of the prostate. Eur Urol 1995; 28: 273-283.
7. Tannock IF, Osoba D, Stockler Mr et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. J Clin Oncol 1996; 14: 1756-1764.
8. Boccon-Gibod L. Monitoring and treating the patient after radical treatment of localized prostatic cancer. Eur Urol 1994; 20: 154-159.
9. Zagars GK. Serum PSA as a tumor marker for patients undergoing definitive radiation therapy. Urol Clin North Am 1993; 20(4): 737-747.
10. Lawton CA, Winter K, Murray K et al. Updated results of the phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 85-31 evaluating the potential benefit of androgen suppression following standard radiation therapy for unfavourable prognosis carcinoma of the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 49: 937-46.
11. 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.

Координатор рекомендаций для группы
по подготовке рекомендаций ESMO:
Vesa V. Kataja, University Hospital of Kuopio,
Department of Oncology, Kuopio, Finland.

*Утверждено группой
по подготовке рекомендаций ESMO:
август 2002 г.*

*Перевод с английского
д.м.н. М.Б. Стенина*





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

Заболеваемость

- Частота случаев рака прямой кишки в Европе составляет 35% 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.

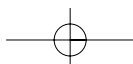
Диагностика

- Диагноз базируется на осмотре прямой кишки с помощью ректоскопии с биопсией и морфологическим исследованием биоптата. Опухоли, локализующиеся на расстоянии 15 см и менее от ануса, классифицируются как ректальные, а расположенные проксимальнее – как опухоли толстой кишки.

Стадирование и факторы риска

- При определении стадии должны быть известны полная история заболевания, данные физикального обследования, общий и биохимический (с определением функции печени и почек) анализы, R-графия органов грудной клетки, компьютерная или магнитно-резонансная томография печени, колоноскопия.
- Необходимо гистопатологическое исследование тканей, удаленных с проксимального и дистального краев резекции, по окружности, а также регионарных лимфатических узлов (рекомендуется исследование по крайней мере 12 лимфатических узлов).
- При стадировании должна быть использована система TNM, наряду с которой можно пользоваться классификацией Dukes`.

TNM	Стадии	Распространение	Dukes`
T _{1S} N ₀ M ₀	0	Carcinoma in situ	-
T ₁ N ₀ M ₀	I	Мукозный и субмукозный слои	A
T ₂ N ₀ M ₀	I	Собственный мышечный слой	B1
T ₃ N ₀ M ₀	II	Субсерозный слой/периректальные ткани	B2
T ₄ N ₀ M ₀	II	Перфорация в периректальные ткани или инвазия других органов	B3
T ₁ N ₁ M ₀ /T ₂ N ₂ M ₀	III	T2N1: 1-3/N2: > 4 лимфоузлов	C1
T ₃ N ₁ M ₀ /T ₃ N ₂ M ₀	III	T3N1: 1-3/N2: > 4 лимфоузлов	C2
T ₄ N ₁ M ₀	III	T4N1: 1-3/N2: > 4 лимфоузлов	C3
T _{любая} N _{любая} M ₁	IV	Отдаленные метастазы	D





План лечения

Операбельные случаи

• Предоперационная лучевая терапия

Предоперационная лучевая терапия (СОД 25 Гр, РОД 5 Гр с последующим немедленным оперативным вмешательством) снижает частоту местных рецидивов [I, A], может улучшить выживаемость в сравнении с хирургическим лечением без лучевой терапии и рекомендуется во всех случаях, за исключением случаев низкого риска локальных рецидивов.

• Хирургическое лечение

В качестве стандартного метода хирургического вмешательства, дающего минимальный (< 10%) риск локальных рецидивов, рекомендуется тотальная мезоректальная эксцизия [II, A]. В тех случаях, когда возможно, может быть произведена низкая передняя резекция.

• Послеоперационная лучевая и химиотерапия

Послеоперационная лучевая терапия (СОД 50 Гр) с сопутствующей химиотерапией на основе 5-фторурацила рекомендуется [III, B] для больных с T3 и T4 (Dukes` B2 и B3), а также при вовлечении лимфоузлов (N1-2, Dukes` C1-3), если предоперационная лучевая терапия не проводилась. Химиотерапия на основе 5-фторурацила может продолжаться в течение 2-4 месяцев после лучевой терапии.

Первично неоперабельные случаи и местные рецидивы

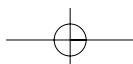
• Больные с фиксированными опухолями или местными рецидивами (если лучевая терапия не проводилась на этапе первичного лечения) должны получать предоперационную лучевую терапию в сочетании или без сопутствующей химиотерапии [II, A]. Через 4-8 недель после лучевой терапии показана попытка радикального хирургического вмешательства [II, A].

Местно-распространенная и диссеминированная болезнь

• В отдельных случаях лечение может включать хирургическое удаление изолированных печеночных или легочных метастазов [II, A], хирургическое стентирование [III, A] или лучевую терапию, которые должны рассматриваться как паллиативные меры. Первая линия паллиативной химиотерапии должна быть начата как можно раньше и включать 5-фторурацил в комбинации с другими препаратами в виде инфузий. Наиболее часто назначаемой схемой является комбинация 5-фторурацила (425 мг/м²) в сочетании с низкими дозами лейковорина (20 мг/м²) в 1-5 дни, повторные курсы с интервалом 4 недели. Могут быть использованы комбинации с оксалиплатином или иринотеканом. Химиотерапия второй линии показана больным при их общем удовлетворительном состоянии.

Наблюдение

• Цель наблюдения состоит в выявлении пациентов, нуждающихся в проведении паллиативной химиотерапии или хирургического лечения, а также в выявлении случаев повторного колоректального рака. В настоящее время нет убедительных доказательств того, что систематическое наблюдение за больными после успешного первичного лечения улучшает выживаемость.





- В период наблюдения рекомендуется сбор анамнестических данных (жалобы) и выполнение ректосигмоскопии и эндосонографии, если таковая возможна, каждые 6 месяцев на протяжении 2 лет [V, D].
- Польза клинического, лабораторного и радиологического обследования не доказана. Подобные исследования рекомендуются для больных со специфическими симптомами [A].

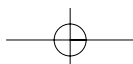
Литература

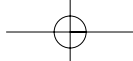
1. MacFarlane JK, Ryall RD, Heald, RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. Lancet 1993; 341: 457-460.
2. Kapiteijn E, Marijnen CAM, Nagtegaal ID et al. Preoperative radiotherapy in combination with total mesorectal excision improves local control in resectable rectal cancer. Report from a multicenter randomized trial. For the Dutch Colorectal Cancer Group and other cooperative investigators. New Engl J Med 2001; 345: 638-646.
3. Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8507 patients from 22 randomised trials. Lancet 2001; 358: 1291-1304.
4. Jeffery GM, Hickey BE, Hider P. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. Cochrane Database Syst Review 2002; 1: CD002200.
5. Beets-Tan R, Beets G, Vliegen R et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumour-free resection margin in rectal cancer surgery. Lancet 2001; 357: 497-504.

Координатор рекомендаций для группы
по подготовке рекомендаций ESMO:
Kjell M. Tveit, Ullevaal University Hospital,
Oslo, Norway

*Утверждено группой
по подготовке рекомендаций ESMO:
август 2002 г.*

*Перевод с английского
д.м.н. М.Б. Стенина*





Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при плоскоклеточном раке головы и шеи

Заболеваемость

- Заболеваемость плоскоклеточным раком головы и шеи в странах Европейского Союза составляет приблизительно 48,9 случаев на 100 тыс. чел. в год. Смертность 30,8 случаев на 100 тыс. чел. в год.

Диагноз

- Гистологический диагноз должен быть установлен на основе биопсийного материала в соответствии с классификацией ВОЗ.

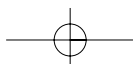
Стадирование и факторы риска

- Стадирование включает в себя физикальный осмотр, эндоскопическое исследование органов головы и шеи, компьютерную томографию головы и шеи.
- Компьютерная томография грудной клетки может быть полезна для исключения метастазов в легких.
- Рутинное выполнение эзофагоскопии и бронхоскопии не рекомендуется [III, B].
- При стадировании заболевания должна быть использована система TNM.
- Опухоли должны быть стадированы в соответствии с системами UICC/AJCC и сгруппированы по следующим категориям:

	N₀	N₁	N₂	N₃	
T₁	I				
T₂	II				
T₃	III				IV
T₄					

Лечение

- Мультидисциплинарный лечебный подход должен быть использован во всех случаях. При лечении должно быть учтено общее состояние больного. Диета больного должна быть скорректирована.





Операбельная опухоль

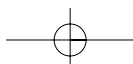
- Стандартное лечение зависит от локализации первичной опухоли и ее распространенности. Это может быть хирургическое лечение с послеоперационной лучевой терапией/без нее или только лучевая терапия [I, A].
- Проведение адьювантной химиотерапии не демонстрирует положительного эффекта [I, A]. Одновременная химиолучевая терапия с платиносодержащим препаратом после хирургического лечения улучшает безрецидивную и общую выживаемость в сравнении с использованием только послеоперационной лучевой терапии [I, A].
- Индукционная химиотерапия не влияет на безрецидивную или общую выживаемость. Уменьшение частоты возникновения отдаленных метастазов является единственным возможным ее эффектом [II, C].
- Индукционная химиотерапия способствовала сохранению органов при распространенном раке гортани и гортаноглотки, требующем выполнения тотальной ларингэктомии. Такое сохранение органа не оказывает отрицательного влияния на безрецидивную и общую выживаемость [I, A]. Стандартной химиотерапией для индукции является комбинация цисплатина и 5-фторурацила [I, A]. Решение об отказе от операции и проведении только лучевой терапии зависит от ответа на индукционную химиотерапию. Степень регрессии опухоли, которая позволила бы выполнить органосохраняющую операцию, остается спорным вопросом.

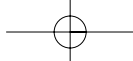
Неоперабельная опухоль

- Рекомендовано проведение одновременной химиолучевой терапии, сопутствующего и альтернирующего лечения [I, A]. Этот лечебный подход предпочтительнее, чем только лучевая терапия, в отношении частоты объективных эффектов, безрецидивной и общей выживаемости [I, A], но ассоциируется с повышенной токсичностью. У больных с тяжелым общим состоянием может быть проведена только стандартная лучевая терапия.
- Режимы на основе платиновых производных являются стандартными при проведении одновременно химиолучевой терапии.
- Индукционная химиотерапия с последующей лучевой терапией или хирургией в случае перехода в операбельное состояние не дает преимущества по сравнению с использованием только лучевой терапии [I, A]. Индукционная химиотерапия с последующей одновременной химиолучевой терапией остается малоизученной.

Локорегионарный рецидив и отдаленные метастазы

- Хирургия и/или лучевая терапия крайне редко приводят к излечению. У большинства больных паллиативная химиотерапия является стандартной опцией.
- Еженедельное введение метотрексата рассматривалось в качестве стандартного метода лечения [I, B].
- Комбинированная химиотерапия с включением цисплатина обладает значительно более высокой непосредственной эффективностью, чем метотрексат в монорежиме, но без улучшения отдаленных результатов [II, B].





Наблюдение

- Оптимальный режим наблюдения больных с плоскоклеточным раком головы и шеи остается спорным. Целью наблюдения за этими больными является раннее выявление местных и регионарных рецидивов и потенциально курабельных других первичных опухолей. Результаты физикального осмотра должны определять необходимость дальнейшего выполнения КТ, МРТ, УЗИ, эндоскопического исследования с биопсией образования, тонкоигольной аспирационной биопсии.
- Необходимо оценивать функцию щитовидной железы у больных через год, два и пять лет после лучевой терапии.

Литература

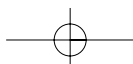
1. Vokes E, Weichselbaum R, Lippman S et al. Head and neck cancer. N Engl) Med 1993; 328:184-194.
2. Dimery W, Hong W. Overview of combined modality therapies for head and neck cancer. Natl Cancer Inst 1993; 85: 95-111.
3. Pignon P, Bourhis), Domenge C et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. Lancet 2000; 355: 949-955.
4. Merlano M, Vitale V, Rosso R et al. Treatment of advanced squamous cell carcinoma of the head and neck with alternating chemotherapy and radiotherapy. N Engl) Med 1992; 327: 1115-1121.
5. Paccagnella A, Orlando A, Marchiori C et al. Phase III trial of initial chemotherapy in stage III or IV head and neck cancers: a study by the Gruppo di Studio sui Tumori della testa e del collo.) Natl Cancer Inst 1994; 86: 265-272.
6. The Department of Veteran Affairs Laryngeal Cancer Study Group: Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. N Engl) Med 1991; 324: 1685-1690.
7. Lefebvre L, Chevalier D, Lubinski B et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of an European Organization for Research and Treatment of cancer phase III trial.) Natl Cancer Inst 1996; 88: 890-899.
8. 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.) Clin Oncol 1992; 10: 1245-1251.

Координатор рекомендаций для группы
по подготовке рекомендаций ESMO:

Xavier Pivot, CHU de Besan on, H pital J Minjoz Dept. of Oncology, Besan on,
France.

*Утверждено группой
по подготовке рекомендаций ESMO:
август 2002 г.*

*Перевод с английского
д-р Сомасундарам Субраманиан*





УДК 616–006.6
ББК 55.6
К49

**Минимальные клинические
рекомендации Европейского Общества
Медицинской Онкологии (ESMO).**

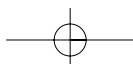
Пособие для врачей–онкологов

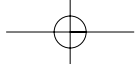
ISBN 5–9534–0009–8

© ESMO 2002 (англ.)

© Перевод, коллектив авторов, 2002

Подписано в печать 01.11.2003. Бумага офсетная.
Печать офсетная.
Тираж 3 000





Для заметок

