

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ И КОСМЕТОЛОГОВ

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ САРКОМОЙ КАПОШИ**

Москва - 2013

Персональный состав рабочей группы по подготовке федеральных клинических рекомендаций по профилю "Дерматовенерология", раздел «Саркома Капоши»:

1. Дубенский Валерий Викторович – заведующий кафедрой дерматовенерологии ГБОУ ВПО «Тверская государственная медицинская академия» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Тверь
2. Дубенский Владислав Валерьевич - доцент кафедры дерматовенерологии ГБОУ ВПО «Тверская государственная медицинская академия» Минздрава России, кандидат медицинских наук, г. Тверь

МЕТОДОЛОГИЯ

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (схема прилагается).

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций:

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Мета-анализы, систематические, или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Неаналитические исследования (например: описания случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

Методы, использованные для анализа доказательств:

- Обзоры опубликованных мета-анализов;
- Систематические обзоры с таблицами доказательств.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

Консенсус экспертов.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций:

Сила	Описание
A	По меньшей мере один мета-анализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++ , напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
B	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+
C	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs):

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии рецензированы независимыми экспертами.

Комментарии, полученные от экспертов, систематизированы и обсуждены членами рабочей группы. Вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не были внесены, то зарегистрированы причины отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка:

Предварительная версия была выставлена для обсуждения на сайте ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России для того, чтобы лица, не участвующие в разработке рекомендаций, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Рабочая группа:

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации повторно проанализированы членами рабочей группы.

Основные рекомендации:

Сила рекомендаций (A–D) приводится при изложении текста рекомендаций

САРКОМА КАПОШИ

Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10
C46

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Саркома Капоши – это заболевание, характеризующееся множественными кожными и внекожными новообразованиями эндотелиальной природы, ассоциированными с вирусом герпеса человека 8 типа (HHV-8).

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Вирус герпеса человека 8 типа (HHV-8) относится к семейству *γ-herpesviridae*, роду *rhadinovirus*. Как и при других герпес-вирусах, экспрессия гена HHV-8 связана с вирусной латентностью или лизирующей вирусной репликацией.

Частота распространения *классической* формы саркомы Капоши (СК) значительно варьирует в различных географических областях от 0,14 на 1 млн. жителей (как мужчин, так и женщин) до 10,5 на 1 млн. мужчин и 2,7 на 1 млн. женщин. Мужчины болеют в 3 раза чаще. Начало заболевания СК регистрируется в возрасте 35-39 лет у мужчин и в возрасте 25-39 лет у женщин.

Большая частота встречаемости СК наблюдается в странах расположенных на побережье Средиземного моря и центральной Африки (*эндемическая саркома Капоши*). В развитых странах у пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)–1, частота встречаемости HHV-8 наиболее высока среди мужчин гомо- и бисексуальной ориентации. Саркома Капоши является самой распространенной СПИД-ассоциированной опухолью у мужчин, практикующих сексуальные отношения с мужчинами, и наблюдается у 20% больных.

Трансплантационная СК наблюдается преимущественно при пересадке почки. Возможно развитие СК у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию при лечении аутоиммунных заболеваний.

КЛАССИФИКАЦИЯ

- C46.0 Саркома Капоши кожи
- C46.1 Саркома Капоши мягких тканей
- C46.2 Саркома Капоши неба
- C46.3 Саркома Капоши лимфатических узлов
- C46.7 Саркома Капоши других локализаций
- C46.8 Саркома Капоши множественных органов
- C46.9 Саркома Капоши неуточненной локализации
- V21.0 Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями саркомы Капоши

Выделяют четыре типа СК:

- классический (идиопатический, спорадический, европейский);
- эндемический (африканский);
- эпидемический, связанный со СПИДом;
- иммуносупрессивный (ятрогенный, возникающий при проведении иммуносупрессивной терапии цитостатиками и иммунодепрессантами).

ПУТИ ИНФИЦИРОВАНИЯ

Одним из основных путей передачи HHV-8 является *половой*, риск инфицирования повышается с увеличением числа сексуальных партнеров и практикой нетрадиционных видов половых контактов.

Ротоглотка является местом наиболее выраженной репликации вируса и в слюне находится большое число копий вируса HHV-8. *Неполовой* механизм передачи вируса через слюну является общепризнанным и имеет важное значение в заражении детей в эндемических областях.

Вертикальный путь передачи от матери к плоду во время беременности и родов не имеет большого значения для распространения вируса.

Вирус HHV-8 также *может передаваться через кровь, продукты крови, донорские органы после трансплантаций*. Вирусный геном HHV-8 обнаруживается во всех элементах СК при всех стадиях заболевания, в независимости от клинического варианта.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Выделяют четыре типа СК. При **классической (идиопатической) СК** (С 46.0) на коже дистальных отделов нижних конечностей появляются одно- или двухсторонние синюшно-красные *пятна* диаметром 1-5 см с четкими границами, напоминающие гематому. Далее элементы медленно растут, трансформируясь в плотные *узелки* (при слиянии формируют бляшки) и *узлы*. Крупные узлы на нижних конечностях темнеют (из-за отложения гемосидерина) и изъязвляются, вызывая отторжение некротизированных тканей. По периферии узелков наблюдаются выраженные отеки с явлениями лимфостаза (в дальнейшем образуются участки фиброза).

Классическая СК обычно имеет доброкачественное течение, медленно распространяясь в проксимальном направлении, и иногда пациенты могут жить с медленно прогрессирующей болезнью в течение десятков лет. Распространение высыпаний на другие участки тела, лимфатические узлы (С46.3), слизистую оболочку полости рта (С46.2) и гениталий, внутренние органы (часто с бессимптомным течением) (С46.7; С 46.8) происходит через 2-3 года. Летальный исход при классической СК чаще наступает от других причин, т.к. болезнь наблюдается у лиц пожилого возраста и заболевание развивается медленно.

Эндемическая (африканская) СК проявляется *узловым, «цветистым», инфильтративным и лимфаденопатическим вариантами*.

«Цветистый», вегетирующий и инфильтративный варианты характеризуются более агрессивным течением с глубоким поражением дермы, подкожной клетчатки, мышц и костей. Лимфаденопатическая африканская СК преимущественно поражает детей и молодых людей и может иметь молниеносное течение с очень быстрым прогрессированием. Кожа и слизистые оболочки поражаются в меньшей степени.

Саркома Капоши, ассоциированная со СПИДом (эпидемический тип) (В 21.0)

Для СК у больных СПИДом характерно быстрое течение с мультифокальным диссеминированием. При этом первичные проявления СК на лице отмечаются чаще на коже носа, век, ушных раковин, на туловище - вдоль линий наименьшего напряжения кожи. При отсутствии лечения диссеминированные элементы могут сливаться с образованием крупных бляшек, распространяющихся на кожу лица, туловища или конечностей, что нередко приводит к нарушениям функции органов.

Слизистая оболочка полости рта поражается у 10-15% больных. Наиболее типично расположение высыпаний в области твердого и мягкого неба и корня языка, где они быстро изъязвляются. Также часто наблюдается поражение глотки, которое может приводить к затруднению приема пищи, речи и дыхания. Кроме того, в воспалительный процесс вовлекаются лимфатические узлы, желудочно-кишечный тракт и легкие. Желудок и двенадцатиперстная кишка представляют собой места излюбленной локализации СК, и заболевание нередко сопровождается кровотечением и непроходимостью кишечника. При легочной форм СК могут наблюдаться респираторные симптомы: бронхоспазм, кашель и прогрессирующая дыхательная недостаточность.

Иммуносупрессивный тип СК чаще развивается после трансплантации внутренних органов и обусловлен ятрогенным воздействием иммуносупрессивных препаратов. Кожные проявления вначале имеют ограниченный характер, затем распространяются и напоминают высыпания при СПИД-ассоциированной СК. Снижение дозы или отмена иммуносупрессивных препаратов приводит к полному регрессу кожных и висцеральных проявлений СК у 24-80% больных, однако возобновление их применения ведет к рецидиву заболевания.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика СК основана на результатах физикального обследования (характерные *клинические проявления* на коже и слизистых оболочках).

Для верификации диагноза используют *гистологическое исследование* биоптатов кожи и *идентификацию* HHV-8 с помощью молекулярно-биологических методов исследования (ПЦР в реальном времени).

Учитывая высокую частоту ассоциации заболевания со СПИДом необходимо проведения серологического исследование на ВИЧ.

При морфологическом исследовании выделяют ангиоматозный, фибробластический и смешанный варианты СК. В *пятнистых* элементах определяется увеличение числа дермальных сосудов, окруженных эндотелиальными клетками, в прилегающих участках - отложения гемосидерина и экстравазальные эритроциты с умеренным периваскулярным инфильтратом. В *бляшках* при СК выявляется выраженная сосудистая пролиферация во всех структурах дермы, включая коллагеновые волокна. Характерным является наличие плотных тяжей и веретенообразных клеток между зазубренными сосудистыми клетками. В *узлах* больных СК определяются преимущественно веретеновидные клетки, участки ангиоматоза и плотные саркоматозные волокна. Воспалительный инфильтрат состоит из лимфоцитов, гистиоцитов и плазмоцитов.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

В начальной стадии заболевания и при его локализованных формах необходимо проводить дифференциальную диагностику с гематомой, бактериальным ангиоматозом, пиогенной гранулемой, дифференцированной ангиосаркомой. В поздней стадии СК дифференциальная диагностика проводится с акроангиодерматитом (псевдосаркома Капоши типа Мали), бактериальным ангиоматозом. Поражения на слизистых оболочках полости рта и глотки дифференцируют с неходжкинской лимфомой, плоскоклеточным раком, бактериальным ангиоматозом.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения:

- уменьшение выраженности симптомов и предотвращение прогрессирования заболевания;
- ремиссия опухоли;
- продление жизни и работоспособности больного;
- улучшение качества жизни пациента.

Общие замечания по терапии

Методы лечения саркомы Капоши зависят от клинической формы заболевания, размера поражений и вовлеченных в патологический процесс органов и/или систем.

Несмотря на огромное число данных в пользу того, что онкогенная герпес-вирусная инфекция, вызываемая HHV-8, играет в патогенезе саркомы Капоши центральную роль, применение *специфических антигерпетических препаратов не эффективно!*

Методы лечения

1. *Локализованная форма СК*
 - хирургическое иссечение (А) [1]
 - криодеструкция (А) [1]

- топические средства с 9-цис-ретиноевой кислотой (А) [1]
- лучевая терапия (А) [1]
- 2. *Диссеминированные формы СК (в т.ч. с поражением внутренних органов)*

Терапия классической СК

- липосомальный доксорубицин 20-40 мг/ м² каждые 2-4 недели, 6-8 введений на курс (А) [2]
- винбластин 6 мг внутривенно 1 раз в неделю. После достижения эффекта назначают поддерживающую дозу 0,15 мг/кг (каждые 7—14 дней до полного устранения симптомов). (В) [3]
- доксорубицин /блеомицин//винкристин 20-30 мг/м² // 1-2 мг каждые 2-4 недели до достижения эффекта (А) [1]
- интерферон -α 3-30 млн. ЕД. ежедневно внутривенно в течение 3 недель (В) [3].

Терапия СК, ассоциированной со СПИДом

начальная высокоактивная антиретровирусная терапия (А) [2]

При отсутствии эффекта – системная цитостатическая терапия (А) [2]

Терапия СК у больных, получающих иммуносупрессивную терапию

- изменение схемы приема иммуносупрессивных препаратов (А) [2];
- липосомальный доксорубицин 20-40 мг/м² каждые 2-4 недели течение, 6-8 введений на курс (А) [2,4]
- паклитаксел 100мг/ м² каждые две недели течение до достижения эффекта под контролем лабораторных и функциональных показателей (А) [2,3,4]

Требования к результатам лечения

- предотвращение развития осложнений
- клиническое выздоровление

ПРОФИЛАКТИКА

Особое внимание уделяется пациентам, получающим иммуносупрессивную терапию, с выявлением лиц, инфицированных ННВ-8 и повышением их иммунного статуса.

Вторичная профилактика включает диспансерное наблюдение за больными в целях предотвращения рецидива заболевания, осложнений после лечения и их реабилитацию.

Список литературы

1. Treatments for classic Kaposi sarcoma: A systematic review. Régnier-Rosencher E, Guillot B, Dupin N. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Feb; 68(2):313-31.
2. Cianfrocca M, Lee S, Von Roenn J, Tulpule A, Dezube BJ, Aboulafia DM, et al. Randomized trial of paclitaxel versus pegylated liposomal doxorubicin for advanced human immunodeficiency virus-associated Kaposi sarcoma: evidence of symptom palliation from chemotherapy. *Cancer*. Aug 15 2010;116(16):3969-77.
3. Di Lorenzo G, Konstantinopoulos PA, Pantanowitz L, et al. Management of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Lancet Oncol*. Feb 2008;8(2):167-76.
4. Brinkhof MW, Pujades-Rodriguez M, Egger M. Mortality of patients lost to follow-up in antiretroviral treatment programmes in resource-limited settings: systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2009;13:e5790. doi: 10.1371.