

Одобен
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «7» марта 2019 года
Протокол №57

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

РАК ПИЩЕВОДА

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ:

1.1 Коды МКБ-10:

| МКБ-10 | |
|--------|---|
| Код | Название |
| C 15 | Злокачественное новообразование пищевода. |
| C 15.0 | Злокачественное новообразование шейного отдела пищевода. |
| C 15.1 | Злокачественное новообразование грудного отдела пищевода. |
| C 15.2 | Злокачественное новообразование абдоминального отдела пищевода. |
| C 15.3 | Злокачественное новообразование верхней трети пищевода. |
| C 15.4 | Злокачественное новообразование средней трети пищевода. |
| C 15.5 | Злокачественное новообразование нижней трети пищевода. |
| C 15.8 | Злокачественное новообразование пищевода, выходящие за пределы одной и более вышеуказанных локализаций. |
| C 15.9 | Злокачественное новообразование пищевода, неуточненное. |

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2015 год (пересмотр 2018 г.)

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

| | |
|------|--|
| АЛТ | аланинтрансаминаза |
| АСТ | аспартаттрансаминаза |
| АЧТВ | активированная частичная тромбопластиновая время |
| ВИЧ | вирус иммунодефицита человека |
| ГР | Грей |
| ИФА | иммуноферментный анализ |
| ЗНО | злокачественное новообразование |
| КТ | компьютерная томография |
| ИГХ | иммуногистохимия; |
| КТ | компьютерная томография |
| МНО | международное нормализованное отношение |
| МРТ | магнитно-резонансная томография |
| ОАК | общий анализ крови |
| ОАМ | общий анализ мочи |

| | |
|--------|---|
| ОБП | органы брюшной полости |
| ПТИ | протромбиновый индекс |
| ПЦР | полимеразная цепная реакция |
| ПЭТ | позитронно-эмиссионная томография |
| СОЭ | скорость оседания эритроцитов |
| УЗИ | ультразвуковое исследование |
| ФЭГДС | фиброэзофагогастродуоденоскопия |
| Эхо КГ | эхокардиография |
| GIST | гастроинтестинальная стромальная опухоль |
| TNM | Tumor Nodus Metastasis - международная классификация стадий злокачественных новообразований |

1.4 Пользователи протокола: онкологи (онкохирурги, химиотерапевты, радиологи), хирурги, гастроэнтерологи, врачи общей практики, врачи скорой и неотложной помощи, патологоанатомы, морфологи, диетологи.

1.5 Категория пациентов: взрослые.

1.6 Шкала уровня доказательности:

| | |
|-----|---|
| A | Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию. |
| B | Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с не высоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию. |
| C | Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+). Результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++)или+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию. |
| D | Описание серии случаев или неконтролируемое исследование, или мнение экспертов. |
| GPP | Наилучшая фармацевтическая практика. |

1.7 Определение: Рак пищевода – злокачественное новообразование пищевода. Основной морфологической формой рака пищевода является плоскоклеточный рак (ороговевающий или неороговевающий) (95%), в 5% случаев наблюдается аденокарцинома.

1.8 Клиническая классификация [1-5]:

Выделяются экзофитные, эндофитные и смешанные формы роста рака пищевода. Среди последних прогностически неблагоприятное значение имеют язвенно-инфильтративная и инфильтративно-стенозирующая формы.

Пути метастазирования рака пищевода являются лимфогенный, гематогенный, имплантационный.

Чаще всего отдаленные метастазы выявляются в печени, легких, костях, головном мозгу и надпочечниках. [1-4] (УД-А)

Гистологическая классификация [5] (УД -

А): Анатомические области:

- Шейный отдел пищевода, распространяется от нижней границы перстневидного хряща до входа в грудную полость (вырезка грудины), около 18 см от верхних резцов.
- Внутригрудной отдел пищевода:
- Верхняя грудная часть, распространяется от входа в грудную полость до уровня бифуркации трахеи, около 24 см от верхних резцов;
- Средняя грудная часть, проксимальная половина пищевода - от уровня бифуркации трахеи до пищеводно-желудочного соединения, нижняя граница около 32 см от передних резцов;
- Нижняя грудная часть, дистальная половина пищевода около 8 см длиной (включая абдоминальный отдел пищевода - от уровня бифуркации трахеи до пищеводно-желудочного соединения, нижняя граница около 40 см от передних резцов;
- Примечание. Карциномы желудка, локализованные в кардиальной части, могут вовлекать в процесс дистальную часть пищевода, так же, как и первичные опухоли пищевода могут вовлекать кардиальную часть желудка.
- Для опухолей, расцененных как гастроэзофагеальные, при дифференциальной диагностике между раком желудка и пищевода могут быть применены следующие положения:
- если более 50% опухоли вовлекает в себя пищевод, опухоль классифицируется как пищеводная, если менее 50% - как исходящая из желудка;
- если опухоль одинаково расположена выше и ниже гастроэзофагеального соединения либо определена как находящаяся на уровне соединения, то плоскоклеточный рак, мелкоклеточный и недифференцированные опухоли классифицируются как исходящие из пищевода, а аденокарцинома и перстневидно-клеточный рак - из желудка.

Поражение лимфоколлекторов:

Лимфогенные метастазы разделяют на регионарные (N1) и отдаленные, поражения которых при микроскопическом исследовании обозначается символом M1 даже при отсутствии клинических признаков генерализации процесса по гематогенному пути - метастазы в печени, в легких и т.д.).

Поражение регионарных лимфоузлов (N1):

- Шейный отдел пищевода: скаленные; внутренние яремные; верхние и нижние шейные; шейные околопищеводные; надключичные.
- Внутригрудной отдел пищевода (верхний, средний и нижний): верхние околопищеводные (выше v. azygos); бифуркационные; нижние околопищеводные (ниже v. azygos); медиастинальные; перигастральные, исключая чревные.

Поражение нерегионарных лимфоузлов - отдаленные метастазы (M1):

Для грудного отдела пищевода пораженные шейные лимфатические узлы расцениваются как отдаленные метастазы.

Для шейного отдела пищевода метастазы в медиастинальных лимфоузлах и лимфоузлах брюшной полости расцениваются как отдаленные.

Поражение чревных лимфоузлов, общепеченочной артерии, парааортальные трактуется как отдаленные метастазы вне зависимости от локализации карциномы в пищеводе.

Международная классификация TNM [5] (УД - А)

Последний пересмотр этой классификации состоялся в 2017г. – 8-е издание, и она была одобрена всеми национальными комитетами по классификациям заболеваний.

Классификация применяется только к карциномам и включает аденокарциномы эзофагогастрального / гастроэзофагеального соединения. Должно быть гистологическое подтверждение заболевания и деление случаев топографической локализацией и гистологическим типом. Опухоль, эпицентр которой находится в пределах 2 см от эзофагогастрального перехода, а также распространяется на пищевод, классифицируется и проводится по схеме пищевода. Рак, связанный с эзофагогастральным соединением (ЭГС), эпицентром которого является проксимальный 2 см кардии (типы Siewert I / II), должен быть поставлен как рак пищевода.

T — Первичная опухоль:

T_x Первичная опухоль не может быть оценена;

T₀ Отсутствие данных о первичной опухоли;

T_{is} Карцинома in situ/тяжелая дисплазия;

T₁ Опухоль прорастает в собственную пластинку слизистой оболочки, мышечную пластинку слизистой оболочки или подслизистую основу;

T_{1a} Опухоль прорастает в собственную пластинку слизистой оболочки или мышечную пластинку слизистой оболочки;

T_{1b} Опухоль прорастает в подслизистую основу; T₂ Опухоль прорастает в мышечную оболочку;

T₃ Опухоль прорастает в адвентициальную оболочку;

T₄ Опухоль прорастает в прилежащие ткани и органы;

T_{4a} Опухоль прорастает в плевру, перикард, диафрагму;

T_{4b} Опухоль прорастает в другие соседние структуры: аорту, тела позвонков или трахею.

N — Региональные лимфатические узлы:

NX Региональные лимфатические узлы не могут быть оценены;

N0 Нет метастазов в региональных лимфатических узлах;

N1 Метастазы в 1—2 региональных лимфатических

узлах; N2 Метастазы в 3—6 региональных лимфатических узлах;

N3 Метастазы в 7 и более региональных лимфатических узлах.

Региональными лимфатическими узлами, независимо от места первичной опухоли, являются те, которые находятся в области дренажа пищевода, включая узловые оси и околопищеводные узлы в области шеи, но не надключичные узлы.

M - Отдаленные метастазы: M0 - Нет отдаленных метастазов; M1 - Есть отдаленные метастазы.

pTNM патогистологическая классификация

Требования к определению категорий pT, pN и pM соответствуют требованиям к определению категорий T, N и M.

pN₀ - гистологическое исследование лимфатических узлов средостения обычно включает 7 и более узлов.

Если в исследованных лимфатических узлах нет метастазов, или их количество менее 7, то случай классифицируется как pN0.

G - гистопатологическая дифференцировка:

GX - степень дифференцировки не может быть установлена;

G1 - высокая степень дифференцировки;

G2 - средняя степень дифференцировки;

G3 - низкая степень дифференцировки;

G4 - недифференцированные опухоли.

Классификация TNM 2017г. и стадирование по AJCC при раке пищевода [5] (УД - А):

Стадии рака пищевода устанавливаются по классификации TNM. T (tumor) - опухоль (ее размеры), N (nodulus) - узлы (наличие метастазов в лимфатических узлах), M (metastasis) - наличие отдаленных метастазов, G (grade) – степень дифференцировки.

Группировка по стадиям для плоскоклеточного рака.

| Стадия | T | N | M | Степень дифферен. | Локализация |
|--------|-----|----|----|-------------------|-------------|
| 0 | Tis | N0 | M0 | 1 | Любая |

| | | | | | |
|------|-------|-------|----|-------|---------------------------------|
| IA | T1 | N0 | M0 | 1 | Любая |
| IB | T1 | N0 | M0 | 2-3 | Любая |
| | T2-3 | N0 | M0 | 1 | нижнегрудной |
| IIA | T2-3 | N0 | M0 | 1 | верхнегрудной, среднегрудной |
| | T2-3 | N0 | M0 | 2-3 | нижнегрудной |
| IIB | T2-3 | N0 | M0 | 2-3 | верхнегрудной, среднегрудной |
| | T1-2 | N1 | M0 | Любая | Любая |
| IIIA | T1-2 | N2 | M0 | Любая | Любая |
| | T3 | N1 | M0 | Любая | Любая |
| | T4a | N0 | M0 | Любая | Любая |
| IIIB | T3 | N2 | M0 | Любая | Любая |
| IIIC | T4a | N1-2 | M0 | Любая | Любая |
| | T4b | Любая | M0 | Любая | Любая |
| | Любая | N3 | M0 | Любая | Любая |
| IV | Любая | Любая | M1 | Любая | Любая |

Группировка по стадиям для для аденокарциномы.

| Стадия | T | N 5 | M | Степень дифференцир. |
|--------|------|-----|----|----------------------|
| 0 | Tis | N0 | M0 | 1, X |
| IA | T1 | N0 | M0 | 1-2, X |
| IB | T1 | N0 | M0 | 3 |
| | T2 | N0 | M0 | 1-2, X |
| IIA | T2 | N0 | M0 | 3 |
| IIB | T3 | N0 | M0 | Любая |
| | T1-2 | N1 | M0 | Любая |

| | | | | |
|------|-------|-------|----|-------|
| IIIА | T1-2 | N2 | M0 | Любая |
| | T3 | N1 | M0 | Любая |
| | T4a | N0 | M0 | Любая |
| IIIВ | T3 | N2 | M0 | Любая |
| IIIС | T4a | N1-2 | M0 | Любая |
| | T4b | Любая | M0 | Любая |
| | Любая | N3 | M0 | Любая |
| IV | Любая | Любая | M1 | Любая |

Прогностические факторы.

Прогностические факторы выживания при раке пищевода.

| Прогностические факторы | Связанные с опухолью | Связанные с организмом | Связанные с лечением |
|-------------------------|--|---|---------------------------------------|
| Основные | Существенная глубина инвазии Причастность лимфатических узлов Наличие лимфоваскулярной инвазии (ЛВИ) | Показатель эффективности Возраст Пищевой статус | Качество операции Мультиmodalность |
| Дополнительные | Оценка опухоли Расположение опухолей | Экономический статус | Пищевая поддержка |
| Новые и перспективные | CEA, VEGF C, HER2 | | |

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ:

2.1 Диагностические критерии:

Жалобы и анамнез

Жалобы на дискомфорт, чувство жжение за грудиной при приеме пищи, дисфагию, боли за грудиной, срыгивание только что съеденной пищей, потеря аппетита, снижение веса.

Физикальное обследование:

- Положение больного при поздних стадиях рака пищевода, чаще вынужденное с выраженной адинамией.
- При осмотре лица – может встречаться уменьшение блеска и живости глаз.
- Бледность кожных покровов может быть указанием на внутреннее кровотечение.
- В далеко зашедших стадиях рака пищевода отмечаются также сухость кожи и снижение ее тургора.
- Выраженное похудание, достигающее степени кахексии, встречается при длительной дисфагии. В таких случаях у больных появляются и безбелковые отеки.
- В поздних стадиях в надключичной области слева между ножками грудиноключично-сосцевидной мышцы иногда удается определить плотный лимфатический узел с неровной поверхностью, не спаянный с прилегающей кожей (метастаз Вирхова).
- При осмотре полости рта у больных раком желудка может появиться зловонный запах изо рта – признак распада злокачественной опухоли желудка.

Лабораторные исследования:

- Цитологическое исследование (увеличение размеров клетки вплоть до гигантских, изменение формы и количества внутриклеточных элементов, увеличение размеров ядра, его контуров, разная степень зрелости ядра и других элементов клетки, изменение количества и формы ядрышек);
- **Гистологическое исследование** (крупные полигональные или шиповидные клетки с хорошо выраженной цитоплазмой, округлыми ядрами с четкими ядрышками, с наличием митозов, клетки располагаются в виде ячеек и тяжей с или без образования кератина, наличие опухолевых эмболов в сосудах, выраженность лимфоцитарно-плазмоцитарной инфильтрации, митотическая активность опухолевых клеток).

Инструментальные исследования:

- фиброэзофагогастродуоденоскопия (позволяет увидеть дефект слизистой, определить его размеры и характер, взять кусочек ткани для гистологического исследования);
- рентгеноскопическое исследование пищевода с контрастированием (позволяет определить распространенность и протяженность ЗНО пищевода, а так же определить тактику хирургического вмешательства);
- ультразвуковая диагностика комплексная (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка, почек, надпочечных л/узлов) (эхогенное наличие увеличенных л/узлов брюшной полости и забрюшинного пространства, наличие метастазов в брюшной полости, а так же прорастание ЗНО желудка в соседние структуры);
- компьютерная томография органов грудной клетки (более четкая визуализация наличием увеличенных л/узлов средостения, а так же прорастание ЗНО пищевода в соседние структуры);
- компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства (более четкая визуализация наличием увеличенных л/узлов брюшной полости и забрюшинного пространства, наличием метастазов в брюшной полости);
- морфологическое исследование - основной метод дифференциальной диагностики рака пищевода с другими заболеваниями. Обнаружение в биоптате злокачественных клеток однозначно свидетельствует о раке пищевода, хотя отсутствие признаков опухоли в однократно полученном материале не исключает это заболевание. Только при многократных отрицательных результатах наряду с динамическим наблюдением можно считать патологический процесс доброкачественным.

Показания для консультации специалистов:

- консультация кардиолога (пациентам 50 лет и старше, так же пациенты моложе 50 лет при наличии сопутствующей патологии со стороны ССС или патологических изменений на ЭКГ);
- консультация невропатолога (при сосудистых мозговых нарушениях, в том числе инсультах, травмах головного и спинного мозга, эпилепсии, миастении,

нейроинфекционных заболеваниях, а также во всех случаях потери сознания);

- консультация нейрохирурга (при наличии метастазов головной мозг, позвоночник);
- консультация эндокринолога (при наличии сопутствующей патологии эндокринных органов, например – сахарный диабет);
- консультация других специалистов по поводу наличия сопутствующих патологий: гинеколога (острые и хронические заболевания женских половых органов), фтизиатра (туберкулез в анамнезе), инфекционист (хронический гепатиты) и др.

2.2 Дифференциальный диагноз:

| <i>Кардиоспазм</i> | <i>Эзофагит, язвы пищевода</i> | <i>Дивертикулы пищевода</i> | <i>Рубцовые сужения пищевода</i> |
|--|---|---|--|
| <p>Кардиоспазм характеризуется длительным наличием у молодых и людей среднего возраста. Состояние больных ухудшается после значительной психической нагрузки и волнений, улучшается после атропинизации и применения спазмолитиков. На фоне ахалазии наблюдается значительное расширение пищевода с ровными четкими краями на месте сужения. Заболевание заканчивается рубцеванием кардиального отдела пищевода и нуждается в оперативном вмешательстве.</p> | <p>Хронический эзофагит характеризуется длительным анамнезом. Рекомендовано противовоспалительная терапия с последующим контрольным ФЭГДС через месяц. При отсутствии эффективности проведенной консервативной терапии рекомендована биопсия с краев язвенного дефекта.</p> | <p>Дивертикулы пищевода встречаются сравнительно редко и характеризуются периодической дисфагией, болью за грудиной, регургитацией с неприятным запахом, значительной потерей массы тела. Дивертикулы являются обычно врожденной аномалией развития и потому чаще встречаются в молодом возрасте.</p> | <p>Болезнь протекает длительно, волнообразно, с обострениями и стиханием явлений дисфагии. В месте сужения пищевода контуры четкие. Выше сужения определяется выраженное расширение пищевода. Большое значение в распознавании заболевания имеет анамнез, из которого выясняется причина возникновения рубцовых сужений.</p> |

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

3.1 Немедикаментозное лечение:

- При наличии у больного дисфагии – III-IV степени проведение стентирования пищевода, с целью улучшения проходимости пищи.

3.2. Медикаментозное лечение: нет.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

4.1 Показания для плановой госпитализации.

- Наличие опухолевого процесса (образования) в пищевода, выявленного с помощью ФЭГДС, верифицированного цитологический и гистологический.
- Операбельный рак I-III стадии.

4.2 Показания для экстренной госпитализации:

- Полная дисфагия пищевода;
- Кровотечение.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ [24]:

5.1. Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента:

Лечение рака пищевода в зависимости от локализации и стадии опухолевого процесса:

| TN M | Станд арт |
|---|---|
| Шейный отдел пищевода | |
| T0-4b N0-3 MO | Химиолучевое лечение, лучевая терапия, полихимиотерапия |
| T0-3 N0 MO | При локализации опухоли ниже 5 см от устья пищевода возможно выполнение экстирпации пищевода с заднемедиастинальной эзофагогастропластикой или эзофагоколопластикой цервикалоабдоминалотрансхиатальным доступом с анастомозом на шее |
| Верхнегрудной отдел пищевода | |
| T0-3 N0-3 MO | Экстирпация пищевода с заднемедиастинальной эзофагогастропластикой или эзофагоколопластикой торакоабдоминоцервикальным доступом с анастомозом на шее, обязательное выполнение двухзональной лимфодиссекции; адьювантная полихимиотерапия при наличии регионарных метастазов pN1-3 |
| Среднегрудной и нижнегрудной отделы пищевода | |
| T0-3 N0-3 MO | Субтотальная резекция пищевода с заднемедиастинальной эзофагогастропластикой абдоминалоторакальным доступом с внутриплевральным анастомозом, обязательное выполнение двухзональной лимфодиссекции; адьювантная полихимиотерапия при наличии регионарных метастазов pN1-3 |

| Для всех отделов пищевода | |
|--|--|
| T0-4b N0-3 M1 | Химиолучевое лечение, лучевая терапия, полихимиотерапия, брахитерапия с целью купирования дисфагии, наложение гастростомы или еюностомы, стентирование |
| T4a-b N0-3 M0 | Химиолучевое лечение, неоадьювантная химиолучевая терапия + хирургическое лечение |
| Отказ от хирургического лечения и при противопоказаниях к оперативному лечению для всех отделов пищевода | |
| T0-4b N0-3 M0 | Химиолучевое лечение, лучевая терапия, полихимиотерапия |

Примечание: при отказе от хирургического лечения следует отдавать предпочтение химиолучевому методу как наиболее эффективному.

Выбор методов лечения рака пищевода зависит от многих факторов, в том числе размеров самой опухоли, вовлечения в процесс других органов, тканей, лимфатических узлов. Важным моментом является наличие у пациента сопутствующих заболеваний (тяжелые болезни сердца, легких, почек). Специалисты учитывают все эти факторы. Для пациента разрабатывают индивидуальный план, который может состоять из хирургического лечения и/или химиотерапии и/или лучевой терапии, или их комбинации.

Радикальная операция (субтотальная резекция или экстирпация пищевода с регионарной лимфодиссекцией) является общепризнанным стандартом в лечении больных резектабельным раком пищевода.

Паллиативные операции играют также важную роль в системе оказания помощи этой категории больных, обеспечивают устранение дисфагии как наиболее существенного проявления заболевания.

У 80-90% больных злокачественные опухоли данной локализации диагностируются в III-IV стадиях, в связи с чем только для 10-15% больных возможно радикальное хирургическое и комбинированное лечение.

Послеоперационная лучевая терапия в СОД 50Гр применяется в случае нерадикального удаления опухоли или опухолевого роста в крае отсечения пищевода. Лучевая терапия, полихимиотерапия и химиолучевое лечение приобретают самостоятельное значение в случае исходной нерезектабельности карцином пищевода и при наличии отдаленных метастазов, а также противопоказаний к хирургическому лечению и отказе больного от оперативного вмешательства.

Лучевая и химиолучевая терапия как самостоятельный метод лечения может применяться при локализации опухоли в шейном отделе пищевода.

Паллиативные операции (наложение гастростомы или еюностомы, стентирование пищевода) выполняются по жизненным показаниям в случае нерезектабельности опухолевого процесса, при наличии отдаленных метастазов, неэффективности химиолучевого лечения, кахексии и развитии пищеводных фистул, но иногда могут выполняться с целью подготовки пациента перед операцией (еюностомия,

стентирование).

5.2 Немедикаментозное лечение:

• **Режим, диета:** Двигательные режимы, используемые в больницах и госпиталях, делятся на: I — строгий постельный, II — постельный, III — палатный (полупостельный) и IV — свободный (общий).

При проведении неоадьювантной или адьювантной химиотерапии - режим III (палатный). В раннем послеоперационном периоде - режим I (строгий постельный), с дальнейшим его расширением до II, III по мере улучшения состояния и заживления швов.

• Диета. Для больных в послеоперационном периоде – голод, с переходом на стол №1, 1а. Для пациентов получающих химиотерапию стол - №1, 1а.

Соблюдение диеты в послеоперационном периоде, для больных раком пищевода - пожизненное.

Лучевая терапия.

Целевая функция лучевой терапии при раке пищевода:

- радикальная лучевая терапия;
- паллиативная лучевая терапия;
- симптоматическая лучевая терапия.

В самостоятельном, пред-или послеоперационном режиме.

Виды лучевой терапии:

- фотонная терапия (тормозное излучение высоких энергий, гамма терапия).
- Корпускулярная терапия (быстрые электроны высоких энергий, протонная, ионная, нейтронная).

Методы лучевой терапии (Режимы фракционирования дозы во времени):

а) Классический (стандартный) режим фракционирования: РОД 1,8-2,4 Гр до 5 фракций в неделю, расщепленный или непрерывный курс, до СОД 20,0-70,0 Гр.

б) Режим гипофракционирования РОД $\geq 2,5$ Гр до 5 фракций в неделю, расщепленный или непрерывный курс, до СОД $\geq 15,0$ Гр.

в) Режим гиперфракционирования (мультифракционирования): РОД 1,0-1,25 Гр 2 раза в день через 4-6 и 20-18 часов, расщепленный или непрерывный курс, до СОД 20-70 Гр.

г) Стереотаксическая радиохирurgia (SRS) – одномоментное подведение высокой дозы (РОД 12 Гр и более) с использованием стереотаксической техники; применяется при небольших опухолях (до 3 см в максимальном измерении) с четкими границами;

д) Стереотаксическая радиотерапия (SRT) - крупнофракционное облучение от 2-х до 5 фракций РОД $\geq 7,0$ Гр ежедневно до СОД ≥ 14 Гр.

Способы лучевой терапии:

- Дистанционная ЛТ:

- 2-х мерная конвенциональная (стандартная) лучевая терапия (2D RT);
 - 3-х мерная конформная лучевая терапия (3D CRT);
 - интенсивно-модулированная лучевая терапия (IMRT);
 - лучевая терапия, управляемая по изображениям (IGRT);
 - лучевая терапия, синхронизированная с дыханием (4D RT);
 - томотерапия на томоаппаратах;

- стереотаксическая радиохирургия (SRS);
- стереотаксическая радиотерапия (SRT);

- Интраоперационная лучевая терапия (IORT);

- Брахитерапия.

Оборудование для лучевой терапии:

- рентгеновский симулятор;
- компьютерный томограф с функцией виртуальной симуляции (плоская дека стола, система наружных лазеров и т.п.);
- магнитно-резонансный томограф с функцией виртуальной симуляции (плоская дека стола, система наружных лазеров и т.п.);
- аппарат для дистанционной гамма терапии на Co-60;
- низкоэнергетический линейный ускоритель с граничной энергией 4-6 Мэв;
- высокоэнергетический линейный ускоритель с граничной энергией 6-15-18 Мэв;
- аппарат для томотерапии;
- аппарат для интраоперационной лучевой терапии;
- аппарат для брахитерапии с ионизирующими источниками излучения Co-60 или Ir-192.

Лучевая терапия при метастазах в головной мозг.

1. Тотальное облучение головного мозга до С1 шейного позвонка:

- РОД 2,0 Гр 5 фракций в неделю СОД 30-40 Гр;
- РОД 2,5 Гр 5 фракций в неделю СОД 30-35 Гр;
- РОД 3,0 Гр 5 фракций в неделю СОД 30-33 Гр;
- РОД 4,0 Гр 5 фракций СОД 20 Гр.

2. Локальное облучение головного мозга

- стереотаксическая радиохирургия (SRS) - РОД 10,0 – 30,0 Гр 1 фракция при размерах метастаза не более 3 см в диаметре;
- стереотаксическая радиотерапия (SRT) – РОД 6,0-10,0 Гр 3-5 фракций при размерах метастаза от 3,0 до 6,0 см;
- локальное облучение метастазов РОД 2,0-3,0 до СОД 20-60 Гр.

Лучевая терапия при метастазах в кости скелета.

- РОД 2,0 Гр 5 фракций в неделю СОД 40-50 Гр;
- РОД 2,5 Гр 5 фракций в неделю СОД 40-50 Гр;
- РОД 3,0 Гр 5 фракций в неделю СОД 39-45 Гр;
- РОД 4,0 Гр 3-5 фракций в неделю СОД 20-40 Гр;
- РОД 8,0 Гр 1-2 фракции.

Лучевая и химиолучевая терапия.

Лучевая и химиолучевая терапия как самостоятельный метод не имеет преимуществ перед оперативным лечением. Долговременная выживаемость при I-II стадиях может быть достигнута лишь у 25-30% пациентов с полной резорбцией опухоли. Положительным моментом является возможность избежать риска послеоперационной летальности и сохранить пищевод. Однако следует отметить, что постлучевые осложнения (эзофагит, язва, стриктура, фистула) развиваются в 30-40% случаев и, как правило, требуют хирургического лечения.

Методика лучевой терапии.

Дистанционная лучевая терапия проводится по методике конвенционального (стандартного) или конформного облучения РОД 1,8-2,0-2,5Гр 5 фракций в неделю до СОД 60-70Гр в самостоятельном режиме, СОД 40-50Гр в предоперационном или послеоперационном режиме. Используется непрерывный или расщепленный курс лучевой терапии. Облучение проводится на гамматерапевтических аппаратах или линейных ускорителях.

Основной очаг облучается либо только дистанционной лучевой терапией, либо (при относительно небольшой первичной опухоли и возможности введения эндостатов) - с помощью контактной лучевой терапии после дозы дистанционной лучевой терапии 46- 50Гр до СОД, изоэквивалентной 70 Гр. Применение сочетанной лучевой терапии позволяет более чем в 2 раза увеличить частоту полной резорбции опухоли по сравнению с одной дистанционной лучевой терапией.

Планируемый объем облучения включает первичную опухоль плюс 5 см нормальных тканей вверх и вниз от границ опухоли и по 2 см латерально. Регионарные лимфатические узлы первого барьера (N_1) облучаются в той же дозе, что и опухоль. При локализации опухоли в шейном отделе облучению подвергаются шейный и верхнегрудной сегменты и все прилежащие лимфатические узлы, включая надключичные.

При локализации опухоли в верхне- и/или среднегрудном отделах облучению подвергаются весь грудной сегмент до уровня диафрагмы и медиастинальные лимфатические узлы.

При локализации опухоли в нижнегрудном отделе облучению подвергаются грудной и абдоминальный сегменты ниже уровня диафрагмы, медиастинальные и перигастральные лимфатические узлы.

Высота полей облучения варьирует от 11 до 22см, ширина полей составляет 5- 6см. Химиолучевое лечение включает проведение дистанционной лучевой терапии с величиной суммарной поглощенной дозы до 50Гр непрерывным курсом (субоптимальная доза) при фракционировании по 1,8-2Гр. В начале и сразу по завершении лучевой терапии проводятся курсы полихимиотерапии по схеме

«цисплатин + фторурацил», в дальнейшем с интервалом 28 дней проводится еще 1-2 курса полихимиотерапии. Одновременная химиолучевая терапия проводится препаратами таксаноми (доцетаксел\, паклитаксел в дозе 80мг/м² в метронном режиме -1,8,16 и т.д дни, лучевая терапия РОД -2,0 Гр, 5 Фр, СОД -50 Гр +

«boost»РОД-2,0 Гр, 5 Фр, СОД -8-10 Гр непрерывным курсом.

Противопоказаниями к проведению дистанционной лучевой терапии являются: наличие или угроза развития пищеводных фистул; распад опухоли с признаками кровотечения; прорастание всей стенки трахеи, главных бронхов и аорты; туберкулез легких и декомпенсированные сопутствующие заболевания.

При отказе больного от хирургического лечения либо при наличии противопоказаний к операции показан курс сочетанной лучевой терапии:

I этап - дистанционная лучевая терапия в субоптимальной дозе 50Гр по 2Гр 5 раз в неделю непрерывным курсом в течение 5 недель.

II этап - брахитерапия через 3 недели после дистанционной лучевой терапии в 3 сеанса по 5Гр с интервалом 7 дней. Точка расчета (опорная точка) на 1см от центра радиоактивного источника.

При планировании паллиативного курса лучевой терапии при выраженном опухолевом стенозе курс сочетанной лучевой терапии можно начинать с сеансов брахитерапии. Для улучшения эффекта применяется полихимиотерапия

- цисплатин 75 мг/м², внутривенно, в 1-й день;
- фторурацил 1000 мг/м (750 мг/м), внутривенно; в 1, 2, 3, 4-й дни.

Противопоказания к проведению брахитерапии:

- Протяженность опухоли по пищеводу более 10см.
- Наличие отдаленных метастазов.
- Туберкулез легких.
- Распространение опухоли на трахею и главные бронхи.
- Локализация опухоли в шейном отделе пищевода.
- Выраженное сужение пищевода, через которое невозможно провести эндоскоп.

5.3 Медикаментозное лечение:

Химиотерапия.

Химиотерапия – это медикаментозное лечение злокачественных раковых опухолей, направленное на уничтожение или замедление роста раковых клеток с помощью специальных препаратов, цитостатиков. Лечение рака химиотерапией происходит систематически по определенной схеме, которая подбирается индивидуально. Как правило, схемы химиотерапии опухолей состоят из нескольких курсов приема определенных комбинаций препаратов с паузами между приемами, для восстановления поврежденных тканей организма.

Химиотерапия проводится в составе неоадьювантной химиолучевой терапии с последующей операцией, в составе химиолучевой терапии или самостоятельно в случае исходной нерезектабельности карцином пищевода и при наличии отдаленных метастазов, а также противопоказаний к хирургическому лечению (при отсутствии противопоказаний к химиотерапии) и отказе больного от оперативного вмешательства.

Существует несколько видов химиотерапии, которые отличаются по цели назначения:

- неоадьювантная химиотерапия опухолей назначается до операции, с целью уменьшения неоперабельной опухоли для проведения операции, а так же для выявления чувствительности раковых клеток к препаратам для дальнейшего назначения после операции.
- адьювантная химиотерапия назначается после хирургического лечения для предотвращения метастазирования и снижения риска рецидивов.
- лечебная химиотерапия назначается для уменьшения метастатических раковых опухолей.

В зависимости от локализации и вида опухоли химиотерапия назначается по разным схемам и имеет свои особенности.

Показания к химиотерапии:

- неоадьювантная гистологически верифицированные ЗНО пищевода;
- при лечении нерезектабельных опухолей;
- отдаленные метастазы или отдаленных лимфатических узлах;
- рецидив опухоли;
- удовлетворительная картина крови пациента: нормальные показатели гемоглобина и гемокрита;

- сохраненная функция печени, почек, дыхательной системы и ССС;
- возможность перевода неоперабельного опухолевого процесса в операбельный;
- отказ пациента от операции;
- улучшение отдаленных результатов лечения при неблагоприятных гистотипах опухоли (низкодифференцированный, недифференцированный).

Противопоказания к химиотерапии:

Противопоказания к химиотерапии можно разделить на две группы: *абсолютные и относительные*.

Абсолютные противопоказания:

- гипертермия >38 градусов;
- заболевание в стадии декомпенсации (сердечно – сосудистой системы, дыхательной системы печени, почек);
- наличие острых инфекционных заболеваний;
- психические заболевания;
- неэффективность данного вида лечения, подтвержденная одним или несколькими специалистами;
- распад опухоли (угроза кровотечения);
- тяжелое состояние больного по шкале Карновского (таблица см. приложение 1) 50% и меньше.

Относительные противопоказания:

- беременность;
- интоксикация организма;
- активный туберкулез легких;
- стойкие патологические изменения состава крови (анемия, лейкопения, тромбоцитопения);
- кахексия.

Монохимиотерапия:

1. Паклитаксел 250мг/м², в/в, 24-часовая инфузия, 1 день; Каждый 21 день. (УД – А)
Рекомендуется поддержка колониестимулирующими факторами.
2. Цисплатин 20мг/м², с 1-го по 5-й дни, каждые 3 недели или 80мг/м², 1р/3 недели. (УД – А)
3. Доксорубин 40мг/м², 1-й и 2-й дни, каждые 3 недели. (УД – В)
4. Эпирубин 30мг/м², с 1-го по 3-й дни, каждые 3 недели. (УД – А)
5. Фторурацил 500мг/м², с 1-го по 5-й дни, каждые 5 недель. (УД – А)

Комбинированная химиотерапия:

1. Цисплатин 75-100 мг/м², внутривенно, в 1-й день; Фторурацил 1000 мг/м², длительно, в/в инфузия, с 1-го по 5-й дни. Повторять курс 1, 5, 8 и 11 недели. (УД – А)
2. Иринотекан 65мг/м², в/в, еженедельно, в течение 4 недель; Цисплатин 30мг/м², в/в, еженедельно, в течение 4 недель. Повторять курс каждые 6 недель. (УД – А)
3. Паклитаксел 180мг/м², 3-часовая инфузия, 1-й день; Цисплатин 60мг/м², 3- часовая инфузия, 1-й день. Повторять каждые 2 недели (максимум 6 курсов) или Паклитаксел

200мг/м , 24-часовая инфузия, 1-й день; Цисплатин 75мг/м², в/в, 2-й день. Повторять каждые 3 недели* (УД - А) [24].

**Рекомендуется поддержка колониестимулирующими факторами.*

4. Карбоплатин АУС 5, 1-й день; Паклитаксел 150мг/м², 3-часовая инфузия, 1-й день. Каждые 3 недели. (УД – А)

5. Паклитаксел 175мг/м , 1-й день; Цисплатин 20мг/м , с 1-го по 5-й дни (УД – А);

6. Фторурацил 750 мг/м, длительно, в/в инфузия, с 1-го по 5-й дни. Каждые 28дн при необходимости на фоне первичной профилактики колониестимулирующими факторами. (УД – А)

7. Доцетаксел 75мг/м², 1-й день; Цисплатин 75мг/м², 1-й день. Каждые 3 недели. (УД – А)

8. Доцетаксел 75мг/м², 1-й день; Цисплатин 75мг/м², 1-й день; Фторурацил 750 мг/м , длительно, в/в инфузия, с 1-го по 5-й дни. (УД – А)

Каждые 3 недели при необходимости на фоне первичной профилактики колониестимулирующими факторами.

Сопроводительная терапия при проведении химиотерапии представлено в приложении 2.

Паллиативная химиотерапия (индивидуализированно).

Паллиативная помощь:

- При выраженном болевом синдроме лечение осуществляется в соответствии с рекомендациями протокола «Паллиативная помощь больным с хроническими прогрессирующими заболеваниями в инкурабельной стадии, сопровождающимся хроническим болевым синдромом».
- При наличии кровотечения лечение осуществляется в соответствии с рекомендациями протокола «Паллиативная помощь больным с хроническими прогрессирующими заболеваниями в инкурабельной стадии, сопровождающимся кровотечением».

5.4 Хирургическое вмешательство:

Хирургическое лечение является основным методом при резектабельном раке пищевода с метастатическим поражением регионарных лимфоузлов и без него. Хирургическое лечение предполагает резекцию или экстирпацию пищевода с отступлением от краев опухоли более 5 см и обязательным выполнением двухзональной лимфодиссекции. Возраст не является противопоказанием к оперативному вмешательству. Объем оперативного вмешательства определяется локализацией и распространенностью опухолевого поражения и включает:

- субтотальную резекцию пищевода с заднемедиастинальной гастроэзофагопластикой абдоминоторакальным доступом с внутриплевральным анастомозом (операция Ivor Lewis), выполняемую как открытым, «традиционным» способом так и мининвазивным;
- экстирпацию пищевода торакоабдоиноцервикальным доступом с задне-медиастинальной гастроэзофагопластикой или колоноэзофагопластикой с анастомозом нашее (операция McKeown) выполняемую как открытым, «традиционным» способом так и мининвазивным;

- резекцию нижнегрудного отдела пищевода и проксимального отдела желудка из комбинированного левостороннего торакофренолапаротомного доступа (Osawa-Garlok) при нижнегрудной локализации опухоли с/без перехода на кардиальную часть желудка. При поражении внутригрудного отдела пищевода показано выполнение регионарной лимфодиссекции: удаление регионарных медиастинальных и абдоминальных лимфоузлов.

- Гибридная миниинвазивная операция (лапароскопическая мобилизация желудка, торакотомия, субтотальная резекция пищевода с ЛД (2F).

- Тотальная миниинвазивная эзофагэктомия (лапароскопическая мобилизация желудка, торакоскопическая мобилизация пищевода с одномоментным эзофагогастроанастомозом, при наличии соответствующего оборудования).

При комбинированной экстирпации пищевода с резекцией трахеи, главных бронхов, аорты и других жизненно важных структур возможна отсроченная пластика пищевода после формирования эзофаго- и гастростомы.

Оперативные вмешательства сопровождаются лимфодиссекцией, в зависимости от уровня выполнения разделяют: стандартную двухзональную (2S), расширенную двухзональную (2F) и трехзональную лимфодиссекцию.

Рецидив

Хирургические вмешательства (индивидуализированно):

- различные по объему радикальные и паллиативные оперативные вмешательства;
- эндоскопическое разрушение опухоли;
- установка стентов.

Показания к хирургическому лечению:

- гистологически верифицированные операбельные ЗНО пищевода;
- при отсутствии противопоказаний к хирургическому лечению.

Противопоказания к хирургическому лечению при ЗНО пищевода:

- наличие у больного признаков неоперабельности и тяжелой сопутствующей патологии;
- при отделенных метастазах (в печень, легкие, головной мозг и т.д.);
- при отделенных метастазах в лимфатические узлы шеи;
- при наличии опухолевых клеток в асцитической жидкости;
- обширные гематогенные метастазирования, диссеминированного опухолевого процесса;
- хронические декомпенсированные и/или острые функциональные нарушения дыхательной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной системы;
- аллергия на препараты, используемые при общей анестезии.

5.5 Дальнейшее ведение:

Диспансерное наблюдение:

- первый год – 1 раз в 3 мес.;
- второй год – 1 раз в 6 мес.;
- в последующем, пожизненно - 1 раз в год.

Методы обследования:

- фиброгастроскопия;
- рентгенконтрастное исследование пищевода, анастомоза;
- УЗИ органов брюшной полости;
- Рентгенологическое исследование легких;
- УЗИ периферических лимфатических узлов;
- пальцевое исследование прямой кишки;
- осмотр гинеколога (у женщин);
- общий анализ крови.

По показаниям:

- Фиброколоноскопия;
- Ирригоскопия;
- КТ органов брюшной полости и грудной клетки;
- Ангиография сосудов брюшной полости;
- МРТ органов брюшной полости и грудной клетки;
- Сцинтиграфия костей скелета;
- Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) + компьютерная томография всего тела

Профилактические мероприятия:

- соблюдение режима питания;
- выявление больных с эзофагитом Баррета, формирование «групп риска»;
- оставление вредных привычек: курение, алкоголь;
- эндоскопическое обследование минимум 1 раз в год людей старше 45 лет, а так же членов семей с семейным анамнезом рака пищевода и ЖКТ;
- гиповитаминозы А и В₂, сопровождающиеся язвенно-некротическими эзофагитами;
- термические, химические, механические факторы.

6. Индикаторы эффективности лечения:

- «ответ опухоли» - регрессия опухоли после проведенного лечения;
- без рецидивная выживаемость (трех и пятилетняя);
- «качество жизни» включает кроме психологического, эмоционального и социального функционирования человека, физическое состояние организма больного.

Критерии эффективности лечения:

Эффект от проведенного лечения оценивается по критериям ВОЗ:

Полный эффект – исчезновение всех очагов поражения на срок не менее 4х

недель.

Частичный эффект – большее или равное 50% уменьшение всех или отдельных опухолей при отсутствии прогрессирования других очагов.

Стабилизация – (без изменений) уменьшение менее чем на 50% или увеличение менее чем на 25% при отсутствии новых очагов поражения.

Прогрессирование – увеличение размеров одной или более опухолей более 25% либо появление новых очагов поражения.

7. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

7.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Ижанов Ерген Бахчанович – доктор медицинских наук, АО «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии», врач центра торакальной онкологии».
- 2) Менбаев Серик Кундыкович – врач первой категории, АО «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии», врач центра торакальной онкологии».
- 3) Канаев Али Муладимович – врач дневного стационара, АО «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии», врач химиотерапевтического дневного стационара.
- 4) Ким Виктор Борисович – доктор медицинских наук, врач высшей категории, АО «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии», радиолог центра нейроонкологии.
- 5) Бабажанова А.Б. – клинический фармаколог ООД Мангыстауской области.

7.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

7.3 Рецензенты:

- 1) Арзыкулов Ж.А. – доктор медицинских наук, профессор, академик НАН РК, академик РАМН, акционер медицинского центра «SEMA».
- 2) Садыков С.С. – кандидат медицинских наук, профессор кафедры онкологии, маммологии и лучевой терапии НАО «Национальный медицинский университет».

7.4 Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

7.5 Список использованной литературы:

1. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний под редакцией Н.И. Переводчиковой, В.А. Горбуновой. Москва 2015г;
2. Tu Lai-Hui, Wu Tao, Jian-Ming Acad. J. Second Mil. Med. Univ.-2003;
3. Xue Zhi-giang, Wang Ru-wen. Chin. J. Clin. Thorac. And Cardiol. Surg.-2003.
4. Okumura Meinoshi, Ohta Mitsunori Jap.J. Thorac. and Cardiov. Surg.-2001.
5. American Joint Committee on Cancer (AJCC). AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed. Давыдов М.И., Тер-Аванесов М.Д., «Клиническая онкология», стр. 384, 2005г.

6. Soetikno R, Kaltenbac T, Yeh R. Gotoda T. Endoscopic mucosal resection for early cancers of the upper gastrointestinal tract. *J Clin Oncol* 2005;23:4490-4498.
7. ESMO (клинические рекомендации, г.Барселона)
8. Bethesda Handbook of Clinical Oncology (James Abraham, James L.Gulley, Carmen J.Allegra, 2010)
9. Oxford Handbook of Oncology (Jim Cassidy, Donald Bisset, Roy A.J.Spence, Miranda Payne, 2010)
10. Pocket Guide to Chemotherapy Protocols (Edward Chu, 2008)
11. Principles and Practice of Gastrointestinal Oncology (D.Kelsen et al., 2009)
12. NCCN guidelines 2015 <http://www.nccn.org/professionals/physician>
13. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Accessed November 4th, 2014.
14. Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, Fraumeni JF. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA* 1991;265:1287-1289.
15. Johnston BJ, Reed PI. Changing pattern of oesophageal cancer in a general hospital in the UK. *Eur J Cancer Prev*;1:23-25.
16. Yao JC, et al. Gastrointestinal Cancers Symposium; January 20-22, 2011; San Francisco, CA. Abstract 159
17. ESMO Upper Gastrointestinal Cancers Guidelines 2014/ *Ann Oncol* 2013; 24 (Suppl): vi57-63
18. American Joint Committee on Cancer (AJCC). AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed. Edge S.B., Byrd D.R., Carducci M.A. et al., eds. New York: Springer; 2009.
19. Murphy B.A Carcinoma of the head and neck. In: Handbook of cancer chemotherapy. Skeel R.T., Khleif S.N.(eds). 8 th Edition. Lippincott Williams & Wilkins.2011: 69-63.
20. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под редакцией Н.И. Переводчиковой, В.А. Горбуновой. 4-е издание, расширенное и дополненное. Практическая медицина. Москва 2015г.
21. Санитарно-эпидемиологические требования к объектам здравоохранения // Постановление Правительства Республики Казахстан от 17 января 2012 года № 87.
22. Санитарно-эпидемиологические требования к обеспечению радиационной безопасности от 3 февраля 2012 года № 202
23. Санитарные правила «Санитарно-эпидемиологические требования к обеспечению радиационной безопасности», № 202 от 03.02.2012.
24. Huang TC, Hsu CH, Lin CC, Tu YK. Systematic review and network meta- analysis: neoadjuvant chemoradiotherapy for locoregional esophageal cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2015 Aug 5. pii: hyv119. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26246479>.
25. Source: UICC Manual of Clinical Oncology, Ninth Edition. Edited by Brian O’Sullivan, James D. Brierley, Anil K. D’Cruz, Martin F. Fey, Raphael Pollock, Jan B. Vermorken and Shao Hui Huang. © 2015 UICC. Published 2015 by John Wiley & Sons, Ltd.

Оценка общего состояния больного с использованием индекса Карновского

| | | |
|---|------------|---|
| Нормальная физическая активность, больной не нуждается в специальном уходе | 100 баллов | Состояние нормальное, нет жалоб и симптомов заболевания |
| | 90 баллов | Нормальная активность сохранена, но имеются незначительные симптомы заболевания. |
| | 80 баллов | Нормальная активность возможна при дополнительных усилиях, при умеренно выраженных симптомах заболевания. |
| Ограничение нормальной активности при сохранении полной независимости больного | 70 баллов | Больной обслуживает себя самостоятельно, но не способен к нормальной деятельности или работе |
| | 60 баллов | Больной иногда нуждается в помощи, но в основном обслуживает себя сам. |
| | 50 баллов | Больному часто требуется помощь и медицинское обслуживание. |
| Больной не может обслуживать себя самостоятельно, необходим уход или госпитализация | 40 баллов | Большую часть времени больной проводит в постели, необходим специальный уход и посторонняя помощь. |
| | 30 баллов | Больной прикован к постели, показана госпитализация, хотя терминальное состояние не обязательно. |
| | 20 баллов | Сильные проявления болезни, необходима госпитализация и поддерживающая терапия. |
| | 10 баллов | Умиравший больной, быстрое прогрессирование заболевания. |
| | 0 баллов | Смерть. |

СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Антиэметическая терапия

Тошнота и рвота являются одним из наиболее частых побочных эффектов химио-терапии (ХТ) и существенно ухудшают качество жизни больных.

Тошнота и рвота, сопутствующие химиотерапии, относятся к числу наиболее неприятных аспектов этого вида лечения (1,2). Не будучи самым серьезным побочным эффектом химиотерапии, рвота, тем не менее, сильно ухудшает качество жизни и снижает ощущение благополучия (1,3). В некоторых случаях пациенты откладывают или полностью прекращают химиотерапию из-за непереносимой тошноты и рвоты (1).

Кроме того, рвота, как таковая, может представлять угрозу здоровью, поскольку неконтролируемая рвота приводит к обезвоживанию, нарушению баланса метаболитов и к анорексии (4,5).

Факторы, связанные с терапией:

Высокая эметогенная способность некоторых препаратов,

Комбинированная терапия

Режим и способ введения препаратов

Высокие дозы химиотерапевтических препаратов (6).

Под уровнем эметогенности понимается риск развития рвоты у больных, получающих тот или иной цитостатик в монорежиме без противорвотной терапии. Например, высокий уровень эметогенности означает, что после введения препарата рвота будет развиваться более чем у 90 % больных. Классификация противоопухолевых препаратов в зависимости от уровня эметогенности по рекомендациям MASCC / ESMO представлена в табл. 1.

Таблица 1. Классификация противоопухолевых препаратов в зависимости от уровня эметогенности по рекомендациям MASCC / ESMO.

| Уровень эметогенности | Противоопухолевые препараты для внутривенного введения | Противоопухолевые препараты для приема per os |
|--|--|---|
| Высокий (рвота у 90 % больных и более) | Цисплатин Мехлорэтамин Стрептозоцин Циклофосфан ≥ 1500 мг / м ² Кармустин (BCNU) Дакарбазин | Гексаметилмеламин Прокарбазин |
| | Схема «АС»: • эпирубицин 100 мг / м ² или • доксорубицин 60 мг / м ² + – циклофосфамид 600 мг / м ² | |

| | | |
|-------------------------------------|--|---|
| | 2) Режимы на основе карбоплатина | |
| Умеренный (рвота у 30–90 % больных) | Оксалиплатин Цитарабин > 1 г / м ² Карбоплатин Ифосфамид Циклофосфамид < 1500 мг / м ² Доксорубицин Даунорубицин Эпирубицин Идарубицин Иринотекан Азацитидин Бендамустиин Клофарабин Алемтузумаб Трабектидин Ромидепсин Тиотепа | Циклофосфамид Темозоломид Винорельбин Иматиниб Кризотиниб Церитиниб Босутиниб |
| Низкий (рвота у 10–30 %) | (Nab-) Паклитаксел Доцетаксел Митоксантрон Доксорубицин липосомальный Иксабепилон Топотекан Этопозид Пеметрексед Метотрексат Митомицин Гемцитабин Цитарабин ≤ 1000 мг / м ² 5-фторурацил Винфлунин Темсиролимус Бортезомиб Цетуксимаб Трастузумаб(-эмтанзин) Панитумумаб Катумаксумаб Пертузумаб Афлиберцепт Ипилимумаб | Капецитабин Тегафур Флюдарабин Этопозид Сунитиниб Эверолимус Лапатиниб Леналидомид Талидомид Афатиниб Дабрафениб Дазатиниб Ибрутиниб Олапариб Нилотиниб Пвзопаниб Регорафениб Вандетаниб Вариностаб |
| Минимальный (< | Блеомицин | Хлорамбуцил |

| | | |
|---------------|--|--|
| 10 % больных) | Бусульфан 2-хлордеоксиаденозин Флюдарабин Винбластин Винкристин Винорельбин Бевацизумаб Офатумумаб Ниволумаб Пембролизумаб Пискантрон Пралатрексат | Гидроксиуреа L-фенилаланин мустард 6-тиогуанин Метотрексат Гефитиниб Эрлотиниб Сорафениб Мелфалан Вемурафениб Помалидомид Руксолитинб Висмодегиб |
|---------------|--|--|

ТИПЫ ТОШНОТЫ И РВОТЫ

По срокам и механизму развития выделяют 3 основных типа тошноты и рвоты, вызванной цитостатиками: острую, отсроченную и условно-рефлекторную (anticipatory – переводят также как «предшествующую», «преждевременную», «рвоту ожидания»), дополнительно выделяют неконтролируемую (breakthrough – «прорывную») и рефрактерную (7, 8).

Острая рвота развивается в первые 24 ч после химиотерапии, отличается высокой интенсивностью, редко сопровождается тошнотой.

Отсроченная рвота развивается на 2-е–5-е сутки после начала химиотерапии, менее интенсивна, чем острая, и, как правило, сопровождается постоянной тошнотой. Механизмы развития остаются неясными. Ведущая роль отводится субстанции P, серотонин имеет меньшее значение.

Условно-рефлекторная рвота представляет собой классический условный рефлекс на химиотерапию и / или сопутствующие ей манипуляции и окружающую обстановку. Формируется в тех случаях, когда противоопухолевая терапия сопровождается тошнотой и рвотой. Риск ее развития увеличивается пропорционально числу проведенных курсов и может сохраняться в течение длительного времени после окончания химиотерапии. Ведущую роль в формировании условного рефлекса играет многодневная умеренная или тяжелая тошнота. Лучшим методом профилактики условно-рефлекторной тошноты и рвоты является адекватная антиэметическая защита пациента уже с первого курса химиотерапии.

Неконтролируемая (breakthrough – «прорывная») тошнота и рвота развивается на фоне адекватной антиэметической профилактики и требует дополнительной коррекции. Рефрактерная рвота возникает на последующих циклах химиотерапии при неэффективности противорвотной профилактики и / или препаратов резерва на предыдущих курсах лечения.

ПРИНЦИПЫ СОВРЕМЕННОЙ ПРОТИВОРВОТНОЙ ТЕРАПИИ

1. Обязательность проведения, начиная с первого курса химиотерапии.
2. Введение антиэметиков до начала введения первого цитостатика.
3. Применение наиболее эффективных стандартных противорвотных комбинаций.
4. Применение каждого антиэметика, входящего в комбинацию, в адекватных дозах.
5. Соблюдение адекватной продолжительности противорвотной терапии.
6. Соблюдение необходимых для сохранения эффективной концентрации интервалов между приемами антиэметиков.

Критерием эффективности противорвотной терапии является полное отсутствие (полный контроль) рвоты и тошноты в течение 24 часов (период развития острой рвоты) с момента введения противоопухолевых препаратов.

Алгоритм профилактики и терапии тошноты и рвоты

1. Определить эметогенный потенциал назначенного режима ХТ.
2. Назначить профилактическую терапию, исходя из эметогенности режима ХТ.
3. Назначить лечение в случае развития тошноты и рвоты на фоне профилактической терапии.
4. Внести изменения в профилактическую терапию тошноты / рвоты на последующих циклах ХТ.

Антиэметики:

I. Антагонисты серотониновых рецепторов (5-НТЗ):

- Ондансетрон (УД - А)
- Гранисетрон (УД - А)
- Трописетрон (УД - А)
- Палонсетрон (УД - А)

II. Кортикостероиды: Дексаметазон (УД - А)

III. Антагонисты рецепторов NK₁ :

- Апрепитант (УД - А)
- Фосапрепитант (УД - А)
- Ролапитант (УД - А)
- Нетупитант (УД - А)

IV. Антипсихотическое средство (нейролептик):

- Оланзапин (УД - А) (проявляет антагонизм в отношении серотониновых 5-НТ-, допаминовых и холинорецепторов).

Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты при высокоэметогенной однодневной химиотерапии и при умеренно эметогенной однодневной химиотерапии.

В настоящее время наиболее эффективной антиэметической комбинацией при

высокоэметогенной однодневной химиотерапии является комбинация противорвотных препаратов, включающая антагонистов NK1-рецепторов + антагонистов рецепторов серотонина (5-НТЗ) + дексаметазон.

Профилактика тошноты и рвоты, возникающей при проведении химиотерапии с **умеренно эметогенным** потенциалом, должна начинаться до начала химиотерапии и проводиться не менее 3 дней после проведения химиотерапии. Наиболее эффективной антиэметической комбинацией является комбинация противорвотных препаратов, включающая антагонистов рецепторов серотонина (5-НТЗ) + дексаметазон (табл 2,3) (9, 10).

Таблица 2. Обновленные рекомендации MASCC/ESMO 2016 TPBX. Острая тошнота и рвота.

| Группы эметогенного риска | Антиэметики |
|----------------------------------|---------------------------|
| Высокий (не АС) | 5-НТЗ + DEX+NK 1 |
| Высокий (АС) | 5-НТЗ + DEX+NK 1 |
| Карбоплатин | 5-НТЗ + DEX+NK 1 |
| Умеренный (кроме карбоплатина) | 5-НТЗ + DEX |
| Низкий | 5-НТЗ или DEX или DOP |
| Минимальный | Нет рутинной профилактики |

TPBX – тошноты и рвота, вызванная химиотерапией

MASCC - Multinational Association of Supportive Care in Cancer; **ESMO** – European Society for Medical Oncology

5-НТЗ - антагонисты серотониновых рецепторов

DEX- дексаметазон

NK 1 - антагонисты рецепторов нейрокина такие как Апрепитант или Фосапрепитант или

Ролапитант или NEPA (комбинация нетупитант и палоносетрон).

DOP- антагонист допаминовых рецепторов

ВНИМАНИЕ: Если антагонисты NK1 рецепторов недоступны при использовании схемы АС, палоносетрон является предпочтительным антагонистом 5-НТЗ рецепторов.

Таблица 3. Обновленные рекомендации MASCC/ESMO 2016 TPBX. Отсроченная тошнота и рвота.

| Группы эметогенного риска | Антиэметики |
|----------------------------------|--|
| Высокий (не АС) | DEX или (если APR 125мг для острой: (MCP+DEX) или (DEX+APR)) |
| Высокий (АС) | Нет или (если APR 125мг для острой: APR+DEX) |
| Карбоплатин | Нет или (если APR 125мг для острой: APR) |
| Средний (не карбоплатин) | DEX можно использовать |

| | |
|-------------|-------------------------------|
| Низкий | Профилактика не предусмотрена |
| Минимальный | Профилактика не предусмотрена |

DEX - дексаметазон

APR - апрепитант

MCP - метоклопромид

Ключевые обновления в рекомендациях по контролю ТРВХ, NCCN 2017:

Карбоплатин категоризируется как высокоэметогенный препарат при введении с площадью под кривой (ППК) ≥ 4 , при введении с ППК < 4 , является умеренноэметогенным препаратом.

Инъекция подкожного гранисетрона пролонгированного действия теперь включена в рекомендации по профилактике тошноты и рвоты при высокоэметогенной и умеренноэметогенной ХТ.

Новая схема профилактики ТРВХ из четырех препаратов теперь включена в рекомендации по профилактике ТРВХ при высокоэметогенной ХТ (11, 12).

Ключевые обновления в рекомендациях по контролю ТРВХ, ASCO 2017:

Взрослым пациентам, получающим высокоэметогенную химиотерапию цисплатином, либо комбинацией циклофосфамидов и антрациклина, к стандартному антиэметическому режиму (комбинация антагонистов рецепторов 5-НТЗ + антагонисты рецепторов NK1 + dex) следует добавить оланзапин.

Взрослым пациентам, получающим карбоплатин содержащую химиотерапию, а также детям, получающим высокоэметогенную химиотерапию, антагонисты рецепторов NK1 должны быть добавлены к стандартному антиэметическому режиму (комбинация антагонистов рецепторов 5-НТЗ + dex).

Если пациенты получают комбинацию антрациклина и циклофосфамида, прием дексаметазона можно ограничить с первым днем химиотерапии. Экспертная комиссия рекомендует начинать антиэметическую терапию с самой эффективной схемы, подходящей к химио- и радиотерапии, вместо того чтобы оценивать эметический ответ пациента на менее эффективную антиэметическую терапию (13).

Таблица 4. Обновленные рекомендации ASCO 2017.

Взрослые пациенты.

| Группы эметогенного риска | Антиэметики |
|----------------------------------|--------------------------------|
| Высокий (не AC) | 5-НТЗ + DEX* +NK 1+Olanzapine* |
| Высокий (AC) | 5-НТЗ + DEX* +NK 1+Olanzapine* |
| Карбоплатин | 5-НТЗ + DEX+NK 1 |
| Умеренный (кроме карбоплатина) | 5-НТЗ + DEX |
| Низкий | 5-НТЗ или DEX или DOP |
| Минимальный | Нет рутинной профилактики |

* - дексаметазон и оланзапин нужно продолжать на 2-4 день

Таблица 5. Рекомендуемые дозы антагонистов серотониновых рецепторов (5-HT) для острой тошноты и рвоты.

| Препарат | Путь введения | Доза |
|-------------|---------------|-------------------|
| Ондансетрон | в/в | 8мг или 0,15мг/кг |
| | пероральный | 16мг* |
| Гранисетрон | в/в | 1мг или 0,01мг/кг |
| | пероральный | 2мг (или 1мг**) |
| Трописетрон | в/в | 5мг |
| | пероральный | 5мг |
| Палонсетрон | в/в | 0,25мг |
| | пероральный | 0,5мг |

* В рандомизированных исследованиях был протестирован режим 8 мг два раза в день.

** Некоторыми панелистами доза 1 мг более предпочтительна

Таблица 6. Рекомендуемые дозы кортикостероидов (дексаметазон)*

| Дексаметазон | | Дозы и Кратность |
|----------------|-------------------|--|
| Высокий риск | Острая рвота | 20мг однократно (12мг когда используется апрепитант или нетупитант)** |
| | Отсроченная рвота | 8мг в течение 3-4 дней (8мг один раз в день когда используется апрепитант или нетупитант) |
| Умеренный риск | Острая рвота | 8 мг однократно |
| | Отсроченная рвота | 8 мг ежедневно в течение 2-3 дней |
| Низкий риск | Острая рвота | 4-8 мг один раз в день |

* Несмотря на то, что другие кортикостероиды также являются эффективными антиэметиками, режим дозирования для дексаметазона, как препарата выбора, основан на широком распространении препарата, с несколькими формами дозирования

** Только 12 мг дексаметазона было исследовано с (фос) апрепитантами/нетупитантами в рандомизированных исследованиях

Таблица 7. Рекомендуемые дозы антагонистов NK1 рецепторов.

| Антагонисты NK1 Рецепторов | Дозы и кратность |
|---|---|
| Апрепитант* и фосапрепитант <i>острая рвота</i> | Апрепитант 125мг внутрь однократно в день химиотерапии* -или- Фосапрепитант 150 в/в, однократно в день |

| | |
|---|--|
| | химиотерапии |
| Апрепитант* и фосапрепитант <i>отсроченная рвота</i> | Апрепитант 80мг внутрь однократно в течении 2-х дней после химиотерапии |
| Ролапитант | 180мг внутрь однократно в день химиотерапии |
| Нетупитант | 300 мг нетупитант / 0,5 мг палонсетрон перорально один раз в день химиотерапии |

* Апрепитант 165 мг, одна доза перед химиотерапией (не применяется на 2-3 день). Рекомендовано ЕМА и другими органами.

Рекомендации по профилактики преждевременной тошноты и рвоты

Наилучший подход для профилактики преждевременной рвоты это наилучший контроль над острой и отсроченной рвотой.

Психотерапия, особенно прогрессивное обучение мышечной релаксации, систематическая десенситизация и гипноз, могут быть использованы для лечения преждевременной тошноты и рвоты.

Только бензодиазепины уменьшают частоту преждевременной тошноты и рвоты, но их эффективность имеет тенденцию к снижению при продолжающейся химиотерапии.

Кардиотоксичность

Кардиотоксичность возникает в основном при лечении антрациклинами- доксорубин, фарморубин, даунорубин- и редко при использовании других препаратов: циклофосфамид, фторурацил, этопозид, тенипозид, паклитаксел, трастузумаб, лапатиниб. Различные препараты по разному воздействуют на сердечно- сосудистую систему в связи с неодинаковым механизмом кардиотоксичности: препараты, вызывающие снижение сократительной или расслабляющей функции миокарда(антрациклины), препараты, вызывающие или обостряющие ишемию(фторурацил, винкристин, винбластин, цисплатин), препараты, влияющие на проводящую систему, в результате чего возникает аритмия/ блокада проводимости(антрациклины, паклитаксел).

Основной способ предупреждения развития кардиотоксичности I типа(необратимые повреждения) при лечении антрациклинами- соблюдение предельных суммарных доз препаратов(доксорубин $>550\text{мг}/\text{м}^2$, фарморубин $>720\text{мг}/\text{м}^2$), использование пегилированного липосомного доксорубина (келикс $>900\text{мг}/\text{м}^2$). Необходимо раннее выявление кардиотоксичности с помощью Эхо КГ и ЭКГ(для пациентов всех возрастов при планировании системной ХТ препаратами антрациклинового ряда, трастузумабом- перед каждым введением, при назначении препаратов таксанового ряда, циклофосфамид, лапатиниб, этопозид, фторурацил- каждые 3 месяца).

При снижении Фракции выброса до 55-50%, необходима отсрочка введения химиопрепаратов до восстановления ФВ в норму, консультация кардиолога.

При снижении ФВ 50% и менее необходима отсрочка системного лечения до 3 месяцев, проведение корректирующего лечения по назначению кардиолога.

Колонистимулирующая терапия:

Целесообразность назначения Г-КСФ для стимуляции кроветворения и преодоления миелосупрессии при фебрильной нейтропении (ФН) изучалась в нескольких рандомизированных исследованиях. На основании имеющихся данных сделаны следующие выводы относительно роли Г-КСФ в период ФН:

- Г-КСФ статистически значимо снижает длительность нейтропении на 1–2 дня;
- Г-КСФ не сокращает продолжительность лихорадки и длительность антибактериальной (АБ) терапии в случае развития ФН;
- Г-КСФ не снижает стоимости лечения одного эпизода ФН.
- Г-КСФ могут применяться в случае высокого риска ФН при состояниях, сопровождающихся повышенной смертностью, таких как гипотония, сепсис, пневмония, инфекции тканей, системная грибковая инфекция, длительная нейтропении (>7 дней) или глубокой нейтропении.

Большинство медицинских онкологических сообществ (NCCN, ASCO, EORTC, RUSSCO) рекомендуют использовать следующие Г-КСФ: липэгфилграстим, эмпэгфилграстим, пэгфилграстим (филграстим, соединенный

с полиэтиленгликолем), филграстим (негликозилированный Г-КСФ), ленограстим (гликозилированный Г-КСФ). Липэгфилграстим, эмпэгфилграстим и пэгфилграстим представляют собой препараты пролонгированного действия и вводятся однократно после курса ХТ. Пролонгированное действие обусловлено тем, что препарат не выводится с мочой и дольше циркулирует в крови.

Таблица 8. Перечень препаратов Г-КСФ

| МНН | Группа КСФ | Режим введения |
|--------------------------|--|--|
| Филграстим (УД - А) | Рекомбинантный человеческий негликозилированный Г-КСФ | 5 мкг/кг массы тела 1 раз/сут. п/к или в/в ежедневно через 24–72 часа после последнего дня ХТ до необходимого стабильного АЧН |
| Пэгфилграстим (УД - А) | Рекомбинантный пегилированный Г-КСФ (филграстим), конъюгированный с полиэтиленгликолем, пролонгированного действия | 6 мг (без учета массы тела) однократно п/к не ранее чем через 24 часа и не позднее 14-ых сут. после курса ХТ |
| Липэгфилграстим (УД - А) | Гликопегилированный Г-КСФ пролонгированного действия | 100 мкг/кг или 6 мг (без учета массы тела) п/к однократно через 24 ч после окончания цикла ХТ |
| Эмпэгфилграстим (УД - А) | Ковалентный конъюгат филграстима с одной молекулой полиэтиленгликоля, пролонгированного действия | 7,5 мг (без учета массы тела) п/к однократно не ранее чем через 24 часа и не позднее 14-ых сут. после курса ХТ |
| Ленограстим (УД - А) | Рекомбинантный человеческий гликозилированный Г-КСФ | 19,2 млн. МЕ (или 150 мкг) на м ² поверхности тела (0,64 млн. МЕ или 5 мкг на кг массы тела) в день п/к или в/в ежедневно через 24–72 часа после последнего дня ХТ до достижения необходимого стабильного АЧН |

Таблица 9. Показания для назначения колониестимулирующих факторов

| Первичная профилактика | Вторичная профилактика |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ➤ при режимах ХТ с высоким риском ФН ($\geq 20\%$); ➤ в других ситуациях, ассоциирующихся с высоким риском ФН: ➤ – небольшой резерв костного мозга (АЧН $< 1,5 \times 10^9$ /л), например, при облучении более 20% костного мозга; ➤ – ВИЧ-инфекция; ➤ – пациенты в возрасте ≥ 65 лет, получающие ХТ с целью излечения; ➤ – для обеспечения оптимальной интенсивности лечения в тех случаях, когда редукция доз цитостатиков может негативно влиять на сроки жизни. | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Вероятность возникновения жизнеугрожающей инфекции во время следующего курса ХТ; ➤ невозможность изменить протокол лечения (редукция доз цитостатиков ниже порогового уровня или увеличение интервала между курсами ХТ); ➤ нейтропения, не позволяющая начать ХТ; ➤ модификация режима лечения (интервал, дозы) может привести к уменьшению эффективности (частоты эффектов, времени без прогрессирования и общей выживаемости). ➤ на фоне ЛТ; показано только при вероятном или очевидном риске смерти пациента из-за угнетения функции костного мозга на фоне ЛТ, при этом РОД от 3 до 10 Гр. |
| <p><i>!!! Первичная профилактика Г-КСФ не показана во время ХЛТ на область грудной клетки, так как увеличивает частоту миелосупрессии и риск осложнений и смерти.</i></p> | |

Коррекция анемии:

Анемия при новообразованиях (В63.0 код по МКБ 10) определяется как снижение концентрации Hb ниже нормального значения (обычно 120 г/л) и может быть обусловлена как наличием самой опухоли, так и ее лечением. Слабая степень анемии представляет собой снижение концентрации Hb в диапазоне от 100 до 119 г/л, анемия средней степени – концентрация Hb от 80 до 99 г/л, тяжелая анемия – концентрация Hb ниже 80 г/л.

Таблица 10. Препараты рекомендованные для лечения анемии у онкологических больных

| Группа препарата | Препарат, рекомендованная доза |
|---|--|
| Эритропоэстимулирующие препараты (УД - А) | <p>Эпоэтин альфа</p> <p>150 МЕ/кг \times 3 раза в нед. п/к</p> <p>12 000 МЕ \times 3 раза в нед. п/к</p> <p>40 000 МЕ \times 1 раз в нед. п/к</p> |

| | |
|---------------------------|--|
| | Эпоэтин бета 30 000 МЕ × 1 раз в нед. п/к |
| | Эпоэтин тета 20 000 МЕ × 1 раз в нед. п/к |
| | Дарбэпоэтин альфа 2,25 мкг/кг × 1 раз в нед. п/к 500 мкг × 1 раз в 3 нед. п/к |
| Препараты железа (УД - А) | Железа [III] гидроксид сахарозный комплекс 200 мг × 3 раза в нед. в/в струйно 7 мг железа/кг массы тела, в однократной дозе не более 500 мг железа, в/в инфузия не менее 3,5 часов |
| | Железа карбоксимальтозат 200 мг железа × 3 раза в нед. в/в струйно 20 мг максимального железа/кг массы тела в однократной дозе не более 1000 мг, в/в капельно не менее 15 мин. |
| | Железа [III] гидроксид декстран 100–200 мг × 2–3 раза в нед. в/в струйно 20 мг/кг железа в/в инфузия 4–6 часов |
| Витамины | Цианкобаламин (Витамин В12) 0,5 мг/мл – 1,0 мл, п/к через день |
| | Фолиевая кислота 2 мг/сут. внутрь |