

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА ЖЕЛУДКА

Коллектив авторов: Бяхов М. Ю., Бесова Н. С., Владимирова Л. Ю., Волков Н. М., Левченко Е. В., Сакаева Д. Д., Трякин А. А.

DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s2-234-247

Ключевые слова: рак желудка, лекарственная терапия, химиотерапия, химиолучевая терапия, адьювантная химиотерапия, аденокарцинома желудка, аденокарцинома пищеводно-желудочного перехода.

I. ОБСЛЕДОВАНИЕ БОЛЬНЫХ

Оптимальный объем обследования для постановки диагноза, определения клинической стадии и выработки лечебного плана должен включать в себя следующие процедуры.

- Анамнез и физикальный осмотр с обязательной пальпацией левой надключичной области (исключение метастаза Вирхова в левые надключичные лимфоузлы), пупка (исключение метастаза сестры Жозеф в пупок), пальцевым исследованием прямой кишки у мужчин для исключения метастазирования в параректальную клетчатку (метастаз Шницлера) и бимануальным гинекологическим осмотром женщин (исключение метастаза Крукенберга в яичники и Шницлера).
- Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с множественной биопсией опухоли (не менее 6 участков) и подозрительных участков слизистой оболочки желудка для морфологического исследования с целью окончательного подтверждения диагноза. Наиболее информативный метод исследования для диагностики рака желудка, позволяющий непосредственно визуализировать опухоль, определить ее размеры, локализацию и макроскопический тип, оценить угрозу осложнений (кровотечение, перфорация). Чувствительность и специфичность ЭГДС при раке желудка превышает 90%. При подслизистом инфильтративном росте опухоли возможен ложноотрицательный результат биопсии, что требует повторной глубокой или эксцизионной биопсии. Эффективность метода возрастает при использовании современных технологий эндоскопической визуализации (увеличительной эндоскопии, NBI, хромозендоскопии, флуоресцентной диагностики).

- Эндосонография (эндоскопическое УЗИ) – позволяет с высокой точностью определить глубину инвазии опухоли в стенку желудка (символ T), оценить состояние регионарных лимфатических коллекторов (символ N), прорастание опухоли в соседние структуры, при необходимости – выполнить пункционную биопсию. Обязательна при планировании эндоскопического лечения или распространении опухоли на кардию и пищевод для объективной оценки уровня верхней границы поражения.
- Гистологическое, цитологическое исследование биопсированного материала.
- Анализ биоптата опухоли на HER2-neu, если диагностированы или заподозрены отдаленные метастазы.
- Полипозиционное рентгеноконтрастное исследование пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки позволяет определить локализацию и протяженность опухолевого поражения, выявить распространение на пищевод и двенадцатиперстную кишку, оценить выраженность стеноза. Рентгенологическое исследование обладает высокой эффективностью при диффузно-инфильтративном раке желудка, нецелесообразно при раннем раке.
- Ультразвуковое исследование (УЗИ) периферических лимфатических узлов с акцентом на левую надключичную область, органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза – исключение отдаленных метастазов.
- Рентгенография органов грудной клетки для исключения метастатического поражения медиастинальных лимфоузлов, легочной ткани, плевры.
- Рентгеновская компьютерная томография (РКТ) органов грудной клетки, брюшной полости и таза с пероральным и внутривенным контрастированием – позволяет оценить состояние регионарных лимфатических коллекторов, распространение опухоли на соседние органы и ткани, исключить наличие отдаленных метастазов. Общая точность метода при установлении стадии заболевания составляет 53%. Является стандартом уточняющей диагностики при раке желудка в большинстве развитых стран. На практике данные исследования могут быть отчасти заменены комплексным УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и таза и рентгенографией грудной клетки в двух проекциях у пациентов с небольшой местной распространенностью опухолевого процесса.
- Диагностическая лапароскопия – показана при раке желудка IV – III стадии и обязательна при тотальном и субтотальном поражением желудка с целью уточнения глубины поражения стенки желудка, в частности выхода опухоли на серозную оболочку, распространения ее на соседние органы, выявления диссеминации по брюшине, наличия мелких субкапсулярных метастазов в печень, в яичники, клинически невыявляемого асцита. Для исследования труднодоступных зон брюшной полости и забрюшинного пространства используют лапароскопическую ультрасонографию. Лапароскопия обязательно сопровождается забором материала для морфологического исследования обнаруженных изменений и забором смывов

с брюшины для цитологического исследования на предмет наличия свободных опухолевых клеток. Лапароскопия не показана при раннем раке желудка, а также при наличии urgentных осложнений, требующих неотложной операции.

- Развернутый клинический и биохимический анализы крови.
- Электрокардиография (ЭКГ).
- Колоноскопия – для исключения опухоли кишки.

Минимальный объем обследований:

- анамнез и физикальный осмотр;
- ЭГДС;
- гистологическое, цитологическое исследование биопсированного материала;
- анализ биоптата опухоли на HER2-неу, если диагностированы или заподозрены отдаленные метастазы;
- полипозиционное рентгеноконтрастное исследование пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки;
- ультразвуковое исследование (УЗИ) периферических лимфатических узлов с акцентом на левую надключичную область, органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза;
- рентгенография органов грудной клетки;
- развернутый клинический и биохимический анализы крови;
- электрокардиография (ЭКГ).

Дополнительные исследования, выполняемые при наличии клинических показаний.

- Определение уровня онкомаркеров СА 72.4, РЭА, Са 19.9 при наличии диссеминации процесса для дополнительной оценки динамики процесса во время лечения.
- Биопсия метастазов под контролем УЗИ/РКТ.
- Остеосцинтиграфия – при подозрении на метастатическое поражение костей.
- Консультация невролога – при подозрении на метастатическое поражение центральной нервной системы.
- Стерильная пункция или трепанобиопсия подвздошной кости (при подозрении на метастатическое поражение костного мозга).
- Совмещенная позитронно-эмиссионная компьютерная томография с 18F-дезоксиглюкозой (ПЭТ-КТ) – по показаниям, при подозрении на наличие отдаленных метастазов в тех ситуациях, когда это изменяет тактику лечения. Следует помнить, что многие аденокарциномы желудка со слизееобразованием не усваивают фтор-дезоксиглюкозу и результат исследования может быть ложноотрицательным.

При подготовке к хирургическому лечению с целью оценки функционального статуса по показаниям проводят дополнительные функциональные тесты: эхокардиографию, холтеровское мониторирование, исследование функции внешнего дыхания, УЗДГ сосудов (вен нижних конечностей), исследование свертывающей

системы крови, анализы мочи, консультации врачей – специалистов (кардиолога, эндокринолога, невролога и т.п.).

2. КЛАССИФИКАЦИЯ РАКА ЖЕЛУДКА

2.1 Классификация МКБ-О

С16 Злокачественное новообразование (ЗНО) желудка.

- С16.0 ЗНО кардии.
- С16.1 ЗНО дна желудка.
- С16.2 ЗНО тела желудка.
- С16.3 ЗНО преддверия привратника.
- С16.4 ЗНО привратника.
- С16.5 ЗНО малой кривизны желудка неуточненной части.
- С16.8 ЗНО большой кривизны желудка неуточненной части.
- С16.8 Поражение желудка, выходящее за пределы вышеуказанных областей.
- С16.9 ЗНО желудка неуточненной локализации.

2.2 По гистологическому строению

Рак желудка 90% случаев является аденокарциномой, подразделяющейся на кишечный (дифференцированный), диффузный (недифференцированный) гистологические подтипы (классификация Laugen, 1965 г.).

2.3 Стадирование рака желудка по системе TNM (7-я редакция, 2010 г.)

Основывается на результатах обследования; при отсутствии отдаленных метастазов окончательная стадия устанавливается на основании гистологического исследования операционного материала.

Tx	Первичная опухоль не может быть оценена
T0	Данных о наличии первичной опухоли не выявлено
Tis	Карцинома in situ (опухоль в пределах слизистой без инвазии собственной пластинки)/тяжелая дисплазия
T1	Собственная пластинка или мышечная пластинка слизистой оболочки, подслизистый слой
T1a	Собственная пластинка или мышечная пластинка слизистой оболочки
T1b	Подслизистый слой
T2	Мышечный слой

T3	Субсероза без инвазии в висцеральную брюшину или прилежащие структуры; также к опухолям этой группы относятся опухоли с инвазией желудочно-ободочной и желудочно-печеночной связки, большого и малого сальников без поражения висцеральной брюшины
T4	Серозная оболочка (висцеральная брюшина) или соседние структуры
T4a	Серозная оболочка (висцеральная брюшина)
T4b	Соседние структуры, такие как селезенка, поперечная ободочная кишка, печень, диафрагма, поджелудочная железа, передняя брюшная стенка, надпочечник, почка, тонкая кишка, забрюшинное пространство
Nx	Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены
N0	Нет метастазов в регионарные лимфатические узлы
N1	Поражение 1–2 регионарных лимфатических узлов
N2	Поражение 3–6 регионарных лимфатических узлов
N3	Поражение 7 и более регионарных лимфатических узлов:
N3a	Поражение 7–15 регионарных лимфатических узлов;
N3b	Поражение 16 и более регионарных лимфатических узлов
M0	Отдаленные метастазы отсутствуют
M1	Наличие отдаленных метастазов

Гистологическая градация по степени дифференцировки опухолевых клеток:

GX – степень дифференцировки не может быть оценена,

G1 – высокодифференцированный рак,

G2 – умеренно дифференцированный рак,

G3 – низкодифференцированный рак,

G4 – недифференцированный рак.

Группировка по стадиям

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия IA	T1	N0	M0
Стадия IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
Стадия IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
Стадия IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0

Стадия IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
Стадия IIIB	T4b	N0, N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
Стадия IIIC	T4b	N2, N3	M0
	T4a	N3	M0
Стадия IV	Любое T	Любое N	M1

3. ВЫБОР ЛЕЧЕНИЯ С УЧЕТОМ СТАДИИ БОЛЕЗНИ

Основным методом радикального лечения больных раком желудка является хирургическое вмешательство, дополняемое в ряде случаев консервативной противоопухолевой терапией (см. ниже). Выбор лечебной тактики определяется распространенностью опухолевого процесса (стадией).

3.1. Стадия 0-IA (Tis-T1N0M0) (ранний рак желудка)

Особенностью данной группы является благоприятный прогноз (5-летняя выживаемость более 90%). Наряду со стандартным хирургическим лечением возможно применение эндоскопической резекции слизистой оболочки желудка (EMR) или эндоскопической резекции слизистой оболочки с диссекцией подслизистого слоя (ESD) без потери эффективности лечения (IB) при сочетании таких признаков, как экзофитно растущая аденокарцинома высокой или умеренной степени дифференцировки размером до 2 см без изъязвления, с опухолевой инвазией в пределах слизистой оболочки (включая рак *in situ*) (T1a), отсутствием клинически определяемых (эндоУЗИ, РКТ) метастазов в регионарные лимфоузлы, отсутствием лимфоваскулярной инвазии.

В случае обнаружения при плановом гистологическом исследовании инвазии опухоли в подслизистый слой, опухолевых клеток по краю резекции, выявления низкодифференцированных форм или наличия лимфовенозной инвазии показано стандартное хирургическое лечение с лимфодиссекцией D1+ (удаление перигастральных лимфатических узлов, а также лимфатических узлов левой желудочной артерии, передне-верхние лимфоузлы общей печеночной артерии, чревного ствола).

Вариантом хирургического лечения являются лапароскопические операции: лапароскопическая дистальная субтотальная резекция, лапароскопическая гастрэктомия.

Дополнительная лекарственная терапия не показана.

3.2. Стадия IB – III (T2-4N1-3M0)

Основным методом лечения является хирургический с последующим динамическим наблюдением за больными: сбор жалоб, физикальный осмотр, ЭГДС, УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и таза (по показаниям) каждые 3 месяца в течение 1-го года после операции, каждые 3–6 месяцев на протяжении второго и третьего годов после операции, затем ежегодно. Влияния активного динамического наблюдения за больными на увеличение продолжительности их жизни не показано.

Роль дополнительного консервативного лечения до конца не ясна. В связи с отсутствием единого международного стандарта наряду с динамическим наблюдением могут быть рассмотрены различные варианты лечебной тактики: хирургическое лечение + периоперационная химиотерапия, хирургическое лечение + адьювантная химиотерапия, хирургическое лечение + адьювантная химиолучевая терапия.

3.2.1. ПЕРИОПЕРАЦИОННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ

Возможна при опухоли pT2-4N1-3. Включает в себя проведение 3 или 2 курсов предоперационной полихимиотерапии в режимах CF, ECF, ECX или EOX, далее при отсутствии признаков нерезектабельности – выполнение операции, после которой назначают еще 3 или 4 курса (суммарное число курсов пред- и послеоперационной химиотерапии – 6) аналогичной химиотерапии. Основанием для подобной тактики послужили результаты сравнительных рандомизированных исследований MAGIC и FFCD9703. В настоящее время периоперационная химиотерапия включена в стандарты лечения больных операбельным раком желудка во многих европейских странах, при этом назначение адьювантной химиотерапии больным, не получавшим химиотерапию на предоперационном этапе, стандартом не является.

3.2.2. АДЬЮВАНТНАЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ:

- в европейских странах в самостоятельном варианте не рекомендуется, назначается только в составе периоперационной химиотерапии;
- является стандартом в странах Азии при pT2-4 N1-3M0 стадиях процесса на основании сравнительного рандомизированного исследования CLASSIC, проведенного на представителях монголоидной расы; режим XELOX назначают через 4–6 недель после операции общим числом курсов 6–8 на протяжении 6 месяцев.

3.2.3. ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ ХИМИОЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Является одним из стандартов в США на основании сравнительного рандомизированного исследования INTERGROUP 0116, проведенного в США. Согласно результатам

двух последующих рандомизированных исследований (ARTIST, CRITICS), добавление лучевой терапии не улучшает отдаленные результаты лечения по сравнению с одной адьювантной или периперационной химиотерапией.

3.3. Стадия IV (M1) – диссеминированная аденокарцинома желудка или пищеводно-желудочного перехода (ПЖП)

Больные данной группы подлежат паллиативному лекарственному лечению либо симптоматической терапии.

3.3.1. ПРИНЦИПЫ СИСТЕМНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ:

- режимы химиотерапии, рекомендуемые для лечения аденокарциномы желудка и ПЖП, являются равноэффективными и взаимозаменяемыми;
- при выборе режима лекарственной терапии необходимо учитывать общее состояние больного, количество и тяжесть сопутствующих заболеваний, токсический профиль режимов, а также HER2-статус опухоли;
- при гиперэкспрессии/амплификации HER2/neu в опухоли (ИГХ3+ или ИГХ2+/FISH+) в состав первой линии лечения показано включение трастузумаба. Дозовые режимы в комбинации с химиотерапией: нагрузочная доза 8 мг/кг с последующим введением препарата каждые 21 день в дозе 6 мг/кг или нагрузочная доза 6 мг/кг с последующим введением препарата каждые 14 дней в дозе 4 мг/кг;
- трехкомпонентные режимы химиотерапии могут быть назначены сохранным больным в удовлетворительном общем состоянии (ECOG = 0–1), не обремененным сопутствующими заболеваниями, без нарушения функции внутренних органов, обязательным условием является возможность еженедельного мониторинга побочных эффектов и своевременное назначение сопроводительной терапии;
- при наличии индивидуальных противопоказаний для назначения режимов предпочтительно использование равноэффективных комбинаций, обладающих более благоприятным токсическим профилем из разряда модификаций режимов;
- необходимо соблюдение рекомендованных доз, режимов и продолжительности введения препаратов, составляющих комбинацию, с необходимой коррекцией их в процессе лечения;
- допускается назначение альтернативных комбинаций и режимов противоопухолевых препаратов с учетом доступности лекарств, практических предпочтений и противопоказаний;
- предпочтительно инфузионное, а не струйное назначение 5-ФУ. В комбинациях, основанных на инфузионном введении 5-ФУ, недопустима замена инфузионного введения струйным;

- эквивалентом инфузионному введению 5-ФУ является капецитабин;
- цисплатин и оксалиплатин являются взаимозаменяемыми препаратами, выбор препарата осуществляется на основе токсического профиля;
- у больных с функциональным статусом по шкале ECOG = 2 и/или отягощенным сопутствующими заболеваниями средней тяжести возможно начало лечения с монокимиотерапии с последующим применением комбинированных режимов после улучшения общего состояния или с режима XELOX;
- при функциональном статусе больного по шкале ECOG = 3, наличии тяжелых сопутствующих заболеваний больным показана симптоматическая терапия.

3.3.2. ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

Рекомендуется непрерывное лечение на протяжении 18 недель, то есть проведение 6 трехнедельных лечебных циклов или 9 двухнедельных циклов химиотерапии первой линии с последующим динамическим наблюдением до прогрессирования болезни. Роль поддерживающей химиотерапии фторпиримидинами не доказана.

При HER2-позитивном раке желудка и ПЖП после окончания химиотерапии в комбинации с трастузумабом продолжается терапия трастузумабом до прогрессирования болезни.

3.3.3. ТАКТИКА ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ПРОГРЕССИРОВАНИИ БОЛЕЗНИ.

При прогрессировании болезни на фоне или в течение первых месяцев после окончания химиотерапии первой линии и удовлетворительном общем состоянии пациента рекомендуется химиотерапия второй линии препаратами, не вошедшими в первую линию лечения.

Таксаны и иринотекан равноэффективны во второй линии ХТ.

В случае эффективности первой линии лечения и продолжительном периоде наблюдения от момента окончания последнего цикла химиотерапии до регистрации прогрессирования болезни (длительность периода наблюдения точно не установлена, составляет более 4–6 месяцев) возможна реиндукция режима первой линии.

4.0. СХЕМЫ ХИМИОТЕРАПИИ

4.1. Лекарственная терапия первой линии

4.1.1. МИНИМАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

CF, PF: цисплатин 100 мг/м² в/в капельно в 1-й день на фоне гипергидратации и антиэметиков +5-ФУ по 1000 мг/м²/сут, 24-часовая в/в инфузия, в 1-й – 5-й дни. Повтор каждые 4 недели.

XELOX (CAPOX): капецитабин по 1000 мг/м² 2 раза в день внутрь с 1-го по 14-й дни цикла или с вечера первого дня по утро 15-го дня цикла + оксалиплатин 100–130 мг/м² в/в, капельно, в 1-й день.

Повтор каждые 3 недели.

XP: капецитабин по 1000 мг/м² 2 раза в день внутрь с 1-го по 14-й дни цикла или с вечера первого дня по утро 15-го дня цикла + цисплатин 80 мг/м² в/в, капельно, на фоне гипергидратации и антиэметиков в 1-й день.

Повтор каждые 3 недели.

T-XP (только при наличии гиперэкспрессии/амплификации HER-2 в опухоли): трастузумаб 8 мг/кг в 1-й день первого курса, затем по 6 мг/кг в 1-й день + капецитабин по 1000 мг/м² 2 раза в день внутрь с 1-го по 14-й дни цикла или с вечера первого дня по утро 15-го дня цикла + цисплатин 80 мг/м² в/в, капельно, в 1-й день на фоне гипергидратации и антиэметиков.

Повтор каждые 3 недели.

FOLFOX4: оксалиплатин 85 мг/м² в/в, капельно, в 1-й день + лейковорин 200 мг/м² в/в, капельно, 2 часа, в 1-й и 2-й дни или 400 мг/м² в 1-й день + 5-ФУ 400 мг/м² в/в, струйно + 5-ФУ 600 мг/м², 22 часа, в/в инфузия в 1-й и 2-й дни.

Повтор каждые 2 недели.

FOLFOX6: оксалиплатин 85 мг/м² в 1-й день + лейковорин 200–400 мг/м², 2 часа, в/в инфузия в 1-й день + 5-ФУ 400 мг/м² в/в, струйно + 5-ФУ 2400 мг/м², в/в инфузия, 46 часов, в 1-й день.

Повтор каждые 2 недели.

IF: иринотекан 80 мг/м² в/в, капельно, в 1-й день 1 раз в неделю в течение 6 недель + лейковорин по 500 мг/м² в/в, капельно, 2 часа, в 1-й день 1 раз в неделю в течение 6 недель + 5-фторурацил 2000 мг/м², в/в инфузия, 22 часа, в 1-й день 1 раз в неделю в течение 6 недель.

Повтор каждые 8 недель.

FOLFIRI: иринотекан 180 мг/м² в 1-й день + лейковорин 400 мг/м², 2 часа, в/в инфузия, в 1-й день + 5-ФУ 400 мг/м² в/в, струйно + 5-ФУ 2000–2600 мг/м², 48 часов, в/в инфузия, 1-й день.

Повтор каждые 2 недели

ECF: эпирубицин 50 мг/м² (или доксорубицин 40 мг/м²) в/в, струйно, в 1-й день + цисплатин 60 мг/м² в/в, капельно, в 1-й день на фоне гипергидратации и антиэметиков + 5-ФУ по 200 мг/м²/сут, 24 часа, в/в инфузия, с 1-го по 21-й дни.

Повтор каждые 3 недели.

Для пожилых и ослабленных больных. Монохимиотерапия

- 5-фторурацил: по 800 мг/м²/сут, 24 часа, в 1-й, 2-й, 3-й, 4-й, 5-й дни каждые 3–4 недели.

- Лейковорин 200 мг/м², 2 часа, в/в инфузия, в 1-й день + 5-ФУ 400 мг/м² в/в, струйно + 5-ФУ 2400 мг/м², в/в инфузия, 46 часов, в 1-й день. Повтор каждые 2 недели.
- Капецитабин: по 2500 мг/м²/сут, per os (в 2 приема) с 1-го по 14-й дни каждые 3 недели.
- Иринотекан по 150–180 мг/м² 1 раз в 2 недели.
- Иринотекан по 250–350 мг/м² 1 раз в 3 недели.
- Доцетаксел по 60–75–100 мг/м² 1 раз в 3 недели.

4.1.2. ОПТИМАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Модификации ЕСФ

ЕОФ: эпирубицин 50 мг/м² (или доксорубицин 40 мг/м²) в/в, струйно, в 1-й день + оксалиплатин 130 мг/м² в/в, капельно, в 1-й день + 5-ФУ ежедневно по 200 мг/м²/сут, 24-часовая в/в инфузия, с 1-го по 21-й дни.

Повтор каждые 3 недели.

ЕСХ: эпирубицин 50 мг/м² (или доксорубицин 40 мг/м²) в/в, струйно, в 1-й день + цисплатин 60 мг/м² в/в, капельно, в 1-й день на фоне гипергидратации и антиэметиков + капецитабин по 625 мг/м² 2 р/сут внутрь с 1-го по 21-й дни.

Повтор каждые 3 недели.

ЕОХ: эпирубицин 50 мг/м² (или доксорубицин 40 мг/м²) в/в, струйно, в 1-й день + оксалиплатин 130 мг/м² в/в, капельно, в 1-й день + капецитабин по 625 мг/м² 2 р/сут внутрь с 1-го по 21-й дни.

Повтор каждые 3 недели.

DCF: доцетаксел 75 мг/м² в/в, капельно, в 1-й день + цисплатин 75 мг/м² в/в, капельно, на фоне гипергидратации и антиэметиков в 1-й день + 5-фторурацил по 750 мг/м² в сутки, 24-часовая инфузия, в 1-й, 2-й, 3-й, 4-й, 5-й дни.

Повтор каждые 3 недели.

FLOT: доцетаксел 50 мг/м² в/в, капельно, в 1-й день + оксалиплатин 85 мг/м² в 1-й день + лейковорин 200 мг/м², 2 часа, в/в инфузия, в 1-й день + 5-ФУ 400 мг/м² в/в, струйно, в 1-й день + 5-ФУ 2400 мг/м², в/в инфузия, 46–48 часов, в 1-й день.

Повтор каждые 2 недели.

TEF: доцетаксел 40 мг/м² в/в, капельно, в 1-й день + оксалиплатин 85 мг/м² в 1-й день + лейковорин 400 мг/м² в 1-й день + 5-ФУ 2400 мг/м², в/в инфузия, 46–48 часов, в 1-й день.

Повтор каждые 2 недели.

mDCF: доцетаксел 40 мг/м² в 1-й день + 5-ФУ 2000 мг/м², 46 часов, инфузия, в 1-й день + цисплатин 40 мг/м² в 3-й день.

Повтор каждые 2 недели.

4.2. Режимы химиотерапия второй линии

Монотерапия

- Иринотекан по 150–180 мг/м² 1 раз в 2 недели.
- Иринотекан по 250–300 мг/м² 1 раз в 3 недели.
- Доцетаксел по 60–75 мг/м² 1 раз в 3 недели.
- Паклитаксел по 80 мг/м² в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 недели.
- Паклитаксел по 135–175 мг/м² 1 раз в 3 недели.

Комбинированные режимы

ELF: этопозид по 120 мг/м² в/в, капельно, в 1-й – 3-й дни + лейковорин по 50 мг в/в, струйно, в 1-й – 3-й дни + 5-ФУ по 500 мг/м² в/в, струйно, в 1-й – 3-й дни. Повтор каждые 3–4 недели.

XELIRI: иринотекан 180–250 мг/м² в 1-й день + капецитабин по 750–1000 мг/м² 2 раза в день per os с 1-го по 14-й дни цикла или с вечера первого дня по утро 15-го дня цикла.

Повтор каждые 3 недели.

Митоминцин + иринотекан: митоминцин 6 мг/м² в/в в 1-й день + иринотекан 125 мг/м² в 1-й и 8-й дни.

Повтор каждые 3 недели.

4.3. Химиолучевая терапия

5-фторурацил 425 мг/м² и лейковорин 20 мг/м² с 1-го по 5-й дни, далее с 28-го дня лучевая терапия 45 Гр (5 дней в неделю, 5 недель, фракциями по 1,8 Гр) + 5-фторурацил 400 мг/м² и лейковорин 20 мг/м² в первые 4 и последние 3 дня лучевой терапии. Далее через месяц после окончания лучевой терапии – 2 цикла: 5-фторурацил 425 мг/м² и лейковорин 20 мг/м² с 1-го по 5-й дни через 28 дней.

Учитывая высокую токсичность лечения, совет экспертов NCCN вместо режима Mayo рекомендует применение альтернативных режимов химиотерапии:

- один цикл до и два цикла химиотерапии капецитабином по 825–1000 мг/м² 2 раза в день в дни 1–14 каждые 28 дней после лучевой терапии или один 28-дневный цикл до и два 28-дневных цикла химиотерапии после лучевой терапии по схеме:
 - лейковорин 200 мг/м² в/в, капельно, 2 часа, в дни 1, 2 и 15, 16 или 400 мг/м² в дни 1 и 15 + 5-ФУ 400 мг/м² в/в, струйно + 5-ФУ 600 мг/м², 22 часа, в/в инфузия, в дни цикла 1, 2 и 15, 16;
- на фоне радиотерапии в дни лучевой терапии или непрерывно на протяжении 5 недель рекомендуется назначение капецитабина по 625–825 мг/м² 2 раза в день или 5-ФУ в виде непрерывной 24-часовой инфузии по 200–250 мг/м²/сутки.

ПОСЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЕ СТАДИРОВАНИЕ ПЕРВИЧНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

