

Рекомендовано
Экспертным советом
РГП на ПХВ «Республиканский центр
развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения
и социального развития
Республики Казахстан
от «30» октября 2015 года
Протокол №14

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ПРЯМОЙ КИШКИ

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. Название протокола: Злокачественные новообразования прямой кишки.

2. Код протокола:

3. Код(ы) МКБ-10:

C 20 Злокачественное новообразование прямой кишки

4. Сокращения, используемые в клиническом протоколе:

АлаТ – аланинаминотрансфераза;

АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время;

АсаТ – аспартатаминотрансфераза;

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время;

в/в – внутривенно;

в/м – внутримышечно;

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека;

Гр – Грей;

ЗНО – злокачественное новообразование;

ИГХ – иммуногистохимическое исследование;

ИФА – иммуноферментный анализ;

КТ – компьютерная томография;

МРТ – магнитно-резонансная томография;

ОАК – общий анализ крови;

ОАМ – общий анализ мочи;

ОМТ – органы малого таза;

п/к – подкожно;

ПТИ – протромбиновый индекс;

ПЦР – полимеразная цепная реакция;

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография;

РОД – разовая очаговая доза;

РОД – разовая очаговая доза;

РЭА – раковоэмбриональный антиген

СЗП – свежезамороженная плазма;

СОД – суммарная очаговая доза;
УЗДГ – ультразвуковое доплерография;
УЗИ – ультразвуковое исследование;
ФЭГДС – фиброэзофагогастродуоденоскопия;
ЭКГ – электрокардиограмма;
ЭхоКГ – эхокардиография.
TNM – Tumor Nodulus Metastasis - международная классификация стадий злокачественных новообразований.

5. Дата разработки/пересмотра протокола: 2015 г

6. Категория пациентов: взрослые.

7. Пользователи протокола: врачи-онкологи, химиотерапевты, хирурги, врачи общей практики, врачи скорой неотложной медицинской помощи.

II МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Оценка на степень доказательности приводимых рекомендаций.

Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты.
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.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+).
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование, или мнение экспертов.

8. Определение: Рак прямой кишки - злокачественное новообразование прямой кишки

9. Клиническая классификация TNM (ICD-O C18-20):

T – размеры первичной опухоли и степень ее инвазии в стенку кишки

T_x – недостаточно данных для оценки первичной опухоли

T₀ – первичная опухоль не определяется

T_{is} – интраэпителиальная – преинвазивная карцинома (*carcinoma in situ*): внутрислизистая или инвазия в собственную пластинку слизистой оболочки (включает раковые клетки до базальной мембраны или в слизистом слое без распространения в подслизистый слой).

T₁ – опухоль инфильтрирует подслизистую основу

T₂ – опухоль инфильтрирует мышечный слой стенки кишки

T₃ – опухоль инфильтрирует в субсерозную основу или в не покрытые брюшиной ткани вокруг толстой либо прямой кишки

T₄ – опухоль распространяется на соседние органы или структуры/ткани: влагалище, мочеиспускательный канал, мочевой пузырь (вовлечение одного мышечного сфинктера не классифицируется как T₄)

N – региональные лимфатические узлы

N_x – недостаточно данных для оценки региональных лимфатических узлов N0 Нет метастазов в региональных лимфатических узлах

N₀ – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов

N₁ – метастазы в 1-3 региональных лимфатических узлах

N_{1a} – метастаз в 1 региональном лимфатическом узле

N_{1b} – метастазы в 2-3 региональных лимфатических узлах

N_{1c} – опухолевые депозиты* в подсерозной основе или в не покрытых брюшиной мягких тканях вокруг толстой кишки и прямой кишки без метастазов в региональных лимфатических узлах

N₂ – метастазы в 4 и более региональных лимфатических узлах

N_{2a} – метастазы в 4-6 региональных лимфатических узлах

N_{2b} – метастазы в 7 и более региональных лимфатических узлах

* Опухолевые депозиты (сателлиты) — макроскопически или микроскопически выявляемые гнезда или очаги опухолевой ткани в жировой ткани вокруг толстой и прямой кишки, находящейся в области лимфатического дренирования от первичной карциномы, при отсутствии ткани лимфатических узлов в этих участках, подтверждаемом при гистологическом исследовании, могут рассматриваться как прерывистое распространение опухоли, инвазия в венозные сосуды с внесосудистым распространением (V1/2) или полное замещение лимфатических узлов (N_{1/2}). Если такие депозиты выявляют при наличии опухоли, то их следует классифицировать.

pTNM патоморфологическая классификация:

Категории pT, pN и pM отвечают категориям T, N и M.

Гистологически должны быть исследованы не менее 12 регионарных лимфатических узлов. Если исследованные лимфоузлы без опухолевого роста, то категория N классифицируются как pN0.

ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ОПУХОЛЕЙ ПРЯМОЙ КИШКИ:

- Аденокарцинома
- Слизистая аденокарцинома.
- Перстневидно-клеточная карцинома.
- Плоскоклеточная карцинома.
- Железисто-плоскоклеточная карцинома.
- Недифференцированная карцинома.
- Неклассифицируемая карцинома.

Группировка по стадиям рака прямой кишки

Стадия	TNM			Распространенность
Стадия 0	T _{is}	N ₀	M ₀	Carcinoma <i>in situ</i>
Стадия I	T ₁	N ₀	M ₀	Слизистая или подслизистая

	T ₂	N ₀	M ₀	Собственная мышечная оболочка
Стадия IIА	T ₃	N ₀	M ₀	Субсерозный слой/периректальные ткани
	T _{3А}	N ₀	M ₀	Инвазия <1мм
	T _{3В}	N ₀	M ₀	Инвазия 1-5мм
	T _{3С}	N ₀	M ₀	Инвазия 5-15мм
	T _{3D}	N ₀	M ₀	Инвазия >15мм
Стадия IIВ	T ₄	N ₀	M ₀	Перфорация или инвазия в другие органы
Стадия IIIА	T ₁ , T ₂	N ₁	M ₀	Поражение 1-3 лимфоузлов
	T ₃ , T ₄	N ₁	M ₀	
Стадия IIIВ	Любая Т	N ₂	M ₀	Поражение ≥ 4 лимфоузлов
Стадия IIIС				
Стадия IV	Любая Т	Любая N	M ₁	

10. Показания для госпитализации.

Показания для экстренной госпитализации:

- острая кишечная непроходимость;
- кишечное кровотечение;
- распад опухоли;
- болевой синдром.

Показания для плановой госпитализации: подозрение или верифицированный рак ободочной кишки, II клиническая группа.

11. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий

Характеристика скрининга.

- Вид скрининга: Популяционный скрининг
- Методы скрининга: иммунохимическое исследование кала на скрытую кровь – iFOBТ-тест, тотальная колоноскопия.
- Интервал: 1 раз в 2 года
- Срок действия: постоянно
- Целевая группа: мужчины и женщины 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70 лет, за исключением лиц, состоящих на диспансерном учете по поводу КРР.

Обследование по данной схеме проводится не только в целевой группе, но и при любом подозрении на заболевание.

Методы исследования:

1. Иммунохимическое исследование кала на скрытую кровь – iFOBТ, именуемый в дальнейшем гемокульт-тест.

- всем мужчинам и женщинам целевой группы проводят иммунохимическое исследование кала на скрытую кровь экспресс-методом. Это позволяет получить результат в течение 10 минут, без участия медицинского работника. Оценка теста

проводится только медицинским работником! Положительная проба должна быть проверена врачом ПМСП.

2. Тотальная колоноскопия.

- при положительном анализе кала на скрытую кровь в условиях ОД или в ДЦ проводится эндоскопическое обследование толстой кишки – тотальная колоноскопия.

3. Патоморфологическое (гистологическое) исследование.

- исследование материала биопсии толстой кишки, полученного в результате эндоскопического исследования проводится патоморфологами по месту взятия в соответствии с общепринятыми международными стандартами и классификацией ВОЗ.

При формировании целевой группы следует учитывать отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний. Под тяжелыми сопутствующими заболеваниями подразумеваются заболевания, которые с высокой вероятностью приведут к смерти в ближайшие 10 лет, например, распространенное ЗН, инфаркт миокарда с застойной сердечной недостаточностью, сахарный диабет с сосудистыми осложнениями, цереброваскулярные заболевания в стадии декомпенсации, хроническая обструктивная болезнь легких с дыхательной недостаточностью, цирроз печени и т.д.

На рисунке представлен алгоритм скрининга КРР.

Колоректальный скрининг входит в перечень ГОБМП и все его этапы являются бесплатными для населения, включая обеспечение лекарственными препаратами для подготовки кишечника к колоноскопическому исследованию.

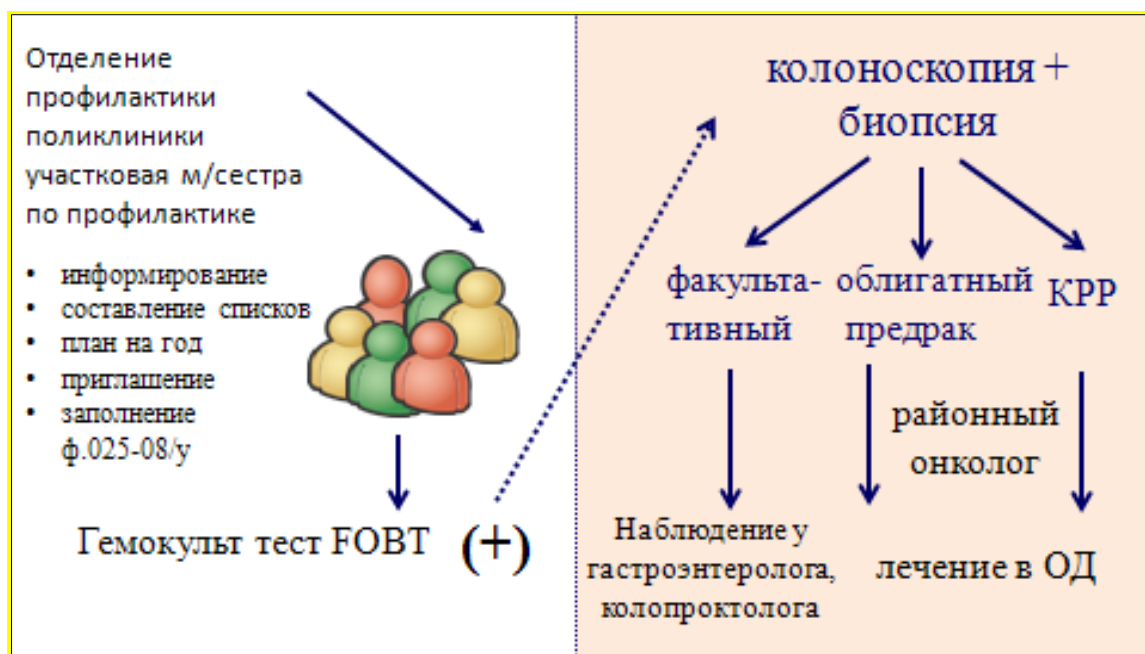


Рисунок. Схема скрининга КРР в Казахстане.

На подготовительном этапе скрининга средний медицинский работник организации ПМСП/доврачебного кабинета отделения профилактики и социально-психологической помощи организации ПМСП информирует пациентов целевой группы о требованиях к прохождению скрининга: не следует

проводить исследование в период менструации, при наличии кровоточащего геморроя, крови в моче или после значительных усилий при дефекации. Результаты теста должны быть доведены до среднего медицинского работника организации ПМСП/доврачебного кабинета отделения профилактики и социально-психологической помощи организации ПМСП в течение 1-3 дней после их получения;

Иммунохимическое (иммунохроматографическое) исследование кала на скрытую кровь (гемокульт-тест, iFOBT) проводится преимущественно в домашних условиях после получения теста и разъяснения правил проведения исследования средним медицинским работником ПМСП:

Для исследования используется небольшая часть стула, помещенного в чистой, сухой емкости; забор материала проводить с использованием наконечника контейнера путем введения в разные места стула; после забора материала закрутить крышку и несколько раз встряхнуть контейнер; нанести 3 капли раствора с взвешенными частицами кала в специальное окошко тест-карты; через 3-10 минут (или как указано производителем теста) провести интерпретацию теста.

Оценка результата теста проводится непосредственно (через 3-10 минут или как указано производителем теста) после проведения исследования самим пациентом, если тест проводится в домашних условиях, либо медицинским работником, если исследование проводится в поликлинике:

- появление двух полосок на уровне Т (тест) и С (контроль) расценивается как положительный результат (наличие крови в кале);
- появление одной полоски на уровне С (контроль) расценивается как отрицательный результат (отсутствие крови в кале);
- появление одной полоски на уровне Т (тест) расценивается как ошибочный результат;
- отсутствие полоски на уровне С (контроль) расценивается как ошибочный результат (в т.ч. вообще отсутствие полосок).

Если тест проводится в домашних условиях, просят пациента или его родственников перерисовать появление полосок с указанием уровней Т и С или сфотографировать на камеру, телефон для подтверждения достоверности результата.

В случае некорректного результата тест следует повторить. Положительный результат гемокульт-теста необходимо подтвердить врачом ПМСП/отделения (кабинета) профилактики и социально-психологической помощи организации ПМСП.

В случае положительного гемокульт-теста пациент направляется на тотальную колоноскопию. При этом врач ПМСП/отделения (кабинета) профилактики и социально-психологической помощи организации ПМСП:

- вносит результаты гемокульт-теста в *Журнал учета пациентов, подлежащих колоректальному скринингу*;
 - информирует пациента о необходимости проведения исследования, методике исследования, подготовке к колоноскопии;
 - направляет на тотальную колоноскопию в отделение эндоскопии ОД/КДЦ.
- При проведении тотальной колоноскопии врач отделения эндоскопии:
- проводит биопсию образований, слизистой по показаниям;

- проводит одномоментную полипэктомию с клипированием или электрокоагуляцией при выявлении полипов на тонкой ножке при наличии соответствующего инструментария либо «холодную» биопсию при полипах размерами до 0,3-0,5 см;

- вносит результаты (непосредственные после колоноскопии и после получения гистологического заключения) в бланк колоноскопического исследования;

- осуществляет комплекс санитарно-гигиенических мероприятий по безопасному проведению эндоскопических процедур с целью исключения инфицирования лиц, проходящих эндоскопическое исследование.

В случае использования одного эндоскопического аппарата интервал между предыдущим и последующим эндоскопическими исследованиями составляет не менее 20 минут с учетом проведения очистки, дезинфекции высокого уровня, промывки и продувки эндоскопа с использованием аппарата автоматической обработки эндоскопического оборудования.

Медсестра отделения эндоскопии:

- регистрирует проведение исследования в журнале регистрации эндоскопических исследований толстой кишки, выполненных во время скрининга, с указанием даты проведения исследования, фамилии, имени, отчества пациента, возраста, адреса проживания;

- маркирует, регистрирует и направляет взятый биопсийный материал в патоморфологическую лабораторию ОД / патологоанатомическое бюро в соответствии с установленными правилами с указанием на сопроводительном бланке отметки «Материал взят по скринингу»;

- направляет результаты эндоскопического исследования в организацию ПМСП;

- гистологическое исследование биоптата слизистой толстой кишки, которое производится в патоморфологической лаборатории ОД / патологоанатомическом бюро. Морфологическая интерпретация биоптата осуществляется в соответствии с общепринятыми международными стандартами и классификацией Всемирной организации здравоохранения.

Заключительный этап включает в себя постановку на диспансерный учет лиц с выявленной патологией, завершение оформления учетно-отчетной статистической документации.

При отказе пациента от колоноскопии, подписанного пациентом и вклеенного в медицинскую карту амбулаторного пациента, или наличии медицинских противопоказаний к проведению эндоскопического исследования, врач отделения профилактики и социально-психологической помощи организации ПМСП проводит беседу с пациентом, включает в группу риска с контрольным проведением гемокульт-теста, направляет на консультацию к колопроктологу.

Классификация результатов колоноскопического исследования
(в случае взятия биопсии ставится после получения гистологического заключения)

CS 1 – без патологии

CS 2 – наследственные заболевания толстой кишки и аномалии ее развития
CS 3 – хронические воспалительные заболевания кишки
CS 4 – полиповидные образования
CS 5 – ЗНО толстой кишки с размером очага до 1 см без морфологической верификации
CS 6 – ЗНО толстой кишки с размером очага до 1 см, верифицированное морфологически
CS 7 – ЗНО толстой кишки с размером очага более 1 см без морфологической верификации
CS 8 – ЗНО толстой кишки с размером очага более 1 см, верифицированное морфологически

При получении результатов эндоскопического исследования врач отделения профилактики и социально-психологической помощи организации ПМСП:

- CS 1 (без патологии) рекомендует обследованным лицам проведение гемокульт-теста в рамках скрининга через 2 года;

- CS 2-3 (наследственные заболевания толстой кишки и аномалии ее развития, хронические воспалительные заболевания кишки) направляет пациентов к гастроэнтерологу/колопроктологу КДО/КДЦ;

- CS 4 (полиповидные образования) рекомендует пациентам лечение (полипэктомия), динамическое наблюдение у районного онколога, колопроктолога КДО/КДЦ с контрольным проведением колоноскопии через 4-6 месяцев после полипэктомии;

- CS 5-8 (злокачественное новообразование толстой кишки с морфологической верификацией или без) направляет пациентов в ОД, с последующим динамическим наблюдением у районного онколога по месту жительства;

Результаты колоректального скрининга (гемокульт-теста, колоноскопии, консультации специалистов) вносятся в *Журнал учета пациентов, подлежащих колоректальному скринингу, Паспорт участника Национальной скрининговой программы*, форму 025-08/у и передаются в территориальный информационно-аналитический центр ежемесячно в срок до 1 числа месяца, следующего за отчетным периодом.

В случае назначения углубленной диагностики, а также после получения результатов всех назначенных исследований из КДО/КДЦ, ОД форма 025-08/у передается для статистической обработки.

Результаты обследования и рекомендации по дальнейшему наблюдению пациента направляются участковому врачу/врачу общей практики.

11.1 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- сбор жалоб и анамнеза;
- общее физикальное обследование;
- пальцевое исследование прямой кишки;
- ирригоскопия;
- фиброколоноскопия с биопсией опухоли;

- рентгенография обзорная органов грудной клетки в 2 проекциях;
- цитологическое исследование;
- гистологическое исследование;
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства;
- МРТ органов малого таза;

11.2 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- компьютерная томография органов брюшной полости, забрюшинного пространства с контрастированием;
- рентгеноскопическое исследование желудка с контрастированием;
- сцинтиграфия костей скелета;
- цистоскопия;
- экскреторная урография;
- сцинтиграфия костей скелета;
- исследование блок-препарата опухолевой ткани иммуногистохимическим методом
- молекулярно-генетическое определение мутации гена KRAS;
- ПЭТ.

11.3 Минимальный перечень обследования, который необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию:

- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- биохимический анализ крови (общий белок, мочеви́на, креатинин, билирубин, глюкоза);
- коагулограмма (ПТИ, Фибриноген, АЧТВ/АПТВ, МНО, этаноловый тест);
- определение группы крови по системе АВО стандартными сыворотками
- определение резус-фактора крови;
- ЭКГ;
- ЭХО-КГ (после 50 лет обязательно, до 50 лет – по показаниям);
- Консультация кардиолога (после 50 лет обязательно, до 50 лет – по показаниям);
- Определение HBsAg в сыворотке крови ИФА-методом
- Определение суммарных антител к вирусу гепатита С в сыворотке крови ИФА-методом
- Определение антител к ВИЧ-1 в сыворотке крови ИФА-методом
- пальцевое исследование прямой кишки;
- фиброколоноскопия с биопсией опухоли;
- рентгенография обзорная органов грудной клетки в 2 проекциях;
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства;
- МРТ ОМТ.

11.4 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне (при экстренной госпитализации проводятся диагностические обследования не проведенные на амбулаторном уровне):

- сбор жалоб и анамнеза
- физикальное обследование
- пальцевое исследование прямой кишки;
- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- биохимический анализ крови (общий белок, мочевины, креатинин, билирубин, глюкоза);
- коагулограмма (ПТИ, Фибриноген, АЧТВ/АПТВ, МНО, этаноловый тест);
- ЭКГ;
- послеоперационное гистологическое исследование

11.5 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне (при экстренной госпитализации проводятся диагностические обследования не проведенные на амбулаторном уровне):

- колоноскопия с биопсией опухоли;
- рентгенография обзорная органов грудной клетки в 2 проекциях;
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства;
- КТ ОБП с контрастированием
- Исследование блок-препарата опухолевой ткани иммуногистохимическим методом;
- ;молекулярно-генетическое определение мутации гена KRAS;
- экскреторная урография
- МРТ ОМТ
- ФЭГДС
- Цистоскопия
- Определение чувствительности к противомикробным препаратам выделенных культур ручным методом или на анализаторе.

11.6 Диагностические мероприятия, проводимые на этапе скорой неотложной помощи: не проводятся.

12. Диагностические критерии постановки диагноза:

12.1 Жалобы и анамнез:

В зависимости от патогенетического механизма целесообразно различать следующие клинические симптомы:

- Первичные или местные, обусловленные наличием опухоли в прямой кишке: патологические выделения из кишки в виде крови и слизи, изменение формы испражнений — лентовидный кал, чувство инородного тела в прямой кишке.
- Вторичные, обусловленные ростом опухоли, что приводит к нарушению проходимости и расстройству функции кишечника: нарушение пассажа каловых

масс по кишечнику - запоры, вздутие живота, урчание в животе, усиленная перистальтика, ощущение неполного опорожнения прямой кишки после дефекации, тенезмы, спастические боли в животе. Часто стойкие запоры сменяются периодическими поносами.

- Симптомы, обусловленные прорастанием опухоли в соседние органы, а также сопутствующими раку осложнениями и метастазированием: боли в области анального прохода, копчика, крестца, в поясничной области, затруднение при мочеиспускании.
- Общие — вызванные общим воздействием на организм раковой болезни: похудание, слабость, снижение трудоспособности, утомляемость, анемия, землистый цвет лица, снижение тургора и сухость кожи.

12.2. Физикальное обследование

Данные объективного исследования:

- Осмотр: бледность кожных покровов, асимметрия живота, видимая перистальтика кишечника, участие передней брюшной стенки в акте дыхания;
- Пальпация живота: пальпаторное обнаружение опухоли, зависит от стадии заболевания, анатомической формы роста, напряжения брюшной стенки, степени заполнения кишечника содержимым.
- Перкуссия живота: притупление над опухолью, тимпанит по ходу ободочной кишки выше расположения опухоли.
- Пальцевое исследование прямой кишки выполняют в четырех положениях больного:
 1. коленно-локтевом,
 2. на спине с согнутыми в коленях и приведенными к животу ногами,
 3. на боку,
 4. на корточках.

Характерные признаки рака: плотная консистенция пальпируемого экзофитного узла, наличие изъязвлений с валикообразно приподнятыми краями, уплотнение, неровная поверхность и ригидность кишечной стенки с сужением просвета кишки, инфильтрация без четких границ, кровоточивость (кровь на перчатке).

- Влагалищное обследование

Позволяет получить дополнительную информацию о распространенности опухоли в кишке и малом тазу: определение верхней границы опухоли и протяженности по кишке, вовлечение в процесс тазовой брюшины, врастание в матку, связь опухоли прямой кишки с ректовагинальной перегородкой, прорастание слизистой влагалища, шейки матки, изолированные метастазы в ректовагинальную перегородку, метастазы в яичники, распространение опухоли на стенки таза. Иногда можно прощупать опухоли расположенные в верхнеампулярном и ректосигмоидном отделе прямой кишки, чего не удается сделать при ректальном исследовании.

12.3. Лабораторные исследования:

- общий анализ крови – характерны гипохромная анемия, повышение СОЭ, лейкоцитоз;
- анализ кала на скрытую кровь – положительная реакция;

- коагулограмма – наблюдаются признаки гиперкоагуляции;
- анализ крови на онкомаркеры: АФП, РЭА, СА 242, СА19-9 – повышаются.

12.4. Инструментальные исследования:

- Ирригоскопия – информация о локализации новообразования, протяженности поражения, форме роста опухоли, подвижности опухоли. Признаки: изменение рельефа слизистой оболочки, сужение просвета, нарушение гаустрации, дефект наполнения, обтурация просвета.
- Эндоскопическое исследование (фиброколоноскопия) - визуализация злокачественной опухоли, получение материала для гистологического исследования.
- Магнитно-резонансная томография с контрастированием - уточнение распространенности опухолевого процесса, выхода опухоли за пределы стенки кишки,
- Компьютерная томография - выявления отдаленных метастазов в печени и забрюшинных лимфоузлах.
- Рентгенография грудной клетки в двух проекциях, при необходимости рентгеновская томография, компьютерная томография - для выявления метастазов в легких.
- Протонно-эмиссионная томография (ПЭТ) - один из наиболее чувствительных и информативных методов выявления «маленьких» опухолей, рецидивов, микрометастазов.

12.5. Показания для консультации специалистов:

- консультация кардиолога (пациентам 50 лет и старше, так же пациентам моложе 50 лет при наличии кардиологического анамнеза или патологических изменений на ЭКГ);
- консультация невропатолога (при перенесенном ранее инсульте, черепно-мозговой травме)
- консультация нейрохирурга (при наличии метастазов в головной мозг, позвоночник);
- консультация торакального хирурга (при наличии метастазов в легких);
- консультация эндокринолога (при сахарном диабете).
- консультация гинеколога – при подозрении на инвазию женских половых органов.
- консультация уролога - при подозрении на инвазию мочевого пузыря
- консультация сосудистого хирурга - при подозрении на инвазию крупных сосудов.

12.6. Дифференциальный диагноз:

Дифференциальная диагностика некоторых заболеваний прямой кишки

Заболевание	Признаки		
	рентгенологические	эндоскопические	патологические выделения
Опухоль толстой	Короткий сегмент,	Сужение,	Кровотечения

кишки	сужение просвета, кишка возле опухоли не изменена, дефект наполнения	ригидность, нарушение складок в области поражения, возле опухоли слизистая не изменена	многократные, массивные
Дивертикулез	Округлой или овальной формы выпячивания шейки, тела, асимметрия гаустр, патологическая сегментация, спазм, «пилообразный контур»	Спазм, грубые, высокие, частые складки в виде углубления, слизистая оболочка вокруг устья дивертикула округлой формы, при осложнении - отек, гиперемия	Кровотечения, редко массивные
Болезнь Крона	Ригидность стенки, язвенный дефект в виде глубоких трещин, слизистая в виде «бульжной мостовой»	Щелевидные язвы, слизистая в виде «бульжной мостовой»	Слизь, изредка кровь
Неспецифический язвенный колит	Псевдодивертикулы «пилообразной» формы, равномерно зернистый рельеф слизистой оболочки, двойной контур кишки, трубкообразное сужение	Контактная кровоточивость, отсутствие сосудистого рисунка, отек, гиперемия слизистой, псевдополипы, множественные язвы	Кровянисто-гнойные выделения, слизь
Ишемический колит	Трубкообразное сужение толстой кишки, симптом «отпечатка пальца», мешковидное образование	Подслизистые кровоизлияния, полиповидная узловатость слизистой оболочки, темносиние, мелкие очаги некроза	Кровь редко, чаще после гипертонического криза, массивных кровотечений нет

- Туберкулез толстой кишки
 - чаще локализуется в слепой кишке, у лиц молодого возраста и страдающих туберкулезом легких. У этих больных обнаруживается гладкая опухоль в проекции слепой кишки, которая характеризуется

плотноэластической консистенцией, болезненностью, малоподвижностью. У больных наблюдается субфебрильная температура, лейкопения, лимфоцитоз. Возможно обнаружение в каловых массах туберкулезной палочки. Диагностике помогает колоноскопия с биопсией.

- **Актиномикоз толстой кишки**

- наблюдается редко. При этом заболевании формируется инфильтрат деревянистой плотности, часто со свищами в области слепой кишки. Обнаружение в выделяемых из свища друз лучистого грибка - актиномицета облегчает дифференциальную диагностику.

- **Неэпителиальные опухоли ободочной кишки**

- наблюдаются редко. Злокачественные их варианты отличаются инфильтрирующим ростом, распадом. Саркома может достигать больших размеров.

- Большая группа опухолей забрюшинного пространства, рядом расположенных органов, также требует проведения дифференциальной диагностики между ними и раком ободочной кишки - начиная от нефроптоза, кисты почки, первичного или вторичного рака печени, эхинококка печени, рака желудка, поджелудочной железы и т.д.

13. Цели лечения:

- ликвидация опухолевого очага и метастазов;
- достижение полной или частичной регрессии, стабилизации опухолевого процесса.

14. Тактика лечения.

В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

I стадия

Операция:

- полипэктомия;
- резекция прямой кишки;
- трансанальное иссечение опухоли;
- наблюдение.

II стадия

Операция:

- чрезбрюшная резекция прямой кишки с формированием колоректального анастомоза + тотальная мезоректумэктомия;
- брюшно-анальная резекция прямой кишки с формированием колоанального анастомоза + тотальная мезоректумэктомия ;
- брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки при низколокализованном раке прямой кишки и невозможности выполнения сфинктеросохраняющей операции + тотальная мезоректумэктомия .
- Наблюдение.

III стадия

Предоперационная химио-лучевая терапия.

Операция:

- чрезбрюшная резекция прямой кишки с формированием колоректального анастомоза + тотальная мезоректумэктомия ;
 - брюшно-анальная резекция прямой кишки с формированием колоанального анастомоза + тотальная мезоректумэктомия;
 - экстирпация прямой кишки при низколокализованном раке прямой кишки и невозможности выполнения сфинктеросохраняющей операции + тотальная мезоректумэктомия .
- Послеоперационная лучевая терапия
- Адьювантная химиотерапия (T₁₋₄N₊)
- Наблюдение.

IV стадия

- Операция (чаще паллиативная; при резектабельной опухоли и наличии солитарных и единичных метастазов в отдаленных органах – операция с одномоментным или отсроченным удалением метастазов).
 - После комбинированных операций:
 - послеоперационная химиотерапия или лучевая терапия (химио-лучевая) при степени местного распространения опухоли, соответствующей T₄;
 - Адьювантная химиотерапия (при солитарных и единичных метастазах в отдаленных органах);
 - Наблюдение.
 - Симптоматическое лечение.

Примечание: при резектабельной опухоли и наличии одиночных и единичных метастазов в отдаленных органах – циторедуктивная операция с одномоментным или отсроченным удалением метастазов.

Критерии резектабельности метастазов в печени – отсутствие нерезектабельных экстрапеченочных метастазов, функциональная переносимость и отсутствие сопутствующих заболеваний в стадии суб - и декомпенсации), возможность удаления всех метастазов с клиренсом не менее 0,1 см без опухолевого роста и поражение менее 70% или 6 сегментов печени.

Критерии эффективности лечения:

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.

14.1. Немедикаментозное лечение.

Режим больного при проведении консервативного лечения – общий. В ранний послеоперационный период – постельный или полупостельный (в зависимости от объема операции и сопутствующей патологии). В послеоперационном периоде – палатный.

Диета безшлаковая, после хирургического лечения – №1, затем переход на стол № 2.

14.2 Медикаментозное лечение:

Химиотерапия

Патогенетическая тактика:

1) Проведение 6 курсов адъювантной полихимиотерапии после ранее проведённой радикальной операции. Обоснованием необходимости применения химиотерапии при раке прямой кишки служит тот факт, что в момент выполнения 25–30% хирургических вмешательств, клинически оцениваемых как радикальные, уже имеются субклинические метастазы. В настоящее время фторурацил в комбинации с кальция/натрия фолином считается главным (базовым) химиотерапевтическим препаратом при колоректальном раке.

2) Проведение самостоятельной полихимиотерапии при наличии рецидива опухоли или метастазирования (прогрессирование, генерализация процесса).

3) Проведение самостоятельной химиотерапии при IV стадии заболевания (неоперабельные и генерализованные формы).

Клиническая тактика: химиотерапия при колоректальном раке применяется в качестве адъювантной терапии после хирургического или комбинированного лечения (операция + лучевая терапия), в комбинации с лучевой терапией и как самостоятельный метод лечения при распространённом процессе.

Неоадъювантная химиолучевая терапия:

1. фторурацил + лучевая терапия:

фторурацил $1000\text{мг}/\text{м}^2/\text{дн}$, в/в, длительная инфузия, на с 1-го по 5-й дни;

Повторение инфузии фторурацил на 1 и 5 неделе.

Лучевая терапия РОД 1,8Гр 5 дней в неделю (СОД 50,4Гр).

В последующем операция и адъювантная химиотерапия с фторурацил $500\text{мг}/\text{м}^2$ в/в в течение 5 дней каждые 28дней до общих 4 курсов химиотерапии.

2. капецитабин + лучевая терапия:

капецитабин $825\text{мг}/\text{м}^2$, внутрь, дважды в день, ежедневно, на протяжении курса лучевой терапии

или

$900\text{--}1000\text{мг}/\text{м}^2$, внутрь, дважды в день, с 1-го по 5-й дни каждой недели лучевой терапии.

Лучевая терапия РОД 1,8Гр 5 дней в неделю (СОД 50,4Гр).

В последующем операция и адъювантная химиотерапия со фторурацилом или фторурацил/кальция (натрия) фолином до общих 4 курсов химиотерапии.

Адъювантная химиотерапия:

1. Режим клиники Мейо, Roswell Park, De Gramon, FOLFOX4, FOLFOX6, FLOX, XELOX, капецитабин в монорежиме (см. Приложение 1.).

Химиотерапия метастатического процесса

Выбор схемы химиотерапии для I линии терапии зависит от степени выраженности клинических симптомов: мало выраженные клинические

симптомы – монотерапия фторпиримидинами либо оксалиплатин+фторпиримидины, иринотекан ± фторпиримидины; при выраженных клинических симптомах - оксалиплатин+фторпиримидины, иринотекан+фторпиримидины, иринотекан+оксалиплатин, оксалиплатин+иринотекан+фторпиримидины.

Режимы:

1 клиники Мейо, Roswell Park, De Gramont, Douillard, AIO, FOLFOX4, FOLFOX6, FLOX, XELOX, IFL, mIFL, FOLFIRI, FOLFOX7, mFOLFOX7, XELOX, CAPOX, XELIRI, IROX, FOLFOXIRI, MCPAP, UFT/LV, в монорежиме капецитабин, тегафур, УФТ, иринотекан (см. «Схемы химиотерапии»). [10-14, УД А и В]

Примечание. При достижении резектабельности метастаза(ов), первичной или рецидивной опухоли хирургическое лечение может быть выполнено не ранее чем через 3 недели после последнего введения химиопрепаратов.

Схемы химиотерапии

1. Клиники Мейо:

кальция фолинат* 20мг/м², в/в струйно с последующим болюсом фторурацила 425мг/м², в/в, с 1-го по 5-й дни. Повторять курс каждые 4 недели до общих 6 курсов.

2. Roswell Park (недельный режим, высокие дозы):

кальция фолинат* 500мг/м², в/в 2-часовая инфузия с последующим болюсом фторурацила 500мг/м², в/в, еженедельно, 6 недель. Повторять цикл каждые 8 недель (перерыв 2 недели) до общих 4 циклов.

3. De Gramon (упрощенный):

кальция фолинат* 400мг/м², в/в 2-часовая инфузия с последующим болюсом фторурацила 400мг/м² в/в и с последующей 46-часовой инфузией фторурацила 2400-3000мг/м² в/в. Повторять курс каждые 2 недели.

4. FOLFOX4:

оксалиплатин 85мг/м² в/в, 2-часовая инфузия, в 1-й день;
кальция фолинат* 200мг/м², в/в 2-часовая инфузия, в 1-й и 2-й дни;
фторурацил 400мг/м², струйно, в/в, в 1-й и 2-й дни;
фторурацил 600мг/м², в/в 22-часовая инфузия в 1-й и 2-й дни. Повторять курс каждые 2 недели до общего количества 12 курсов.

5. FOLFOX6:

оксалиплатин 100мг/м² в/в, 2-часовая инфузия, в 1-й день;
кальция фолинат* 400мг/м², в/в 2-часовая инфузия, в 1-й день;
фторурацил 400мг/м², струйно, в/в, в 1-й день;
фторурацил 2400мг/м², в/в 46-часовая инфузия в 1-й день. Повторять курс каждые 2 недели до общего количества 12 курсов.

6. FOLFOX7:

оксалиплатин 130мг/м², 1-й день;
кальция фолинат* 400мг/м², в/в 2 часа в 1-й день, затем
фторурацил 2400мг/м², в/в 46-часовая инфузия. Повторять курс каждые 2 недели.

7. mFOLFOX7:

Оксалиплатин 100мг/м², 1-й день;

кальция фолинат* 400мг/м², 1 дн, 2-х часовая инфузия;
фторурацил 3000мг/м², в/в, в/в 46-часовая длительная инфузия. Повторять курс каждые 2 недели.

8. FLOX:

оксалиплатин 85 мг/м² в/в, 2-часовая инфузия, в 1-й, 15-й, 29-й дни;
кальция фолинат* 500мг/м², в/в струйно с последующим болюсом
фторурацила 500мг/м², в/в в 1-й, 8-й, 15-й, 22-й, 29-й дни. Повторение цикла каждые 8 недель (перерыв 2 недели).

9. XELOX

оксалиплатин 135мг/м² в/в, капельно в 1-й день;
капецитабин 2000мг/м²/сут., внутрь в два приема в день (утром/вечером), с 1-го по 14-й дни. Повторение курса каждые 3 недели, в течение 6 месяцев.

10. FLOX:

оксалиплатин 85мг/м², в/в 2 часа в 1-й, 15-й и 29-й дни;
кальция фолинат* 20мг/м², в/в струйно с последующим болюсом в 1-й, 8-й, 15-й, 22-й, 29-й и 36-й дни;
фторурацила 500мг/м², в/в в 1-й, 8-й, 15-й, 22-й, 29-й и 36-й дни.
Повторение цикла каждые 8 недель.

11. XELOX:

оксалиплатин 130мг/м², в/в, 1-й день;
капецитабин 1000мг/м², внутрь, дважды в день, с 1-го по 14-й дни.
Повторять курс каждые 3 недели.

12. CAPOX:

оксалиплатин 70мг/м², в/в капельно, 1-й и 8-й дни;
капецитабин 1000мг/м², внутрь, дважды в день, с 1-го по 14-й дни.
Повторять курс каждые 3 недели.

13. IFL (режим Saltz):

иринотекан 125мг/м², в/в в течение 90 минут, 1раз/нед, 4 недели (в 1, 8, 15, 22-й дни);
кальция фолинат* 20мг/м², в/в, струйно, 1 раз/нед, 4 недели (в 1, 8, 15, 22-й дни);
фторурацил 500мг/м², в/в, 1 раз/нед, 4 недели (в 1, 8, 15, 22-й дни).
Повторять курс каждые 6 недель.

14. mIFL (режим Saltz):

иринотекан 125мг/м², в/в, в течение 90 минут, 1раз/нед, 2 недели (в 1-й и 8-й дни);
кальция фолинат* 20мг/м², в/в, струйно, 1 раз/нед, 2 недели (в 1-й и 8-й дни);
фторурацил 500мг/м², в/в, 1 раз/нед, 2 недели (в 1-й и 8-й дни).
Повторять курс каждые 3 недели.

15. FOLFIRI:

иринотекан 180мг/м², в/в 90 минут в 1-й день;
кальция фолинат* 400мг/м² в/в 2 часа 1-й день;
фторурацил 400мг/м², в/в, струйно, 1-й и 2-й дни;
фторурацил 2400мг/м², в/в, 46-часовая инфузия.
Повторять курс каждые 2 недели.

16. XELIRI:

иринотекан 200-250мг/м², в/в 90-минутная инфузия в 1-й день;
капецитабин 1000мг/м², внутрь, дважды в день, с 1-го по 14-й дни.
Повторять курс каждые 3 недели.

17. IROX:

оксалиплатин $85\text{мг}/\text{м}^2$, в/в, 1-й день;

иринотекан $200\text{мг}/\text{м}^2$, 1-й день.

Повторять курс каждые 3 недели.

18. Douillard:

иринотекан $180\text{мг}/\text{м}^2$, в/в 90-минутная инфузия в 1-й день;

кальция фолинат* $200\text{мг}/\text{м}^2$, в/в 2-часовая инфузия в 1-й и 2-й дни;

фторурацил $400\text{мг}/\text{м}^2$, в/в, струйно 1-й и 2-й дни;

фторурацил $600\text{мг}/\text{м}^2$, в/в, 22-часовая инфузия в 1-й и 2-й дни.

Повторять курс каждые 2 недели.

19. AIO:

иринотекан $80\text{мг}/\text{м}^2$, в/в 2-часовая инфузия, 1-й день;

кальция фолинат* $500\text{мг}/\text{м}^2$, в/в 2-часовая инфузия в 1-й день;

фторурацил $2000\text{мг}/\text{м}^2$, в/в 24-часовая инфузия, еженедельно, 4 недели.

Повторение цикла через 2 недели.

20. FOLFOXIRI:

иринотекан $165\text{мг}/\text{м}^2$, в/в, в 1-й день;

оксалиплатин $85\text{мг}/\text{м}^2$, в 1-й день;

кальция фолинат* $200\text{мг}/\text{м}^2$, в/в 2-часовая инфузия в 1-й день;

фторурацил $3200\text{мг}/\text{м}^2$, в/в 48-часовая инфузия.

Повторение курса каждые 2 недели.

21. MSAP:

митомицин С $5\text{мг}/\text{м}^2$, 1 раз в 3 нед или $10\text{мг}/\text{м}^2$, 1 раз в 6 недель;

капецитабин $2000\text{мг}/\text{м}^2/\text{сут}$, в два приема, с 1-го по 14-й дни, 3 недельный цикл.

22. UFT/LV:

УФТ (тегафур+урацил) $250\text{мг}/\text{м}^2/\text{сут}$, ежедневно, внутрь, с 1-го по 14-й дни;

кальция фолинат* $90\text{мг}/\text{м}^2/\text{сут}$, ежедневно, внутрь, с 1-го по 14-й дни.

Повторение курса каждые 3 недели.

23. Капецитабин $1250\text{мг}/\text{м}^2$, внутрь, дважды в день, с 1-го по 14-й дни.

Повторять курс каждый 21 день до общего количества 8 курсов. В случае развития явлений токсичности доза может быть редуцирована до $850\text{-}1000\text{мг}/\text{м}^2$, внутрь, дважды в день, с 1-го по 14-й дни, для уменьшения риска токсичности без снижения клинической эффективности.

24. Тегасфур $800\text{-}1000\text{мг}/\text{м}^2$ внутрь в два приема ежедневно до суммарной дозы 30г.

Повторение курса через 2 недели.

25. УФТ $400\text{мг}/\text{м}^2$ внутрь в два приема ежедневно в течение 3-4 недель.

Повторение курса через 1-2 недели.

26. Иринотекан в монорежиме:

– **Иринотекан:** $125\text{мг}/\text{м}^2$, в/в, в течение 90 минут, еженедельно, в течение 4 недель.

Повторять каждые 6 недель.

– **иринотекан:** $125\text{мг}/\text{м}^2$, в/в, в течение 90 минут, еженедельно, в течение 2 недель. Повторять каждые 3 недели.

– **иринотекан:** $175\text{мг}/\text{м}^2$, в/в, в 1-й и 10-й дни. Повторять каждые 3 недели.

– **иринотекан:** $350\text{мг}/\text{м}^2$, в/в, в 1-й день. Повторять каждые 3 недели.

* В режимах, включающих в себя фторпимидины, наравне с кальция фолинатом возможно применение его биоэквивалента натрия фолината.

Таргетная терапия метастатического процесса

В лечении распространенного рака ободочной кишки, метастатического или рецидивного, оптимальным является сочетание цитостатиков с моноклональными антителами (таргетной терапией).

Анти- [EGFR терапия](#) (цетуксимаб): [моноклональные антитела к EGFR](#) (эпидермальный фактор роста) [эффективны в комбинации с химиотерапией или в форме монотерапии только у пациентов с отсутствием мутаций в генах RAS \(RAS «дикого» типа\).](#)

Анти-VEGF терапия: применение моноклонального антитела к VEGF (эндотелиальный фактор роста) не зависит от мутационного статуса [генов](#) семейства [RAS](#).

Ингибитор рецепторов VEGF, FGF, PDGF: пероральный мультикиназный таргетный ингибитор рецепторов VEGF, FGF, PDGF.

Первая линия лекарственной терапии

[RAS «дикого» типа:](#)

цетуксимаб (моноклональное антитело к EGFR) длительно, до прогрессирования заболевания или до неприемлемой токсичности в сочетании с химиотерапией (см. таблица «Режимы сочетания химиотерапии и таргетной терапии с анти-VEGF»)

ИЛИ

бевацизумаб (моноклональное антитело к VEGF) 5 мг/кг один раз в 2 недели или 7,5 мг/кг один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии, длительно, до прогрессирования заболевания или до неприемлемой токсичности в сочетании с химиотерапией (см. таблица «Режимы сочетания химиотерапии и таргетной терапии с анти-VEGF»)

[RAS «мутированного» типа:](#)

бевацизумаб 5 мг/кг один раз в 2 недели или 7,5 мг/кг один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии, длительно, до прогрессирования заболевания или до неприемлемой токсичности в сочетании с химиотерапией (см. таблица «Режимы сочетания химиотерапии и таргетной терапии с анти-VEGF»)

Примечание. При наличии индивидуальных противопоказаний к химиотерапии или таргетной терапии возможно применение либо только химиотерапии, либо только таргетной терапии.

Вторая линия лекарственной терапии:

[RAS «дикого» типа:](#)

цетуксимаб, если пациенты не получали его в первой линии; длительно, до прогрессирования заболевания или до неприемлемой токсичности в сочетании с химиотерапией (см. таблица «Режимы сочетания химиотерапии и таргетной терапии с анти- EGFR»)

ИЛИ

пациенты, ранее получавшие терапию препаратом бевацизумаб, после первого прогрессирования заболевания могут продолжить лечение препаратом бевацизумаб при условии изменения режима химиотерапии:

- при прогрессировании заболевания после терапии первой линии, включавшей препарат бевацизумаб: 5 мг/кг один раз в 2 недели или 7,5 мг/кг один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии, длительно;
- при прогрессировании заболевания после терапии первой линии, не включавшей препарат бевацизумаб: 10 мг/кг один раз в 2 недели или 15 мг/кг один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии, длительно.

до прогрессирования заболевания или до неприемлемой токсичности в сочетании с химиотерапией (см. таблица «Режимы сочетания химиотерапии и таргетной терапии с анти-VEGF»).

| RAS «мутированного» типа:

пациенты, ранее получавшие терапию препаратом бевацизумаб, после первого прогрессирования заболевания могут продолжить лечение препаратом бевацизумаб при условии изменения режима химиотерапии:

- при прогрессировании заболевания после терапии первой линии, включавшей препарат бевацизумаб: 5 мг/кг один раз в 2 недели или 7,5 мг/кг один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии, длительно;
- при прогрессировании заболевания после терапии первой линии, не включавшей препарат бевацизумаб: 10 мг/кг один раз в 2 недели или 15 мг/кг один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии, длительно.

до прогрессирования заболевания или до неприемлемой токсичности в сочетании с химиотерапией (см. таблица «Режимы сочетания химиотерапии и таргетной терапии с анти-VEGF»).

Третья линия лекарственной терапии:

| RAS «дикого» типа:

цетуксимаб, если пациент не получали его в первой и во второй линиях; длительно, до прогрессирования заболевания или до неприемлемой токсичности в сочетании с химиотерапией (см. таблица «Режимы сочетания химиотерапии и таргетной терапии с анти- EGFR»)

ИЛИ

бевацизумаб в режиме, как в первой линии, если пациент не получали его в первой и во второй линиях; в режиме, как во второй линии, если пациент не получал бевацизумаб в первой линии

ИЛИ

регорафениб (ингибитор рецепторов VEGF, FGF, PDGF) при химиорезистентных формах рака ободочной кишки в монорежиме в дозе 160 мг 1 р/сут перорально, длительно, до прогрессирования.

| RAS «мутированного» типа:

бевацизумаб в режиме, как в первой линии, если пациент не получали его в первой и во второй линиях; в режиме, как во второй линии, если пациент не получал бевацизумаб в первой линии

ИЛИ

регорафениб (ингибитор рецепторов VEGF, FGF, PDGF) при химиорезистентных формах рака ободочной кишки в монорежиме в дозе 160 мг 1 р/сут перорально, длительно, до прогрессирования.

Таблица «Режимы сочетания химиотерапии и таргетной терапии с «анти-VEGF» (10-14, УД А и В).

Схема химиотерапии	Схема таргетной тарпии
FOLFOX	бевацизумаб 5,0мг/кг, в/в, 30-90 минутная инфузия, 1 раз в 2 недели
FOLFIRI	
FOLFOXIRI	
IFL	
De Gramon	
Rosvell Park	
XELOX	бевацизумаб 7,5мг/кг, в/в, 30-90 минутная инфузия, 1 раз в 3 недели
XELIRI	
FLOX	

Примечание. При достижении резектабельности метастаза(ов), первичной или рецидивной опухоли после лечения оперативное лечение может быть выполнено не ранее чем через 6 недель после последнего введения бевацизумаба.

Таблица «Режимы сочетания химиотерапии и таргетной терапии с анти-EGFR»

Схема химиотерапии	Схема таргетной тарпии
FOLFOX	цетуксимаб – стартовая доза 400мг/м ² , 2- часовая инфузия – затем 250мг/м ² , в/в, 1-часовая инфузия еженедельно
CAPOX	
FOLFIRI	
XELIRI	
UFT/LV	
Иринотекан 350мг/м ² , в/в, 1-й день. Повторять курс каждые 3 недели. монорежим	
XELOX	
FLOX	цетуксимаб не назначается

Примечание 1. При достижении резектабельности метастаза(ов), первичной или рецидивной опухоли после лечения оперативное лечение не требует отсрочки после последнего введения цетуксимаба.

Примечание 2. Сочетание моноклональных антитела к EGFR и к VEGF ухудшает результаты лечения и допустимо только в рамках специальных исследований.

Таблица «Модификация дозы и введения препаратов»

Препарат	Функция почек, клиренс креатинина, мл/мин				
	>60	30-60	10-30	<10	
Капецитабин	100%	75%	отмена	отмена	
Иринотекан	Редукция дозы не требуется				
Нарушение функции печени, билирубин >5 мг% (85,5 мкмоль/л)					
Фторурацил	отмена				
Иринотекан	отмена				
Кальция фолинат	редукция дозы не требуется				
Капецитабин	редукция дозы не требуется				
Кожная сыпь, III степень					
Цетуксимаб	<p>Очередное введение откладывается на 1 нед., доза подбирается в зависимости от того, в который раз возникла сыпь III степени: впервые – 250 мг/м² во второй раз – 200 мг/м² в третий – 150 мг/м² в четвертый – отмена Интервал превышает 21 день – терапию отменяют</p>				
Гиперчувствительность, степень					
Цетуксимаб	I	II	III	III	
	Уменьшение скорости инфузии на 50%	Прекращение инфузии, затем скорость инфузии должна быть снижена на 50% (см. Примечание)	Немедленное прекращение инфузии Дальнейшее лечение препаратом противопоказано.		

Примечание: при последующих введениях цетуксимаба скорость инфузии также должна быть 50%; снижение скорости инфузии производится только один раз; при повторном развитии аллергической реакции (на фоне сниженной скорости) – препарат отменяют.

При раке анального канала:

Местное лечение: химиолучевая терапия

при метастазирующей опухоли: паллиативная комбинированная химиотерапия на основе препаратов платины или монокимиотерапия при опухоли, чувствительной к 5-ФУ, митомицину, иринотекану, блеомицину, метотрексату, доксорубицину.

1. митомицин $10\text{мг}/\text{м}^2$ (максимальная доза - 20мг), в/в, струйно, 1-й день, каждые 4 недели в течение 2 циклов (1 и 29 дни облучения);

фторурацил $1000\text{мг}/\text{м}^2$ в день, в виде непрерывной инфузии, с 1-го по 4-й дни, каждые 4 недели в течение 2 циклов (1 и 29 дни облучения);

ДЛТ (дистанционно-лучевая терапия) фракции $1,8\text{Гр}$, ежедневно, 5 дней, в течение 5 недель (суммарная доза облучения таза на цикл 45Гр за 5 нед);

для больных Т3Т4N+ протокол RTOG рекомендует дополнительно провести $10-14\text{Гр}$ на ограниченное поле облучения.

2. фторурацил $750\text{мг}/\text{м}^2$, в/в, 24-часовая инфузия, с 1-го по 4-й дни, каждый 21 день, всего 2 цикла (с 1-го по 4-й дни и с 21-го по 24-й дни облучения);

цисплатин $100\text{мг}/\text{м}^2$, 1-й день, каждый 21 день, всего 2 цикла (1-й и 21-й дни облучения);

ДЛТ фракции $1,8\text{Гр}$, ежедневно, 5 дней, в течение 5 недель до общей дозы $54-58\text{Гр}$;

RTOG изменила вышеупомянутый режим следующим образом: два цикла химиотерапии проводятся перед началом дистанционной лучевой терапии, т.е. начало ДЛТ совпадает с началом 3-го цикла химиотерапии.

14.2.1 Медикаментозное лечение, оказываемое на амбулаторном уровне:

– перечень основных лекарственных средств с указанием формы выпуска (имеющих 100% вероятность применения): не проводится.

– перечень дополнительных лекарственных средств с указанием формы выпуска (менее 100% вероятности применения): не проводится.

14.2.2 Медикаментозное лечение, оказываемое на стационарном уровне:

перечень основных лекарственных средств с указанием формы выпуска (имеющих 100% вероятность применения);

Антибактериальная терапия;

Цефазолин $1,0\text{ гр}$, по $1,0\text{ гр}$ в/в или в/м 3 раза в день, 7 дней;

Цефтазидим $1,0\text{ гр}$, по $1,0\text{ гр}$ в/в или в/м 3 раза в день, 7 дней;

Цефтриаксон $1,0\text{ гр}$, по $1,0\text{ гр}$ в/в или в/м 3 раза в день, 7 дней;

Цефуроксим натрия $1,0\text{гр}$, по $1,0\text{гр}$ в/м 2 раза в день, 7 дней;

Цефепим $1,0\text{ гр}$, по $1,0\text{ гр}$ в/м 2 раза в день, 7 дней;

Имипенем + циластатин 500мг , по в/м 2 раза в день, 5-7 дней;

Амикацин 500мг , из расчета $10\text{мг}/\text{кг}$ в/м 2 раза в день, 7 дней;

Ципрофлоксацин 100мг , по 100мг в/в 2 раза в день, 5 – 7 дней;

Офлоксацин $0,2\text{гр}$, по $0,2\text{ гр}$ в/в 2 раза в день, 7 дней;

Метронидазол 100 мл , по 100 мл в/в 2 раза в день, 5 дней.

Противогрибковая терапия;

Флуконазол 100 мг , по 100мг в/в – однократно.

Плазмозаменяющая терапия;

Гидроксиэтилкрахмал 200мл, по 500 мл в/в 1 раз в день до 3 дней;
Декстран 400мл, по 400 мл в/в 2 раза в день 2 – 3 дня.

Парентеральное питание;

Комплекс аминокислот для парентерального питания 500мл, по 500мл в/в 1 раз в день, 5 – 7 дней;
Декстроза 5% - 400мл, по 400мл в/в 2 раза в день, 5 – 7 дней.

Регидратационная терапия;

Натрия хлорид 0,9% - 400мл, по 400 мл в/в 2 – 3 раза в день. 5 – 7 дней.

Аналгетическая терапия;

Кетопрофен 1мл, по 1 мл, в/м 2 – 3 раза в день 5 – 7 дней;
Диклофенак натрия в/м 2 – 3 раза в день 7 – 10 дней;
Трамадола гидрохлорид 1 мл, по 1мл в/м 2 – 3 раза в день.

Гормональные терапия

Преднизолон 30мг, по 30 – 60 – 90 мг в/в 1 раз в день 1 – 5 дней;
Дексаметазон 4 мг, по 4 – 8 – 12 – 16 – 20 мг 1 раз в день 1 – 5 дней;
Инсулин человеческий 40 ЕД, 4 – 6 ЕД 1 раз в день 2 – 10 дней.

Спазмолитическая терапия

Дротоверин 2,0 мл, по 2,0 мл в/м, в/в 1 – 3 раза в день 1 – 7 дней;
Платифиллина гидротартарат 1,0 мл, по 1 мл в/м, в/в 1-3 раза в день 1-7 дней.

Бронхолитическая терапия

Аминофиллин 10мл, по 6 – 10мг/кг/сут в/м 3 раза в день, 10 дней;
Теофиллин 0,2гр, по 0,2 гр per os 2 – 4 раза в день, 10 – 15 дней.

Антикоагулянтная терапия

Надропарин кальция 0,3 мл, по 0,3 мл 2 раза в день п/к;
Эноксапарин натрия 0,2 мл, по 0,2 мл 1 раз в день п/к;
Гепарин 10тысЕД, по 5000-10000 ЕД в/в или п/к 1 раз в день.

Муколитическая терапия

Бромгексин 8 мг, по 8 мг per os 3 раза в день, 7 – 10 дней;
Амброксол 2 мл, по 2 мл в/м, 3 раза в день, 7 – 10 дней.

Противорвотная терапия

Ондансетрон 4мг, по 4 – 8 – 12 – 16 – 20 – 24 мг в/в, в/м 1 – 2 раза в день, 1 – 5 дней;
Метоклопрамид 10 мг, по 10 – 20 мг в/м, в/в 1 – 2 – 3 раз в день, 1 – 5 дней.

Седативная терапия

Тофизопам 50 мг, по 50 мг per os 1 – 2 раза в день, 1 – 5 дней;
Неостигмина метилсульфат 1,0мл, по 1мл в/м 1 – 2 раза в день, 1 – 10 дней.

Жаропонижающая терапия

Ацетилсалициловая кислота 0,5 гр, по 0,5 гр per os 2 раза в день;
Парацетамол 0,5гр, по 0,5 гр per os, 3 раза в день.

Гемостатическая терапия

Аминокапроновая кислота 5% - 100мл, по 100 мл в/в 1 раз в день, 1 – 5 дней.
Этамзилат 12,5% - 2мл, по 2 мл в/м 2 раза в день, 1 – 5 дней.
Дицинон 1 мл, по 1,0 мл в/м 1 – 2 раза в день.

Диуретическая терапия

Фуросемид 1% - 2 мл, по 2 мл в/м, в/в 1-3 раза в день, 1 –5 дней;
Спиронолактон 100мг, по 100 мг per os 1 раз в день, 5 – 14 дней.

Антианемическая терапия

Железа (III) гидроксид полиизомальтозад по 100-200 мг в/м, в/в 3-5 раз в неделю;
Железа (III) гидроксид декстран по 100-200 мг в/м, в/в 3-5 раз в неделю;

Гемопозитическая терапия

Филграстим 1 мл – 0,3гр, 5 мг/кг п/к, 1 – 3дня.

Антигистаминная терапия

Дифенгидрамин 1 мл – 10 мг, 10 мг в/м 1 – 2 раз в день;
Хлоропирамин 25 мг, по 25 мг per os 3 – 4 раза в день;

Спазмолитическая терапия

Дротверин 2,0 мл, по 2,0 мл в/м, в/в 1 – 3 раза в день 1 – 7 дней;
Платифиллина гидротартарат 1,0 мл, по 1 мл в/м, в/в 1 – 3 раза в день 1 – 7 дней;

Противорвотная терапия

Ондансетрон 4мг, по 4 – 8 – 12 – 16 – 20 – 24 мг в/в, в/м 1 – 2 раза в день, 1 – 5 дней;
Метоклопрамид 10 мг, по 10 – 20 мг в/м, в/в 1 – 2 – 3 раз в день, 1 – 5 дней;

Седативная терапия

Тофизопам 50 мг, по 50 мг per os 1 – 2 раза в день, 1 – 5 дней;
Неостигмина метилсульфат 1,0мл, по 1мл в/м 1 – 2 раза в день, 1 – 10 дней;

14.2.3 Медикаментозное лечение, оказываемое на этапе скорой неотложной помощи:

Гемостатическая терапия;

Аминокапроновая кислота 5% -100мл, по 100 мл в/в 1 раз в день;
Этамзилат 12,5%-2мл, по 2 мл в/м 1 раз в день;
Дицинон 1 мл, по 1,0 мл в/м 1 раз в день.

Жаропонижающая терапия;

Ацетилсалициловая кислота 0,5 гр, по 0,5 гр перорально 1 раз в день;
Парацетамол 0,5гр, по 0,5 гр per os, 1 раза в день.

Аналгетическая терапия;

Кетопрофен 1мл, по 1 мл, в/м 1 раз в день;

Диклофенак натрия в/м 1 раз в день;

Трамадола гидрохлорид 1 мл, по 1мл в/м 1 раз в день;

Гормональные терапия

Преднизолон 30мг, по 30 – 60 – 90 мг в/в 1 раз в день;

Дексаметазон 4 мг, по 4 – 8 – 12 – 16 – 20 мг 1 раз в день;

14.3. Другие виды лечения:

14.3.1 Другие виды лечения, оказываемые на амбулаторном уровне: симптоматическое лечение, паллиативная помощь.

14.3.2 Другие виды, оказываемые на стационарном уровне:

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Стандартная методика предоперационной лучевой терапии.

Лучевая терапия проводится в конвенциональном (стандартном) или конформном режиме облучения в статическом многопольном режиме облучения, или в подвижном ротационном режиме.

Предоперационная лучевая терапия проводится по двум программам (вариантам):

I. Классическое фракционирование дозы: РОД 2-2,5 Гр, ежедневно; суммарная доза на очаг и зону регионарного метастазирования – 40 Гр.

Предпочтительно объемное планирование облучения.

В зону облучения входят первичный очаг и параректальная клетчатка с регионарными лимфатическими узлами. Операцию проводят через 4 недели после окончания лучевой терапии.

II. Крупное фракционирование: РОД 5 Гр, ежедневно до суммарной очаговой дозы 25 Гр, что изозквивалентно 40 Гр классического фракционирования. Больного оперируют через 24-48 часов после завершения курса, до развития лучевой реакции.

Облучение проводят на гамма-терапевтических аппаратах или линейных ускорителях.

Стандартная методика послеоперационной лучевой терапии.

Послеоперационная лучевая терапия проводится с целью снижения частоты рецидивов рака прямой кишки при наличии таких неблагоприятных факторов прогноза как прорастание опухолью параректальной клетчатки и (или) поражение регионарных лимфатических узлов.

Лучевая терапия проводят в конвенциональном (стандартном) или конформном режиме облучения в статическом многопольном режиме облучения, спустя 3-4 недели после операции в режиме мелкого фракционирования РОД 2-2,5 Гр, 5 раз в неделю, до СОД 40-60 Гр (в подвижном или статическом режиме с 2-х встречных полей). При возникновении хирургических осложнений лучевую терапию начинают спустя 10 дней после их ликвидации.

Облучение проводят на гамма-терапевтических аппаратах или линейных ускорителях.

Стандартная методика лучевой терапии как самостоятельного метода лечения (паллиативный режим)

Лучевая терапия первичной опухоли и области регионарного метастазирования проводится в конвенциональном (стандартном) или конформном режиме облучения в статическом многопольном режиме облучения РОД 1,8-2,0-2,5 Гр 5 фракций в неделю до СОД 60-70 Гр непрерывным или расщеплённым курсом.

Первичный очаг облучается только дистанционно при относительно небольшой первичной опухоли. При низком расположении опухоли и возможности введения эндостатов проводится сочетанная лучевая терапия: дистанционная лучевая терапия СОД 40-50 Гр изоэквивалентной дозе 70-74 Гр с последующей контактной лучевой терапией.

Облучение проводят на гамма-терапевтических аппаратах или линейных ускорителях, а также при проведении внутриволостной лучевой терапии на брахитерапевтических установках.

При проведении лучевой терапии возможно применение препаратов, защищающих организм от лучевого повреждения.

Высокотехнологичная (IMRT, RAPID ARC) лучевая терапия рака прямой кишки.

Подготовка пациента к трехмерному конформному планированию.

Иммобилизация пациента;

Позиционирование пациента - лежа на животе (belly-board) с полным мочевым пузырём для того, чтобы уменьшить объем тонкого кишечника, получающего терапевтическую дозу.

Проводится:

- СТ (computer tomography) – компьютерная томография (КТ);
 - Радиолог-терапевт создает реконструкцию 3D и рисует облучаемый объём (CTV-клинический объём опухоли, PTV – планируемый объём опухоли), критические органы, определяет дозы для радиотерапии пациента;
 - Оптимизация плана облучения- каждый 3D, IMRT и RAPID ARC план облучения проверяет медицинский физик – не принимавший участие в планировке этого плана и облучения:
 - Симуляция плана облучения - каждый 3D, IMRT и RAPID ARC план облучения делается на планирующей системе – Eclipse (treatment planning), каждому 3D плану облучения выполняется независимая проверка (MU – monitor units) мониторных единиц,
 - QA - контроль качества плана облучения до лучевой терапии; каждый IMRT и ARC план облучения проверяется на линейном ускорителе при помощи матрицы;
 - QA - контроль качества во время лучевой терапии;
- контроль качества во время лучевой терапии выполняется с помощью:
1. EPID – MV - megavoltage image;
 2. kV – kilovoltage image;

3. СВСТ – cone beam computed tomography

Для малого таза: РОД = 1.8 – 2.0Гр;

СОД = 45 – 50 Гр

- Предоперационный «boost» на первичную опухоль - (операбельным опухолям)
СОД = 5.4 Гр 3 фракции
- Послеоперационный «boost» на ложе опухоли: СОД = 5.4 – 9.0 Гр 3 – 5 фракций
 - При неоперабельных опухолях РОД -1,8 Гр-2,0 Гр, 5 ФР, СОД \geq 54 Гр
 - Переносимая(толерантная) доза тонкой кишки \leq 45 Gy
 - При положительных или очень близких краях резекции– «boost»10 – 20 Гр сразу же после операции

Основываясь на результатах нескольких исследований во многих европейских странах в качестве стандартного лечения Т3/Т4 (и / или N +) опухолями, используют классическую предоперационную лучевую терапию в комбинации с 5-FU

Рак анального канала.

Конкурентная радио-химиотерапия – это радикальное лечение опухолей анального канала, кроме T1N0M0, когда может быть применена только лучевая терапия

- Хирургическое лечение можно применять только на ранних стадиях при высоко дифференцированном плоскоклеточном раке.
- Брюшно-промежностную резекцию применяют в случае рецидива после радио-химиотерапии.
- Все пациенты должны получить минимальную дозу 45 Гр на первичную опухоль, СОД - 30,6 Гр (1.8 Гр/Фр) (при негативных паховых л/у):
 - Верхняя граница - L5/S1:общие илиакальные, пресакральные и ректосигмоидальные л/у;
 - Нижняя граница: 3см от анального отверстия вниз или нижний край опухоли;
 - С боков – включают паховые л/у;
РОД = 1.8 – 2.0Гр, 5 Фр, **СОД -36,6Гр – 45,0 Гр** (при позитивных паховых л/у)
 - Верхняя граница сакроилиакального сустава : внутренние илиакальные, пертректальные,нижние пресакральные л/у;
 - Нижняя граница : 3 см от анального отверстия вниз или нижний край опухоли;
 - С боков – включают паховые л/у

Пациенты со стадией Т3-4 или позитивными паховыми лимфоузлами получают «boost» дозу на опухоль РОД -1,8 Гр (2,0 Гр) СОД -9 – 14 Гр

Противопоказания к лучевой терапии:

1. Общее тяжелое состояние больного с выраженными явлениями интоксикации.
2. Лихорадочные состояния.
3. Кахексия.

4. Обширное поражение опухолью, распад, сопровождающийся кровотечением, раковый плеврит, проращение опухоли в крупные сосуды или полые органы, наличие множественных метастазов.
5. Наличие у пациента лучевой болезни.
6. Тяжёлые сопутствующие заболевания (активная форма туберкулёза лёгких, сердечно-сосудистая недостаточность III ст. тяжести, инфаркт миокарда, острая и хроническая коронарная недостаточность, декомпенсированный диабет, заболевания почек, дыхательная недостаточность).
7. Выраженная анемия, лейкопения и тромбоцитопения.
8. Полный, неполный, внутренние свищи.

14.3.3 Другие виды лечения, оказываемые на этапе скорой медицинской помощи: не проводятся.

14.4. Хирургическое вмешательство:

14.4.1 Хирургическое вмешательство, оказываемое в амбулаторных условиях: не применяется

14.4.2 Хирургическое вмешательство, оказываемое в стационарных условиях:

Основным методом лечения рака прямой кишки является хирургический.

Виды хирургических вмешательств:

- Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки (код операции по МКБ 9- 48.50);
- Передняя резекция прямой кишки (код операции по МКБ 9- 48.62);
- Низводящая резекция прямой кишки (код операции по МКБ 9- 48.49);
- Локальное иссечение или деструкция пораженного участка или ткани прямой кишки (код операции по МКБ 9- 48.30);

Принципы радикальной операции:

- Дистальный и проксимальный края отсечения кишки должны быть на достаточном расстоянии от опухоли, чтобы при микроскопическом исследовании они не содержали опухолевых клеток;
- Вместе с опухолью должны быть удалены все регионарные лимфатические узлы.
- Объем и характер хирургического вмешательства зависят от ряда факторов, важнейшими из которых являются локализация опухоли, степень распространенности процесса, наличие или отсутствие осложнений основного заболевания.
- При расположении опухоли в правой половине ободочной кишки (червеобразный отросток, слепая кишка, восходящая ободочная кишка, печеночный изгиб, правая половина поперечной ободочной кишки) показана правосторонняя гемиколэктомия.
- Если опухоль локализуется в левой половине поперечной ободочной кишки, селезеночном изгибе, нисходящей ободочной кишке, проксимальной части сигмовидной кишки, выполняют левостороннюю гемиколэктомию.

- При небольших опухолях, локализующихся в средней части поперечной ободочной кишки, возможна ее резекция. При расположении опухоли в средней и нижней части сигмовидной кишки показана её резекция.
- При осложненном течении опухолевого процесса (кишечная непроходимость, перфорация опухоли и др.) может быть выполнена обструктивная резекция ободочной кишки с последующим возможным восстановлением непрерывности толстой кишки.
- При распространении опухоли толстой кишки в прилежащие органы и ткани, показано проведение комбинированных операций, а при наличии солитарных и единичных метастазов (в печени, легких, яичниках и т.д.) – одномоментное или отсроченное их удаление.
- Критерием радикально выполненной операции является гистологическое заключение об отсутствии злокачественного роста:
 - в дистальном и проксимальном краях отсечения кишки;
 - по окружности резецированного сегмента кишки (периферический клиренс).
- При нерезектабельных опухолях толстой кишки и множественных метастазах в отдаленных органах по показаниям необходимо выполнение паллиативных операций (формирование обходных анастомозов, наложение колостом).

14.5. Профилактические мероприятия:

Факторы риска:

- Питание – малошлаковая пища с преобладанием животных жиров, белков и рафинированных углеводов (сахар).
- Малоподвижный образ жизни (гипокинезия, ожирение, возраст старше 50 лет).
- Курение, злоупотребление алкоголем.
- Нестероидные противовоспалительные препараты.
- Хронические воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит), нарушение моторики кишечника (запоры), .
- Отягощенный семейный анамнез раком желудочно-кишечного тракта. Семейный аденоматозный полипоз.
- Злокачественная опухоль в анамнезе.
- Метаболический синдром (сахарный диабет, артериальная гипертензия, увеличение объема живота) у мужчин.

Первичная профилактика: здоровый образ жизни, регулирование режима питания, формирование «групп риска».

Обнаружение аденоматозных полипов, на фоне которых развивается большинство опухолей, наряду с хорошим прогнозом при ранних стадиях делает колоректальный рак идеальным кандидатом для проведения скрининга.

14.6 Дальнейшее ведение

НАБЛЮДЕНИЕ

Режим наблюдения

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

Объем обследования

- физикальное;
- лабораторное – ОАК, БАК, ОАМ, коагулограмма;
- ирригоскопия (по показаниям);
- фиброколоноскопия (по показаниям);
- ультразвуковое исследование брюшной полости, забрюшинного пространства;
- рентгенография обзорная органов грудной клетки (1 проекция);
- МРТ, КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства (по показаниям);
- ПЭТ (по показаниям);
- другие методы исследования (экскреторная урография, ФЭГДС и т.д.) и консультации специалистов (гинеколог, уролог и др.) по показаниям.

15. Индикаторы эффективности лечения.

Удовлетворительное состояние при условии отсутствия осложнений и заживления п/о раны.

Данные, свидетельствующие об отсутствии признаков прогрессирования процесса, полученные клиническими и/или визуализирующими методами исследования, а также повышение качества жизни больного.

III ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

Список разработчиков:

1. Кузикеев Марат Анатольевич – доктор медицинских наук, РГП на ПХВ «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии», руководитель центра абдоминальной онкологии;

1. Туманова Асель Кадырбековна – кандидат медицинских наук, РГП на ПХВ «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии», заведующая отделением дневного стационара химиотерапия –1;

2. Табаров Адлет Берикболович – клинический фармаколог, РГП на ПХВ "Больница медицинского центра Управление делами Президента Республики Казахстан", начальник отдела инновационного менеджмента.

16. Указание на отсутствие конфликта интересов: нет

18. Рецензенты:

Д.м.н., профессор кафедры интенатури и резидентуры в онкологии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова Балтабеков Нурлан Турсунович.

19. Указание условий пересмотра протокола:

Пересмотр протокола через 3 года после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

20. Список использованной литературы:

1. Кныш В.И. «Рак ободочной и прямой кишки», стр. 159, 1997г;
2. Воробьев А.И. «Оперативная хирургия колоректального рака», стр. 384, 2001г.

3. ESMO (клинические рекомендации, г.Берлин, 2010г.);
4. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний под ред. Н.И.Переводчиковой (Москва, 2010г);
5. Bethesda Handbook of Clinical Oncology (James Abraham, James L.Gulley, Carmen J.Allegra, 2010);
6. Oxford Handbook of Oncology (Jim Cassidy, Donald Bisset, Roy A.J.Spence, Miranda Payne, 2010);
7. Pocket Guide to Chemotherapy Protocols (Edward Chu, 2008);
8. Principles and Practice of Gastrointestinal Oncology (D.Kelsen et al., 2009);
9. TNM staging atlas (Philip Rubin, John T. Hansen, 2008);
- 10.Консенсусные рекомендации европейского общества медицинской онкологии (ESMO) по ведению больных колоректальным раком. *Annals of Oncology* 2012;23: 2479–2516;
- 11.NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer. Version 2.2015;
- 12.Clinical Guidelines, Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, ESMO, 2014г.);
- 13.ESMO 2014 Press Release: RAS Testing Only the First Step for Choosing Treatment for Metastatic Colorectal Cancer, Important New Data Show;
- 14.NCCN Colon Cancer Guidelines Version 1.2015;
- 15.Heinemann V, Fischer von Weikersthal L, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomized, open label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014. Published online August 1, 2014;
- 16.A. Lange et al. / *European Journal of Cancer* 50 (2014) 40–49;
- 17.Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:337-45;
- 18.Van Cutsem E, Köhne CH, Lang I, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: Updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2011; 29:2011-9;
19. Van Cutsem E, Lang I, Folprecht G, et al. Cetuximab plus FOLFIRI: Final data from the CRYSTAL study on the association of KRAS and BRAF biomarker status with treatment outcome. *J Clin Oncol* 2010; 28(15S):Abstract 3570./Updated information presented at meeting;
20. Van Cutsem E, Rougier P, Köhne C, et al. A meta-analysis of the CRYSTAL and OPUS studies combining cetuximab with chemotherapy (CT) as 1st-line treatment for patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Results according to KRAS and BRAF mutation status. *Eur J Cancer Suppl* 2009; 7(2):345, Abstract 6077./Updated information presented at meeting;
21. Van Cutsem E, Rougier P, Köhne C, et al. A meta-analysis of the CRYSTAL and OPUS studies combining cetuximab with chemotherapy (CT) as 1st-line treatment for patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Results according to KRAS and BRAF mutation status. *Eur J Cancer Suppl* 2009; 7(2):345, Abstract 6077.Updated information presented at meeting;

22. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:663-71;
23. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. *Ann Oncol.* 2011; 22:1535-46;
24. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, et al. KRAS status and efficacy of first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) with FOLFOX with or without cetuximab: The OPUS experience. *J Clin Oncol* 2008; 26(15S):Abstract 4000. Updated information presented at meeting, www.asco.org;
25. Kohne C, Bokemeyer C, Heeger S, et al. Efficacy of chemotherapy plus cetuximab according to metastatic site in KRAS wild-type metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of the CRYSTAL and OPUS studies. *J Clin Oncol* 2011; 29(15S):Abstract 3576. Updated information presented at meeting;
26. Kohne C, Bokemeyer C, Heeger S, et al. Efficacy of chemotherapy plus cetuximab according to metastatic site in KRAS wild-type metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of the CRYSTAL and OPUS studies. *J Clin Oncol* 2011; 29(15S):Abstract 3576. Updated information presented at meeting;
27. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007; 357:2040-8;
28. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008; 359:1757-65. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007; 357:2040-8;
29. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008; 359:1757-65;
30. Heinemann V, et al. ASCO 2013 (Abstract No. LBA3506);
31. Stintzing S, et al. ECC 2013 (Abstract No. LBA17);
32. United Kingdom National Institutes for Health and Clinical Excellence (NICE). Cetuximab for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. Issue date August 2009; review date August 2012. http://www.ispor.org/ViH/JVAL_17-7_final.pdf;
33. ESMO 2014 Press Release: RAS Testing Only the First Step for Choosing Treatment for Metastatic Colorectal Cancer, Important New Data Show <http://www.esmo.org/Conferences/ESMO-2014-Congress/Press-Media/RAS-Testing-Only-the-First-Step-for-Choosing-Treatment-for-Metastatic-Colorectal-Cancer-Important-New-Data-Show>;
34. Heinemann V, Fischer von Weikersthal L, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014. Published online August 1, 2014;
35. A. Lange et al. / *European Journal of Cancer* 50 (2014) 40–49;
36. CDF: <http://www.england.nhs.uk/ourwork/pe/cdf/cdf-drug-sum>;
37. ESMO Clinical Guidelines; *Annals of Oncology* 25 (Supplement 3): III1–III9, 2014;
38. Grothey A. Et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial *Lancet* 2013; 381: 303–12;

39. Yao JC , Shah MH, Ito T, Bohas CL Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2011 Feb 10;364(6):514-23. doi: 10.1056/NEJMoa1009290;
40. Yao JC, et al. Gastrointestinal Cancers Symposium; January 20- 22, 2011; San Francisco, CA. Abstract 159;
41. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (Radianr -2): a randomized, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2011; 378:2005-2012. Available at: <http://www.ncbi.nih.gov/pubmed/22119496>;
42. NCCN guidelines 2015 http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf.
43. De Gramont A., Bosset J.F., Milan C. Randomized trial comparing monthly low dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer; A French Intergroup Study // *J. Clin. Oncol.* – 1997. – № 15. – C. 808-815.