



**ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СОЮЗ ОБЩЕСТВЕННЫХ ОБЪЕДИНЕНИЙ
АССОЦИАЦИЯ ОНКОЛОГОВ РОССИИ**

**Клинические рекомендации по диагностике и лечению
больных раком ободочной кишки**

**Утверждено
на Заседании правления Ассоциации онкологов России**

Москва 2014

Коллектив авторов (в алфавитном порядке):

**Ананьев В.С., Артамонова Е.В., Ачкасов С.И., Барсуков Ю.А., Гордеев С.С., Карачун А.М.,
Личиницер М.Р., Расулов А.О., Сагайдак И.В., Сидоров Д.В., Трякин А.А., Федянин М.Ю.,
Шелыгин Ю.А.**

1. Принципы диагностики и обследования
 2. Классификация
 - 2.1. Классификация по МКБ-Х
 - 2.2. Международная гистологическая классификация (ВОЗ 2010)
 - 2.3. Стадирование рака ободочной кишки по системе TNM
 - 2.4. Стадирование по *Kikuchi* раннего рака ободочной кишки
 - 2.5. Стадирование по *Haggitt* полиповидного рака ободочной кишки
 3. Лечение
 - 3.1. Ранний рак ободочной кишки 0-I стадии ($T_{is}-T_{1sm1}N_0M_0$)
 - 3.2. Резектабельный локализованный и местнораспространенный рак ободочной кишки II–III стадий ($T_{2-4}N_{1-2}M_0$, $T_{3-4}N_{0-2}M_0$)
 - 3.3. Нерезектабельный рак ободочной кишки ($T_4N_{0-2}M_0$)
 - 3.4. Генерализованный рак ободочной кишки с резектабельными/потенциально резектабельными синхронными метастазами в печень или лёгкие (M_{1a})
 - 3.4.1. Исходно резектабельные метастазы
 - 3.4.2. Потенциально резектабельные метастазы
 - 3.5. Генерализованный рак ободочной кишки с нерезектабельными синхронными метастазами
 - 3.6. Метастазы резектабельные или потенциально резектабельные метастазы рака ободочной кишки в печень или лёгкие
 - 3.7. Рак ободочной кишки на фоне тяжёлой сопутствующей патологии
 - 3.8. Рецидив рака ободочной кишки
 4. Методы лечения
 - 4.1. Эндоскопическое лечение раннего рака ободочной кишки
 - 4.2. Хирургическое лечение
 - 4.2.1. Предоперационная подготовка
 - 4.2.2. Плановое хирургическое лечение
 - 4.2.3. Экстренное хирургическое лечение
 - 4.3. Адьювантная химиотерапия
 - 4.4. Паллиативная химиотерапия
 - 4.5. Симптоматическая терапия
 5. Морфологическое исследование удалённого препарата
 6. Динамическое наблюдение, рецидивы
 7. Генетическое консультирование
- Приложение 1. Алгоритмы диагностики и лечения больных раком ободочной кишки

1. Принципы диагностики и обследования.

Необходимый минимум обследования для постановки диагноза, определения клинической стадии и выработки лечебного плана должен включать в себя следующие процедуры:

- Анамнез и физикальный осмотр
- Тотальная колоноскопия с биопсией - наиболее информативный метод исследования при раке ободочной кишки, позволяющий непосредственно визуализировать опухоль, определить её размеры, локализацию и макроскопический тип, оценить угрозу осложнений (кровотечение, перфорация), а также получить материал для морфологического исследования. Для получения достаточного количества материала требуется выполнить несколько (3-5) биопсий стандартными эндоскопическими щипцами (В). План лечения не следует составлять до получения данных биопсии (С). При подслизистом инфильтративном росте опухоли возможен ложноотрицательный результат, что требует повторной глубокой биопсии. Чувствительность и специфичность метода возрастает при использовании современных технологий эндоскопической визуализации (увеличительной эндоскопии, узкоспектральной эндоскопии (NBI), хромоэндоскопии, флуоресцентной диагностики). Если тотальная колоноскопия не была выполнена на дооперационном этапе, ее необходимо провести в течение 3-6 месяцев после резекции ободочной кишки.
- Ирригоскопия при невозможности выполнения тотальной колоноскопии

- УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства либо КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием¹
- Рентгенография грудной клетки либо КТ органов грудной клетки²
- Развернутые клинический и биохимический анализы крови
- ЭКГ
- Онкомаркеры РЭА, СА 19.9
- Оценка нутритивного статуса (см. клинические рекомендации по нутритивной поддержке)
- Анализ биоптата опухоли на мутацию RAS (экзоны 2–4 генов *KRAS* и *NRAS*)², если диагностированы или заподозрены отдаленные метастазы аденокарциномы.
- Ирригоскопия² при невозможности выполнения тотальной колоноскопии (**B**).
- УЗ-колоноскопия² при планировании местного иссечения T_{1sm1} и ворсинчатых опухолей ободочной кишки (**B**).
- МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием² выполняется при планировании резекции печени в случаях, когда КТ не позволяет в полной мере высказаться о распространенности процесса в печени (**B**).
- Остеосцинтиграфия² при подозрении на метастатическое поражение костей скелета.
- Биопсия под контролем УЗИ/КТ² при подозрении на метастазы по данным КТ или МРТ в случаях, когда их подтверждение принципиально меняет тактику лечения.
- ПЭТ-КТ² при подозрении на метастазы по данным КТ или МРТ в случаях, когда их подтверждение принципиально меняет тактику лечения.
- Лапароскопия² при подозрении на диссеминацию опухоли по брюшине
- МРТ или КТ головного мозга с внутривенным контрастированием² при подозрении на метастатическое поражение головного мозга

При подготовке к хирургическому лечению с целью оценки функционального статуса по показаниям проводят дополнительное обследование: эхокардиографию, холтеровское мониторирование сердечной деятельности, исследование функции внешнего дыхания, УЗДГ сосудов шеи и нижних конечностей, исследование свёртывающей системы крови, анализы мочи, консультации кардиолога, эндокринолога, невропатолога и т.п.

2.1 Классификация МКБ-Х

- 18 Злокачественное новообразование ободочной кишки.
- 18.0 Злокачественное новообразование слепой кишки.
- 18.1 Злокачественное новообразование червеобразного отростка.
- 18.2 Злокачественное новообразование восходящей ободочной кишки.
- 18.3 Злокачественное новообразование печеночного изгиба ободочной кишки.
- 18.4 Злокачественное новообразование поперечной ободочной кишки.
- 18.5. Злокачественное новообразование селезеночного изгиба ободочной кишки.
- 18.6 Злокачественное новообразование нисходящей ободочной кишки.
- 18.7 Злокачественное новообразование сигмовидной кишки.
- 18.8 Поражение ободочной кишки, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций.
- С 18.9 Злокачественное новообразование ободочной кишки неуточненной локализации.
- С 19 Злокачественное новообразование ректосигмоидного соединения.

2.2 Международная гистологическая классификация (2010)

Эпителиальные опухоли

- I. Дорозкачественные опухоли
- a. Тубулярная аденома

¹ КТ органов брюшной полости и грудной клетки является стандартом уточняющей диагностики при раке ободочной кишки в большинстве развитых стран. На практике данные исследования могут быть отчасти заменены комплексным УЗИ органов брюшной полости и рентгенографией грудной клетки в двух проекциях у пациентов с небольшой местной распространенностью опухолевого процесса (**C**).

² Дополнительные исследования, выполняемые при наличии клинических показаний:

- b. Ворсинчатая аденома
- c. Тубулярно-ворсинчатая аденома
- d. Аденоматозный полип
- II. Интраэпителиальная неоплазия (дисплазия), связанная с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника
 - a. Железистая интраэпителиальная неоплазия высокой степени
 - b. Железистая интраэпителиальная неоплазия низкой степени
- III. Рак*
 - a. Аденокарцинома
 - b. Слизистая аденокарцинома**
 - c. Перстневидноклеточный рак***
 - d. Мелкоклеточный рак
 - e. Плоскоклеточный рак
 - f. Аденоплоскоклеточный рак
 - g. Медуллярный рак
 - h. Недифференцированный рак

*опухоль делятся на высоко-(более чем в 95% клеток определяются железистые структуры), умеренно-(железистые структуры определяются в 50-95% клеток), низкодифференцированные (железистые структуры определяются в 5-50% клеток) и недифференцированные (железистые структуры определяются в <5% клеток)

**устанавливается если >50% объема опухоли представлено внеклеточной слизью. Всегда расцениваются как низкодифференцированные.

***устанавливается если >50% внутриклеточного объема представлено слизью. Всегда расцениваются как низкодифференцированные.

2.3 Стадирование рака ободочной кишки по системе TNM7 (2009)

Для рака ободочной и ободочной кишки используется единая классификация.

Символ T содержит следующие градации:

T_x – недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

T_{is} – преинвазивная карцинома (интраэпителиальная инвазия или инвазия собственной пластинки слизистой оболочки).

T₁ – опухоль распространяется в подслизистый слой стенки кишки

T₂ – опухоль распространяется на мышечный слой, без прорастания стенки кишки.

T₃ – опухоль прорастает все слои стенки кишки с распространением в жировую клетчатку, без поражения соседних органов.

Для опухолей, расположенных в верхнеампулярном отделе прямой кишки и ректосигмоидном отделе ободочной кишки (покрытых брюшиной), символ T₃ характеризует распространение опухоли до субсерозы (не прорастают серозную оболочку).

T₄ – опухоль прорастает в окружающие органы и ткани или серозную оболочку при локализации в верхнеампулярном отделе прямой кишки и ректосигмоидном отделе ободочной кишки (покрытых брюшиной).

T_{4a} – прорастание висцеральной брюшины

T_{4b} – прорастание в другие органы и структуры

Символ N указывает на наличие или отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах

N_x – недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов.

N₀ – поражения регионарных лимфатических узлов нет.

N₁ – метастазы в 1-3 (включительно) регионарных лимфатических узлах.

N_{1a} – метастазы в 1 регионарном лимфатическом узле.

N_{1b} – 2-3 лимфатических узла.

N_{1c} – диссеминаты в брыжейке без поражения регионарных лимфатических узлов

N₂ – метастазы в более чем 3-х регионарных лимфатических узлах.

N_{2a} – поражено 4-6 лимфатических узлов.

N_{2b} – поражено 7 и более лимфатических узлов.

Символ M характеризует наличие или отсутствие отдаленных метастазов

M₀ – отдаленных метастазов нет.

M₁ – наличие отдаленных метастазов.

M_{1a} – наличие отдаленных метастазов в одном органе.

M_{1b} – наличие отдаленных метастазов более чем в одном органе или по брюшине.

Группировка по стадиям

Стадия	T	N	M
0	is	0	0
I	1,2	0	0
II	3,4	0	0
IIA	3	0	0
IIB	4a	0	0
IIC	4b	0	0
III	Любая	1,2	0
IIIA	1,2	1	0
	1	2a	0
IIIB	3,4a	1	0
	2,3	2a	0
IIIC	4b	1,2a,2b	0
	4a	2a	0
	3,4a	2b	0
IV	Любая	Любая	1
IVa	Любая	Любая	1a
IVb	Любая	Любая	1b

Определение регионарных лимфатических узлов в зависимости от локализации опухоли:

Локализация опухоли	Регионарные лимфатические узлы
Аппендикулярный отросток	Вдоль a.ileocolica
Слепая кишка	Вдоль a.ileocolica, a.colica dextra
Восходящая ободочная кишка	Вдоль a.ileocolica, a.colica dextra, a.colica media
Печёночный изгиб ободочной кишки	Вдоль a.colica dextra, a.colica media
Поперечная ободочная кишка	Вдоль a.colica dextra, a.colica media, a.colica sinistra, a.mesenterica inferior
Селезёночный изгиб ободочной кишки	Вдоль a.colica media, a.colica sinistra, a.mesenterica inferior
Нисходящая ободочная кишка	Вдоль a.colica sinistra, a.mesenterica inferior
Сигмовидная кишка	Вдоль aa.sigmoideae, a.colica sinistra, a.rectalis superior, a.mesenterica inferior

2.4 Стадирование по Kikuchi раннего рака ободочной кишки

При планировании местного иссечения T₁ рака ободочной кишки предлагается детальное стадирование заболевания на основании данных МРТ и УЗ-колоноскопии по следующим критериям:

T_{1sm1} – глубина инвазии подслизистого слоя до 1/3.

T_{1sm2} – умеренная глубина инвазии подслизистого слоя – до 2/3

T_{1sm3} – полная инвазия опухолью всего подслизистого слоя

Окончательное стадирование проводится по результатам гистологического исследования после удаления опухоли.

2.5 Стадирование по Haggitt малигнизированных полипов ободочной кишки

Для определения тактики лечения малигнизированных полипов ободочной кишки предлагается стадирование по результатам морфологического исследования:

Уровень 0 – отсутствие инвазивной карциномы

Уровень I – инвазия в «головку» полипа

Уровень II – инвазия в «шейку» полипа

Уровень III – инвазия в «ножку» полипа

Уровень IV – инвазия в «основание» полипа

Уровень I-III соответствует T_{1sm1}, а уровень IV может соответствовать T_{1sm1-3}

3. Лечение.

Основным методом радикального лечения больных раком ободочной кишки является хирургическое вмешательство. По показаниям дополнительно проводится адьювантная/неоадьювантная химиотерапия.

Условно все больные могут быть разделены на следующие прогностические группы:

3.1. Ранний рак ободочной кишки 0-I стадии ($T_{is}-T_{1sm1}N_0M_0$). Особенность – благоприятный прогноз (5-летняя выживаемость более 90%) и возможность применения органосохранных и функционально-щадящих способов лечения (эндоскопическая резекция слизистой) с высокой эффективностью (**IB**). При определении тактики лечения надо учитывать факторы прогноза.

Негативный прогноз:

- стадия $\geq G_3$,
- поражение краёв резекции,
- лимфатическая, сосудистая или перинеуральная инвазия,
- 4 уровень инвазии (вовлечение подслизистой оболочки толстой кишки), $>pT1sm1$.

Эндоскопическая резекция слизистой допускается при инвазивных карциномах (уровень I-II-III по Haggitt) при отсутствии факторов негативного прогноза. Инвазивные карциномы на широком основании ($\geq T1sm1$) приравниваются к уровню IV (по Haggitt) и требуют резекции соответствующего участка ободочной кишки.

Адьювантная терапия не проводится.

3.2. Резектабельный локализованный и местнораспространенный рак ободочной кишки II-III стадий ($T_{2-4}N_{1-2}M_0$, $T_{3-4}N_{0-2}M_0$). При отсутствии абсолютных противопоказаний всем пациентам этой группы на первом этапе рекомендуется проведение хирургического лечения, объём операции определяется локализацией и местным распространением опухоли. Адьювантная химиотерапия проводится при выявлении поражения регионарных лимфатических узлов, прорастании опухоли серозной оболочки и в ряде других случаев.

3.3. Нерезектабельный рак ободочной кишки ($T_4N_{0-2}M_0$). Рак ободочной кишки, врастающий в магистральные сосуды, костные структуры. Все пациенты с такими формами заболевания должны быть направлены в крупные хирургические центры для повторной оценки возможности удаления опухоли. При невозможности проведения хирургического лечения в объёме R0-I, операции возможны только при высоком риске развития кишечной непроходимости и ограничиваются формированием обходных анастомозов/колостомы/илеостомы. В дальнейшем пациентам показана паллиативная химиотерапия.

3.4. Генерализованный рак ободочной кишки с резектабельными/потенциально резектабельными синхронными метастазами в печень или лёгкие (M_{1a}). При исходной возможности выполнения R0-резекции метастазов рака ободочной кишки в печень или лёгкие, а также при переходе метастатического поражения этих органов в резектабельное состояние в процессе химиотерапевтического лечения, проведение хирургического вмешательства в объёме R0 может обеспечить 5-летнюю выживаемость у 30-50% пациентов. Все больные с изолированным метастатическим поражением печени/лёгких на долечённом этапе должны обсуждаться совместно с торакальными хирургами/хирургами-гепатологами. Тактика лечения зависит от исходной резектабельности метастатических очагов. Операцию в объёме R0 необходимо выполнять, как только метастазы станут резектабельными. Пролонгация химиотерапии может приводить к повышению частоты токсических поражений печени, а также к “исчезновению” части метастазов, что затрудняет их идентификацию хирургом во время резекции. При наличии симптомной первичной опухоли (угрозе кишечной непроходимости/кровотечения) на первом этапе проводится хирургическое удаление первичной опухоли с лимфодиссекцией. Радиочастотная абляция (РЧА) метастазов в печень или стереотаксическое лучевое воздействие может стать как дополнением к резекции печени для достижения радикальности вмешательства, так и самостоятельным методом при невозможности хирургического лечения. Внутриартериальная химиотерапия остается экспериментальным методом и не рекомендована к рутинному применению в первой линии терапии.

3.4.1. При исходно резектабельных метастатических очагах показано их хирургическое удаление, при функциональной переносимости предпочтение отдаётся одномоментным хирургическим вмешательствам. После успешного проведения R0 или R1 резекции показано проведение адьювантной химиотерапии. Альтернативой немедленному хирургическому лечению является проведение периоперационной системной химиотерапии (FOLFOX, XELOX). После 4-6 циклов выполняется одновременное или последовательное удаление метастазов и первичной опухоли, а после операции продолжается проводимая ранее химиотерапия до суммарной продолжительности 6 месяцев (II, B). Добавление моноклональных антител к химиотерапии при резектабельных метастазах в печень не показано, так как может ухудшать отдаленные результаты (**II, B**).

3.4.2. При потенциально резектабельных метастатических очагах показано проведение максимально активной химиотерапии, задачи которой – достижение объективного эффекта и перевод нерезектабельных метастазов в резектабельные (FOLFOX, XELOX или FOLFIRI). В случае отсутствия мутации RAS возможно добавление к режимам химиотерапии FOLFIRI или FOLFOX³ анти-EGFR МКА (цетуксимаб или панитумумаб) либо бевацизумаба. При наличии мутации RAS рекомендовано добавление бевацизумаба к любому из указанных выше режимов химиотерапии. Другой возможной опцией повышения резектабельности является применение «тройной» комбинации FOLFOXIRI, к которой возможно добавление МКА⁴. После 4-6 циклов выполняется повторная оценка резектабельности, при отсутствии прогрессирования - одновременное или последовательное удаление метастазов и первичной опухоли. Далее – адъювантная химиотерапия по программе FOLFOX или XELOX до суммарной продолжительности 6 мес. (с учетом предоперационной химиотерапии).

В случае прогрессирования/невозможности удаления метастатических очагов лечение проводится по принципам, указанным в п. 4.4.

3.5. Генерализованный рак ободочной кишки с нерезектабельными синхронными метастазами. Цель лечения – максимально длительный контроль заболевания при сохранении удовлетворительного качества жизни; у ряда пациентов возможно добиться перевода нерезектабельных метастазов в резектабельные. Вопрос об удалении первичной опухоли решается индивидуально с учётом риска развития осложнений. Показано применение двойных комбинаций (FOLFOX, XELOX или FOLFIRI). Возможно добавление таргетных препаратов (цетуксимаба или панитумумаба при отсутствии мутации RAS, бевацизумаба вне зависимости от статуса RAS). Другой возможной схемой, способной повысить ответ на лечение, является FOLFOXIRI, к которой также возможно добавление МКА⁴.

Каждые 1,5-2 месяца – повторная оценка резектабельности.

Различные методы эмболизации печеночной артерии, внутриартериальная химиотерапия могут применяться у отдельных пациентов с изолированным или преобладающим метастатическим поражением печени при исчерпанности возможностей системной терапии.

Вопрос об удалении первичной опухоли решается индивидуально с учётом риска развития связанных с ней осложнений. Больные, у которых ответ на лечение недостаточен для перевода в резектабельное состояние, подлежат паллиативному лекарственному лечению (см. раздел 4.4).

3.6. Метастатические резектабельные или потенциально резектабельные метастазы рака ободочной кишки в печень или лёгкие. Вариантами лечения являются операция с адъювантной химиотерапией в течение 6 месяцев (FOLFOX или XELOX) или периоперационная химиотерапия FOLFOX или XELOX (3 месяца до операции и 3 месяца после). В остальном лечение проводится по принципам, описанным выше.

3.7. Рак ободочной кишки на фоне тяжёлой сопутствующей патологии (функционально неоперабельный). Риск проведения операции превышает риск, связанный с прогрессированием онкологического заболевания. Решение о наличии противопоказаний к хирургическому лечению может приниматься только на консилиуме с участием хирурга, терапевта, анестезиолога, реаниматолога. Больные данной группы подлежат паллиативному лекарственному лечению либо симптоматической терапии. Возможно стентирование опухоли или формировании разгрузочной кишечной стомы.

3.8. Рецидив рака ободочной кишки. В первую очередь – рассматривают возможности повторного хирургического лечения. При невозможности – системная химиотерапия (см. раздел 4.4).

В сложных клинических случаях выбор лечебной тактики определяют на мультидисциплинарном консилиуме с участием хирурга-колопроктолога, гепатохирурга, лучевого терапевта и химиотерапевта на основании результатов дооперационного обследования с определением клинической стадии заболевания.

4. Методы лечения.

4.1 Эндоскопическое лечение раннего рака ободочной кишки.

Показания (В):

- Тубулярно-ворсинчатые аденомы с тяжёлой степенью дисплазии эпителия
- Аденокарциномы с инвазией в пределах слизистого слоя по данным УЗИ/МРТ
- Умеренная или высокая степень дифференцировки аденокарцином

Противопоказания:

- низкодифференцированная или слизистая аденокарцинома

³ Но не XELOX или FLOX

⁴ более высокая токсичность

- лимфоваскулярная инвазия
- стадия $\geq pT1sm1$
- поражение краёв резекции

Возможные варианты:

- * эндоскопическая полипэктомия
- * эндоскопическая подслизистая резекция

Наиболее частые осложнения – болевой синдром, кровотечение, перфорация.

4.2 Хирургическое лечение.

4.2.1. Предоперационная подготовка.

Перед операцией у всех больных раком ободочной кишки необходимо получить информированное согласие на проведение хирургического вмешательства и формирование колостомы (даже если это не предполагается в плане операции) (С). Рутинное проведение механической подготовки кишечника не влияло на число осложнений по данным рандомизированных исследований, но может выполняться на усмотрение оперирующего хирурга (В).

4.2.2. Плановое хирургическое лечение.

При локализации опухоли в слепой, восходящей ободочной кишке, печёночном изгибе ободочной кишки, проксимальной трети поперечной ободочной кишки допустимый объём – правосторонняя гемиколэктомия, расширенная правосторонняя гемиколэктомия с обязательным лигированием у основания *a. ileocolica*, *a. colica dextra*, правой ветви *a. colica media*.

При локализации опухоли в средней трети поперечной ободочной кишки решение об объёме хирургического вмешательства принимают индивидуально с учётом возраста, сопутствующих заболеваний, размеров и распространённости опухоли. Допустима резекция поперечной ободочной кишки, однако предпочтительный объём – субтотальная колэктомия.

При локализации опухоли в дистальной трети поперечной ободочной кишки, селезёночном изгибе ободочной кишки, нисходящей ободочной кишке, проксимальной трети сигмовидной кишки допустимы левосторонняя гемиколэктомия, расширенная левосторонняя гемиколэктомия с лигированием *a. colica sinistra*, левой ветви *a. colica media* у места отхождения.

При локализации опухоли в средней трети сигмовидной кишки допустимы резекция сигмовидной кишки, операция типа Гартмана с лигированием нижней брыжеечной артерии.

При локализации опухоли в дистальной трети сигмовидной кишки допустимы резекция сигмовидной кишки с чрезбрюшной резекцией прямой кишки, операция типа Гартмана с лигированием нижней брыжеечной артерии непосредственно дистальнее уровня отхождения левой ободочной артерии.

Лапароскопические резекции ободочной кишки имеют ряд преимуществ, включая раннюю реабилитацию пациентов, снижение частоты развития и выраженности спаечного процесса, меньшее использование опиоидных анальгетиков, снижение сроков госпитализации, меньший риск развития послеоперационных грыж.

4.2.3. Экстренное хирургическое лечение.

Объём выполнения оперативного вмешательства не должен различаться при экстренном и плановом хирургическом лечении рака ободочной кишки. При локализации опухоли слепой, восходящей ободочной кишки, печёночном изгибе ободочной кишки, проксимальной трети поперечной ободочной кишки допустимо формирование первичного анастомоза.

При локализациях опухоли в левых отделах ободочной кишки показано выполнение операций Микулича, типа Гартмана. Допустимо формирование первичного анастомоза после декомпрессии кишки. Альтернативой может служить трехэтапное лечение с формированием проксимальной колостомы, отсроченной резекцией кишки и закрытием колостомы. Возможна также эндоскопическая декомпрессия толстой кишки путём стентирования с отсроченным проведением хирургического лечения.

4.3 Адьювантная химиотерапия

Адьювантная химиотерапия показана пациентам с pT_4N_0 или $pT_{1-4}N^+$ (А), а также может рекомендоваться пациентам с $pT_3N_0M_0$ раком ободочной кишки с факторами негативного прогноза (низкая степень дифференцировки, наличие лимфоваскулярной/периневральной инвазии, R^+ , операция в условиях кишечной непроходимости/перитонита, операция с неадекватным объёмом лимфодиссекции). Общая продолжительность адьювантной химиотерапии составляет 6 месяцев. Обнаруженная микросателлитная нестабильность⁵ опухоли при II стадии свидетельствует о хорошем прогнозе и проведение химиотерапии, как правило, не требуется⁶ (С).

⁵ Терапия фторпиримидинами неэффективна

Минимальный объем химиотерапии при III стадии включает в себя фторпиримидины, которые можно применять в различных вариантах: струйно (режим клиники Мейо, Roswell Park), инфузионный (режимы De Gramont, AIO) или перорально (капецитабин) (табл. 2).

Табл. 2. Режимы фторпиримидинов, применяемые в лечении колоректального рака.

Режим	Схема
Клиники Мейо	ЛВ 20 мг/м ² в/в струйно с последующим болюсом 5-ФУ 425 мг/м ² , 1-5 дни. Начало очередного курса на 29-й день.
Roswell Park	ЛВ 500 мг/м ² в/в 2-часовая инфузия с последующим болюсом 5-ФУ 500 мг/м ² . Еженедельно в течение 6 недель с последующим 2-недельным перерывом.
AIO	ЛВ 500 мг/м ² в/в в течение 2 часов с последующей 24-часовой инфузией 5-ФУ 2600 мг/м ² . Еженедельно, длительно.
Модифицированный LV5FU2 (модифицированный режим De Gramont)	ЛВ 400 мг/м ² в/в в течение 2 часов с последующим болюсом 5-ФУ 400 мг/м ² и с последующей 46-часовой инфузией 5-ФУ 2400 мг/м ² (по 1200 мг/м ² в сутки). Начало очередного курса на 15 день.
капецитабин	2500 мг/м ² в сутки внутрь 1-14 дни. Начало очередного курса на 22 день.

Оптимальный объем адьювантной химиотерапии при III стадии включает комбинацию оксалиплатина с фторпиримидинами в течение 6 месяцев (I, A). Наиболее оптимальными являются режимы FOLFOX или XELOX. Комбинация оксалиплатина со струйным 5-фторурацилом (режим FLOX) обладает схожей эффективностью, но сопряжена с высокой токсичностью (табл. 3) (II, A). При развитии симптомов полинейропатии 2-3 монотерапия фторпиримидинами. В адьювантной терапии колоректального рака не должны применяться иринотекан и моноклональные антитела, в частности, бевацизумаб и цетуксимаб, включение которых в режимы химиотерапии по результатам рандомизированных исследований не приводит к улучшению показателей выживаемости (I, A).

Таблица 3

Режимы оксалиплатина и фторпиримидинов, применяемые в лечении колоректального рака.

Модифицированный FOLFOX 6	Оксалиплатин 85 мг/м ² 2-часовая инфузия в 1-й день, ЛВ 400 мг/м ² в/в в течение 2 часов с последующим болюсом 5-ФУ 400 мг/м ² в/в струйно и 46-часовой инфузией 5-ФУ 2400 мг/м ² (по 1200 мг/м ² в сутки). Начало очередного курса на 15-й день
XELOX	Оксалиплатин 130 мг/м ² в 1-й день, капецитабин 2000 мг/м ² в сутки 1-14 дни. Начало очередного курса на 22-й день
FLOX	Оксалиплатин 85 мг/м ² в течение 2 часов (дни 1; 15 и 29 каждого цикла) + ЛВ 20 мг/м ² в/в струйно и с последующим болюсом 5-ФУ 500 мг/м ² еженедельно в течение 6 недель с последующим 2-недельным перерывом.

4.4 Паллиативная химиотерапия

Задачи – увеличение продолжительности жизни, уменьшение симптомов болезни и улучшение качества жизни. Пациенты, получившие все три активных химиопрепарата (иринотекан, оксалиплатин и фторпиримидины), имеют достоверно большую продолжительность жизни. При этом не важно, за сколько линий терапии это удастся реализовать. До сих пор четко не ясна оптимальная продолжительность первой линии терапии. Возможные варианты:

- 1) непрерывная терапия до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности (B);
- 2) проведение лечения на протяжении не менее полугода с последующим наблюдением (C);
- 3) применение двойной комбинации в течение не менее 3-4 мес. с последующей поддержкой фторпиримидинами (стратегия «поддерживающей» терапии имеет преимущества перед полным прекращением лечения). В случае применения комбинации химиотерапии с бевацизумабом, поддерживающая терапия бевацизумабом±фторпиримидины должна проводиться до появления

признаков прогрессирования болезни или неприемлемой токсичности (А). При использовании комбинации химиотерапии с анти-EGFR антителами также рекомендуется поддерживающая монотерапия антителами до прогрессирования заболевания (С).

Минимальный объем паллиативной химиотерапии

В качестве первой линии терапии у больных с **малосимптомным процессом** (статус ECOG 0-1) в отдельных случаях возможно назначение монотерапии (табл. 2) фторпиримидинами (I, А). При прогрессировании заболевания к режиму возможно добавление оксалиплатина, а в качестве третьей линии – иринотекан и фторпиримидины. Другим возможным вариантом лечения является проведение первой линии химиотерапии двойной комбинацией (FOLFOX, XELOX или FOLFIRI) на протяжении не менее 3-4 месяцев с последующей возможной поддерживающей терапией фторпиримидинами (I, А). Оксалиплатин в монотерапии малоэффективен и должен применяться в комбинации с фторпиримидинами (II, В). При прогрессировании после ранее достигнутого эффекта необходимо рассмотреть вопрос о повторном применении ранее эффективного режима.

У пациентов с **клинически значимыми симптомами заболевания** (ECOG 1-2) с обширной диссеминацией необходимо использование в первой линии двойных комбинаций. В случае прогрессирования опухолевого процесса после первой линии терапии, вторая линия может быть назначена больным с удовлетворительным общим статусом (ECOG ≤ 2). При рефрактерности к режиму FOLFOX (XELOX) в качестве второй линии обычно назначают режим FOLFIRI или монотерапию иринотеканом, при рефрактерности – FOLFOX/XELOX (II, А) (табл.3; 4).

В случае химиорезистентной опухоли (прогрессирование заболевания в процессе или ближайшее время после окончания терапии с включением иринотекана, оксалиплатина и фторпиримидинов) проведение дальнейшей химиотерапии не показано.

Ослабленным пациентам с ECOG > 2 рекомендуется малотоксичная монокимиотерапия фторпиримидинами или симптоматическая терапия (II, В).

К вышеперечисленным режимам возможно добавление МКА (бевацизумаб, цетуксимаб или панитумумаб, что увеличивает продолжительность жизни (I, А). В монотерапии бевацизумаб малоэффективен и может так применяться только в поддерживающей терапии при плохой переносимости фторпиримидинов (II,В). Рекомендуется продолжение терапии бевацизумабом в монотерапии или с фторпиримидинами (предпочтительнее) до прогрессирования заболевания (II, А). В случае дальнейшего прогрессирования возможно продолжение бевацизумаба со сменой режима (II, В). На сегодняшний день неизвестны клинические или молекулярные факторы, предсказывающие эффективность бевацизумаба. Наибольшую активность бевацизумаб демонстрирует в первой и во второй линиях терапии; добавление бевацизумаба к режимам на основе оксалиплатина (II, А) или иринотекана (III, В) во второй линии лечения достоверно увеличивает продолжительность жизни. Во второй линии терапии возможно применение другого антиангиогенного моноклонального антитела – афлиберцепта (II, А).

В отличие от бевацизумаба моноклональные анти-EGFR антитела (цетуксимаб и панитумумаб) активны как в монотерапии, так и в комбинации с химиотерапией, но лишь у пациентов с отсутствием мутации RAS (I, А). Анти-EGFR антитела не должны применяться с капецитабином, режимами FLOX, XELOX. Самостоятельная активность цетуксимаба и панитумумаба позволяет рекомендовать их в монотерапии у пациентов в третьей – четвертой линии (I,А). Совместное применение бевацизумаба и анти-EGFR антител ухудшает результаты лечения и не рекомендуется (I, А).

Табл. 4. Режимы с иринотеканом и моноклональные антитела, применяемые в лечении колоректального рака.

FOLFIRI	Иринотекан 180 мг/м ² 90-минутная инфузия в 1-й день, ЛВ 400 мг/м ² в/в в течение 2 часов с последующим болюсом 5-ФУ 400 мг/м ² в/в струйно и 46-часовой инфузией 5-ФУ 2400 мг/м ² (по 1200 мг/м ² в сутки). Начало очередного курса на 15-й день.
FOLFOXIRI*	Иринотекан 165 мг/м ² 90-минутная инфузия в 1-й день, оксалиплатин 85 мг/м ² 2-часовая инфузия в 1-й день, ЛВ 200 мг/м ² в/в в течение 2 часов с последующей 46-часовой инфузией 5-ФУ 3200 мг/м ² . Начало очередного курса на 15-й день.
XELIRI*	Иринотекан 200 мг/м ² в 1-й день, капецитабин 1600-1800 мг/м ² /сутки 1-14 дни. Начало очередного курса на 22-й день.
бевацизумаб	7,5 мг/кг в/в 90-60-30-минутная инфузия каждые 3 недели, или 5 мг/кг каждые 2 недели (в зависимости от применяемого режима химиотерапии).

афлиберцепт	4 мг/кг в/в 1-часовая инфузия каждые 2 недели (вместе с режимом FOLFIRI во второй линии терапии)
цетуксимаб	400 мг/м ² в/в 1-часовая инфузия в первый день, далее по 250 мг/м ² еженедельно.
панитумумаб	6 мг/кг в/в 1-часовая инфузия каждые 2 недели.
*режим характеризуется более высокой, чем FOLFIRI, частотой развития диареи	

4.5 Симптоматическая терапия

Целью так называемой «наилучшей поддерживающей терапии» (*best supportive care*) является профилактика и облегчение симптомов заболевания и поддержание качества жизни пациентов и их близких, независимо от стадии заболевания и потребности в других видах терапии. В случае рака ободочной кишки меры, направленные на облегчение основных симптомов, способствуют увеличению продолжительности жизни.

Кровотечение

Пациентам с острым кровотечением необходимо выполнить срочное эндоскопическое исследование, системную гемостатическую терапию. В зависимости от результатов исследования производят эндоскопическую остановку кровотечения. При невозможности/неэффективности эндоскопического гемостаза проводится экстренное хирургическое вмешательство.

Опухолевый стеноз

Установка саморасправляющегося стента в зону опухолевого стеноза

Оперативное лечение (колостомия/илеостомия)

Лечение болевого синдрома

Дистанционная лучевая терапия

Медикаментозная терапия

Локорегионарная анестезия

Лечение асциты

Диуретики

Лапароцентез

5. Морфологическое исследование удалённого препарата.

В морфологическом заключении должны быть отражены следующие параметры:

1. Расстояние до проксимального и дистального краёв резекции
2. Размеры опухоли
3. Гистологическое строение опухоли
4. Степень дифференцировки опухоли
5. pT
6. pN (с указанием общего числа исследованных и поражённых лимфоузлов)
7. Наличие поражения проксимального края резекции (отрицательный результат также должен быть констатирован)
8. Наличие поражения дистального края резекции (отрицательный результат также должен быть констатирован)
9. Наличие лимфоваскулярной, периневральной инвазии (отрицательный результат также должен быть констатирован)
10. Степень регрессии опухоли по шкалам Mandard/Dworak (при наличии предшествующего комбинированного лечения)
11. Поражение апикального лимфатического узла (отрицательный результат также должен быть констатирован)

6. Динамическое наблюдение, рецидивы

Задачей наблюдения является раннее выявление прогрессирования заболевания с целью раннего начала химиотерапии или хирургического лечения резектабельных метастатических очагов, рецидивных опухолей, а также выявление метастатических опухолей ободочной кишки.

Периодичность наблюдения (II, A)

В первые 1-2 года физикальный осмотр и сбор жалоб рекомендуется проводить каждые 3-6 месяца, на сроке 3-5 лет – 1 раз в 6-12 месяцев. После 5 лет с момента операции визиты проводятся ежегодно или

при появлении жалоб. У больных с высоким риском рецидива перерыв между обследованиями может быть сокращен.

Объем обследования:

Анамнез и физикальное обследование (пальцевое исследование ободочной кишки)

Онкомаркеры РЭА, СА 19.9 (если были повышены исходно) каждые 3 месяца первые 2 года и далее каждые 6 мес. в последующие 3 года.

Колоноскопия через 1 и 3 года после резекции первичной опухоли, далее каждые 5 лет для выявления метакронной опухоли или удаления обнаруженных полипов толстой кишки. При выявлении полипов колоноскопия выполняется ежегодно (В). В случае если до начала лечения колоноскопия не была выполнена по причине стенозирующей опухоли, ее производят в течение 3-6 мес после резекции.

УЗИ органов брюшной полости и малого таза каждые 3-6 мес. в зависимости от риска прогрессирования; Рентгенография органов грудной клетки каждые 12 мес.

КТ органов грудной и брюшной полости с в/в контрастированием однократно через 12-18 мес. после операции

7. Генетическое консультирование.

У 5–10 % больных КРР развитие заболевания связано с наличием известных наследственных синдромов.

Наиболее распространённые – синдром Линча и семейный аденоматоз толстой кишки. У всех больных КРР после подтверждения диагноза необходимо собрать семейный анамнез и проанализировать его на соответствие критериям Amsterdam II и Bethesda. Генетическое тестирование показано в следующих случаях (В):

1) Подозрение на синдром Линча. Выполняется тестирование на мутации в генах MLH1, MSH2, MSH6, PMS2.

– при соответствии пациента критериям Amsterdam II и Bethesda

– при наличии у пациента родственника первой или второй линии с установленным диагнозом синдрома Линча

– при развитии у пациентки рака эндометрия в возрасте до 50 лет

2) Подозрение на семейный аденоматоз – тестирование на мутацию гена APC

– при наличии у пациента более 20 полипов кишечника

– при наличии у пациента родственника первой линии с установленным диагнозом семейного аденоматоза

3) Подозрение на наличие аттенуированной формы семейного аденоматоза, МҮН–ассоциированный полипоз – тестирование на мутацию APC, мутацию МҮН – пациенты, у которых выявлено более 20 полипов толстой кишки, но с отрицательным анализом на мутацию APC;

– пациенты, у которых в семье прослеживается рецессивное наследование семейного аденоматоза;

– пациенты, у которых полипы выявляются в более позднем возрасте (34-44 лет).

За исключением МҮН–ассоциированного полипоза и синдрома Блума, все наследственные синдромы, связанные с развитием колоректального рака, носят аутомно-доминантный характер. При наличии яркого семейного анамнеза злокачественных заболеваний пациентам с исключённым семейным аденоматозным полипозом и синдромом Линча показана консультация генетика для потенциального выявления более редких заболеваний: синдромов Пейтца–Егерса, Ли–Фраумени, Блума, Коудена, ювенильного полипоза, олигодонтии и колоректального рака (В).