



**ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СОЮЗ ОБЩЕСТВЕННЫХ  
ОБЪЕДИНЕНИЙ  
АССОЦИАЦИЯ ОНКОЛОГОВ РОССИИ**

## **ПРОЕКТ**

### **Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком прямой кишки**

**Коллектив авторов (в алфавитном порядке):**

**Алиев В.А., Артамонова Е.В., Барсуков Ю.А., Глебовская В.В., Гордеев С.С.,  
Карачун А.М., Личиницер М.Р., Расулов А.О., Сагайдак И.В., Сидоров Д.В., Ткачев  
С.И., Трякин А.А., Федянин М.Ю., Шельгин Ю.А.**

Москва 2014

## Оглавление

1. Методология
2. Определение, классификации, стадирование
  - 2.1. Классификация по МКБ-Х
  - 2.2. Международная гистологическая классификация (ВОЗ 2010)
  - 2.3. Стадирование рака прямой кишки по системе TNM
  - 2.4 Стадирование по Kikuchi раннего рака прямой кишки
3. Обследование пациента
  - 3.1. Рекомендации по инструментальному обследованию
4. Выбор метода лечения с учетом стадии заболевания. Прогностические группы
5. Рекомендации по лечению больных
  - 5.1. Эндоскопическое лечение раннего рака прямой кишки
  - 5.2. Хирургическое лечение
    - 5.2.1. Предоперационная подготовка
    - 5.2.2. Плановое хирургическое лечение
    - 5.2.3. Экстренное хирургическое лечение
    - 5.2.3. Послеоперационное ведение
  - 5.3. Комбинированное лечение
  - 5.4. Адъювантная химиотерапия
  - 5.5. Паллиативная химиотерапия
  - 5.6. Лечение местных рецидивов.
  - 5.7. Симптоматическая терапия
6. Морфологическое исследование удалённого препарата
7. Динамическое наблюдение, рецидивы
8. Генетическое консультирование

Приложение 1. Алгоритмы диагностики и лечения больных раком прямой кишки

## 1. Методология

### ***Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:***

Поиск в электронных базах данных

### ***Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:***

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в электронные библиотеки, базы данных (например, MEDLINE, PubMed и др.). Глубина поиска составила 5 лет.

### ***Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:***

- Консенсус экспертов
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл.1).

***Таблица 1. Уровни доказательности и градации рекомендаций Американского общества Клинической онкологии (ASCO).***

### ***Уровень и тип доказательности***

I	Доказательства полученные в результате мета-анализа большого числа хорошо сбалансированных рандомизированных исследований. Рандомизированные исследования с низким уровнем ложноположительных
---	---

и ложнонегативных ошибок

II	Доказательства основаны на результатах не менее одного хорошо сбалансированного рандомизированного исследования. Рандомизированные исследования с высоким уровнем ложноположительных и ложнонегативных ошибок
III	Доказательства основаны на результатах хорошо спланированных нерандомизированных исследований. Контролируемые исследования с одной группой больных, исследования с группой исторического контроля и т.д.
IV	Доказательства, полученные в результате нерандомизированных исследований. Непрямые сравнительные, описательно корреляционные исследования и исследования клинических случаев
V	Доказательства основаны на клинических случаях и примерах
<b>Градации рекомендаций</b>	
A	Доказательство I уровня или устойчивые многочисленные данные II, III или IV уровня доказательности
B	Доказательства II, III или IV уровня, считающиеся в целом устойчивыми данными
C	Доказательства II, III или IV уровня, но данные в целом неустойчивые

***Описание методов, использованных для анализа доказательств:***

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее достоверности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу, вытекающих из нее рекомендаций.

**2. Определение, классификации, стадирование.**

Рак прямой кишки - злокачественная опухоль, развивающаяся из клеток эпителия прямой кишки и локализуемая в пределах 15 см от ануса при измерении жёстким ректоскопом (С). Является одной из самых распространенных злокачественных опухолей человека. Ежегодно в РФ регистрируют около 25 тыс. новых случаев рака прямой кишки и более 17 тыс. больных умирает от этого заболевания. Заболеваемость мужчин и женщин сопоставима, пик заболеваемости приходится на возраст старше 65 лет. В клинической практике и при описании результатов научных исследований применяют следующие классификации рака прямой кишки.

## 2.1. Классификация МКБ-Х

C20 Злокачественное новообразование (ЗНО) прямой кишки.

## 2.2. Международная гистологическая классификация (ВОЗ 2010)

Эпителиальные опухоли

- I. Доброкачественные опухоли
  - a. Тубулярная аденома
  - b. Ворсинчатая аденома
  - c. Тубуло-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

\*опухоли 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 прямой кишки по системе TNM7 (2009)

Для рака прямой и ободочной кишки используется единая классификация.

### **Символ Т содержит следующие градации:**

T<sub>x</sub> – недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

T<sub>is</sub> – преинвазивная карцинома (интраэпителиальная инвазия или инвазия собственной пластинки слизистой оболочки).

T<sub>1</sub> – опухоль распространяется в подслизистый слой стенки кишки

T<sub>2</sub> – опухоль распространяется на мышечный слой, без прорастания стенки кишки.

T<sub>3</sub> – опухоль прорастает все слои стенки кишки с распространением в параректальную клетчатку, без поражения соседних органов.

Для опухолей, расположенных в верхнеампулярном и ректосигмоидном отделах прямой кишки (покрытых брюшиной), символ T<sub>3</sub> характеризует распространение опухоли до субсерозы (не прорастают серозную оболочку).

T<sub>4</sub> – опухоль прорастает в окружающие органы и ткани или серозную оболочку при локализации в верхнеампулярном и ректосигмоидном отделах прямой кишки (покрытых брюшиной).

T<sub>4a</sub> – прорастание висцеральной брюшины

T<sub>4b</sub> – прорастание в другие органы и структуры

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

N<sub>x</sub> – недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов.

N<sub>0</sub> – поражения регионарных лимфатических узлов нет.

N<sub>1</sub> – метастазы в 1-3 (включительно) регионарных лимфатических узлах.

N<sub>1a</sub> – метастазы в 1 регионарном лимфатическом узле.

N<sub>1b</sub> – 2-3 лимфатических узла.

N<sub>1c</sub> – диссеминаты в брыжейке без поражения регионарных лимфатических узлов

N<sub>2</sub> – метастазы в более чем 3-х регионарных лимфатических узлах.

N<sub>2a</sub> – поражено 4-6 лимфатических узлов.

N<sub>2b</sub> – поражено 7 и более лимфатических узлов.

### **Символ M характеризует наличие или отсутствие отдаленных метастазов**

M<sub>0</sub> – отдаленных метастазов нет.

M<sub>1</sub> – наличие отдаленных метастазов.

M<sub>1a</sub> – наличие отдаленных метастазов в одном органе.

M<sub>1b</sub> – наличие отдаленных метастазов более чем в одном органе или по брюшине.

### **Группировка по стадиям**

<b>Стадия</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
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

IIIС	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
Прямая кишка	Вдоль a.rectalis superior, лимфатические узлы мезоректума, латеральные сакральные, пресакральные, obturatorные, вдоль a.mesenterica inferior, a.iliaca interna

#### 2.4 Стадирование по Kikuchi раннего рака прямой кишки

При планировании местного иссечения T1 рака прямой кишки предлагается детальное стадирование заболевания по следующим критериям на основании данных МРТ и ТРУЗИ:

T1sm1 – глубина инвазии подслизистого слоя до 1/3.

T1sm2 – умеренная глубина инвазии подслизистого слоя – до 2/3

T1sm3 – полная инвазия опухолью всего подслизистого слоя

При установке стадии T1sm3 риск поражения регионарных лимфатических узлов достигает 20-27% и, при отсутствии клинических противопоказаний, пациентам должна предлагаться операция в объеме тотальной или частичной мезоректумэктомии.

Окончательное стадирование по Kikuchi проводится по результатам гистологического исследования после удаления опухоли.

### 3. Обследование пациента

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
- Гистологическое, цитологическое исследование биопсийного материала (план лечения не должен составляться до получения данных биопсии) **(С)**
- Ирригоскопия при невозможности выполнения тотальной колоноскопии
- МРТ малого таза перед планированием химиолучевой терапии и перед хирургическим лечением **(В)**
- УЗИ органов брюшной полости либо КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием\*  Рентгенография грудной клетки либо КТ органов грудной клетки\*
- Развернутый клинический и биохимический анализы крови
- ЭКГ
- Онкомаркеры РЭА, СА 19.9
- Оценка нутритивного статуса

Анализ биоптата опухоли на мутацию RAS (экзоны 2,3,4 генов KRAS и NRAS), если диагностированы или заподозрены отдаленные метастазы аденокарциномы.

\*КТ органов брюшной полости и грудной клетки является стандартом уточняющей диагностики при раке прямой 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 (С).

Дополнительные исследования, выполняемые при наличии клинических показаний:

Ирригоскопия при невозможности выполнения тотальной колоноскопии (В).

Трансректальное УЗИ при планировании местного иссечения T1 опухолей прямой кишки и оценке вовлечения запирающего аппарата (В).

МРТ органов брюшной полости с внутривенным усилением выполняется при планировании резекции печени в случаях, когда КТ не позволяет в полной мере высказаться о распространенности процесса в печени (В).

Остеосцинтиграфия при подозрении на метастатическое поражение костей скелета.

Биопсия метастазов под контролем УЗИ/КТ выполняется при подозрении на метастазы по данным КТ или МРТ в случаях, когда их подтверждение принципиально меняет тактику лечения.

ПЭТ-КТ выполняется при подозрении на метастазы по данным КТ или МРТ в случаях, когда их подтверждение принципиально меняет тактику лечения.

Лапароскопия при подозрении на диссеминацию опухоли по брюшине

МРТ или КТ головного мозга с внутривенным контрастированием при подозрении на метастатическое поражение головного мозга

При подготовке к хирургическому лечению с целью оценки функционального статуса по показаниям проводят дополнительные функциональные тесты: эхокардиографию, холтеровское мониторирование, исследование функции внешнего дыхания, УЗДГ сосудов, исследование свёртывающей системы крови, анализы мочи, консультации врачей-специалистов (кардиолога, эндокринолога, невропатолога и т.п.).

### **3.1. Рекомендации по инструментальному обследованию.**

**Колоноскопия** с биопсией наиболее информативный метод исследования при раке прямой 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). При подслизистом инфильтративном росте опухоли возможен ложноотрицательный результат биопсии, что требует повторной глубокой биопсии. Эффективность метода возрастает при использовании современных технологий эндоскопической визуализации (увеличительной эндоскопии, узкоспектральной эндоскопии (NBI), хромоэндоскопии, флуоресцентной диагностики). Если тотальная колоноскопия не было выполнена на дооперационном этапе, ее необходимо повторить через 3-6 мес. после резекции прямой кишки.

**МРТ малого таза** позволяет определить локализацию, протяженность, глубину инвазии опухолевого поражения, оценить состояние регионарных лимфатических узлов. Протокол заключения МРТ малого таза при раке прямой кишки должен включать следующую информацию: размеры опухоли, глубину инвазии в стенку прямой кишки, минимальное

расстояние от края опухоли до мезоректальной фасции, количество и размеры лимфатических узлов параректальной клетчатки, наличие МР-признаков их злокачественного поражения, наличие вовлечения мезоректальной фасции потенциально поражёнными лимфатическими узлами, наличие венозной инвазии, количество и размеры экстрафасциальных лимфатических узлов, наличие МР-признаков их злокачественного поражения; для рака нижнеампулярного отдела прямой кишки – наличие инвазии внутреннего сфинктера/межсфинктерного пространства/наружного сфинктера/мышц леваторов. Современные режимы МРТ с использованием диффузно-взвешенных изображений может повысить информативность проводимого исследования. Окончательное принятие решение о тактике лечения больных раком прямой кишки возможно только по результатам МРТ-исследования.

**Трансабдоминальное УЗИ** позволяет с высокой достоверностью выявлять метастатическое поражение печени, увеличение забрюшинных лимфатических узлов, яичников, асцит, а также прорастание опухоли за пределы стенки органа и вовлечение соседних структур (С). Достоинствами метода являются неинвазивный характер, простота и доступность исследования, а к основным недостаткам можно отнести влияние субъективных и объективных факторов на точность получаемых сведений (особенности телосложения больного, подготовленность к исследованию, технические характеристики аппаратуры и опыт врача).

**КТ-ангиография органов и брюшной полости и грудной клетки** является основным методом уточняющей диагностики при злокачественных опухолях прямой кишки, позволяющим с высокой достоверностью выявлять отдаленные метастазы. КТ брюшной полости, в отличие от УЗИ, не требует подготовки и не зависит от особенностей телосложения пациента, а возможность документирования полученных данных позволяет многократно пересматривать и интерпретировать результаты различными специалистами. К недостаткам метода можно отнести высокую стоимость, лучевую нагрузку, низкую информативность при оценке глубины инвазии и состояния лимфатических узлов. (**II**).

**Трансректальное УЗИ** (эндосонография), позволяет с высокой достоверностью определить глубину инвазии опухоли (Т-стадия), особенно при ранних (Т1-Т2) стадиях заболевания. В других клинических ситуациях по информативности уступает МРТ малого таза (**I, B**). Данный метод позволяет планировать органосохранное лечение (эндоскопическая резекция) при раннем раке прямой кишки.

#### **4. Выбор метода лечения с учетом стадии заболевания. Прогностические группы.**

Основным методом радикального лечения больных раком прямой кишки является хирургическое вмешательство, дополняемое адьювантной/неoadьювантной терапией. Выбор лечебной тактики определяется распространённостью опухолевого процесса (стадией). Условно все больные могут быть разделены на следующие прогностические группы:

1. **Ранний рак прямой кишки 0-I стадии (Tis–T1sm1-2N0M0)**. Особенностью данной группы является благоприятный прогноз (5-летняя выживаемость более 90%) и возможность применения органосохранных и функционально-щадящих способов лечения (эндоскопическая резекция слизистой, трансанальная эндоскопическая микрохирургия) без потери его эффективности (**IB**). При планировании органосохранных методов лечения (эндоскопическая трансанальная микрохирургия) должны учитываться следующие факторы: размеры опухоли до 3 см, поражение не более 30 % окружности кишки, подвижность образования, умеренно- или высокодифференцированная аденокарцинома) (**B**). Трансанальная эндоскопическая резекция (ТЕО, ТЕМ, ТАМIS) должна сопровождаться



полнослойным иссечением стенки кишки с прилежащей мезоректальной клетчаткой и ушиванием дефекта. При выявлении после морфологического исследования удалённой трансанально опухоли факторов негативного прогноза (стадия  $\geq pT1sm3$ , поражение краёв резекции, сосудистая или периневральная инвазия, низкодифференцированная или слизистая аденокарцинома) выполняется стандартная операция с тотальной мезоректумэктомией (ТМЕ). В остальных случаях обычно выполняется операция с тотальной мезоректумэктомией. Адьювантная терапия не проводится.

- 2. Ранний локализованный рак прямой кишки (T1sm3-T2N0M0).** Прогноз данной группы пациентов также благоприятен, 5-летняя выживаемость может достигать более 90%, допустимо проведение только хирургического лечения без использования комбинированных методов. Объём операции – тотальная или частичная мезоректумэктомия в зависимости от локализации опухоли. Адьювантная химиотерапия не проводится. При выявлении после операции поражения опухолью циркулярного края резекции, pT3 или pT1-3N1-2 назначается послеоперационная химиолучевая терапия. Дистанционная конформная лучевая терапия в режиме 3D CRT и её вариантов проводится ежедневно с РОД 2 Гр, СОД 44 Гр на зону регионарного метастазирования, включая пресакральные, параректальные, обтураторные, внутренние подвздошные, нижние брыжеечные лимфоузлы. На ложе удаленной опухоли, без перерыва в лечении, СОД составляет 50 Гр в комбинации с фторпиримидинами. Химиолучевая терапия проводится в самостоятельном виде, либо в комбинации с адьювантной химиотерапией (см. разделы 5.3, 5.4) (I,A).

- 3. Резектабельный локализованный и местнораспространенный рак прямой кишки I–III стадий (T1-2N1-2M0, T3-4N0-2M0).** Все больные данной группы подлежат проведению предоперационной лучевой/химиолучевой терапии и последующего радикального хирургического лечения (I, A). Прогноз существенно различается в зависимости от стадии заболевания. При локализации опухоли в верхне- или среднеампулярном отделе и отсутствии вовлечения циркулярных краев резекции возможны два варианта предоперационной терапии: 1). курс дистанционной конформной 3D CRT лучевой терапии. РОД на первичную опухоль и зону регионарного метастазирования 5 Гр, 5 фракций до СОД 25 Гр (40 изоГр) с последующим хирургическим лечением в течение 3 дней или через 4-6 недель; 2). курс дистанционной конформной 3D CRT лучевой терапии в комбинации с химиотерапией фторпиримидинами. Лучевая терапия РОД 2 Гр, СОД 44 Гр на зону регионарного метастазирования. СОД 50-54 Гр на первичную опухоль. Лечение ежедневно, 5 раз в неделю, фотонами 6-18 МэВ(см. раздел 5.3). Хирургическое вмешательство планируется через 6-8 недель после окончания курса химиолучевой терапии.

При подозрении на вовлечение циркулярных краев резекции по данным предоперационного обследования (МРТ) или низко расположенных опухолях, показан курс дистанционной конформной 3D CRT лучевой терапии в комбинации с химиотерапией фторпиримидинами. Лучевая терапия РОД 2 Гр, СОД 44 Гр на зону регионарного метастазирования. СОД 50-54 Гр на первичную опухоль. Лечение ежедневно, 5 раз в неделю, фотонами 6-18 МэВ(см. раздел 5.3) Хирургическое вмешательство планируется через 6-8 недель после окончания курса химиолучевой терапии. (I,A) Адьювантная химиотерапия назначается пациентам с cT4N0 или cT1-4N+ (см. раздел 5.4) При pT3 или pT1-3N1-2 в случае, если лучевая терапия не была проведена до операции, она проводится после хирургического вмешательства (курс дистанционной конформной 3D CRT лучевой терапии в

комбинации с химиотерапией фторпиримидинами. Лучевая терапия РОД 2 Гр, СОД 44 Гр на зону регионарного метастазирования. СОД 50-54 Гр на первичную опухоль. Лечение ежедневно, 5 раз в неделю, фотонами 6-18 МэВ (см. раздел 5.3) в самостоятельном виде (при рТ3N0), либо в комбинации с адьювантной химиотерапией (см. раздел 5.4)

5. **Нерезектабельный рак прямой кишки (T4N0-2M0).** Вколоченные неподвижные опухоли, врастающие в окружающие органы и ткани, когда исходная возможность выполнения резекции в объеме R0 сомнительна. Всем пациентам этой группы на первом этапе лечения показано проведение пролонгированных курсов дистанционной конформной 3D CRT лучевой терапии в комбинации с химиотерапией фторпиримидинами. Лучевая терапия РОД 2 Гр, СОД 44 Гр на зону регионарного метастазирования. СОД 54 Гр на первичную опухоль. Лечение ежедневно, 5 раз в неделю, фотонами 6-18 МэВ (см. раздел 5.3). Через 6-8 недель после окончания курса химиолучевой терапии повторно выполняется МРТ малого таза, оценивается операбельность опухоли (В). Дальнейшие варианты лечения включают попытку радикального хирургического лечения, паллиативное хирургическое лечение, паллиативную лекарственную терапию или продолжение лучевой терапии до СОД 70 Гр.
6. **Генерализованный рак прямой кишки с резектабельными/потенциально резектабельными синхронными метастазами в печень или лёгкие (M1a).** При исходной возможности выполнения R0 резекции метастазов рака прямой кишки в печень или лёгкие, а также при переходе метастатического поражения этих органов в резектабельное состояние в процессе химиотерапевтического лечения проведение хирургического лечения в объеме R0 может обеспечить 5-летнюю выживаемость у 30-50% пациентов. Все больные с изолированным метастатическим поражением печени/лёгких на долечевом этапе должны обсуждаться совместно с торакальными хирургами/хирургами-гепатологами. Хирургическое вмешательство в объеме 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. Радиочастотная абляция (РЧА) метастазов в печень может применяться как дополнение к резекции для достижения радикальности вмешательства, так и самостоятельно при невозможности хирургического лечения. Добавление моноклональных антител к химиотерапии не показано при *резектабельных* метастазах, так как может ухудшать отдаленные результаты (II,B). В то же время при *потенциально резектабельных* очагах, когда в случае объективного ответа есть шанс выполнить R0/1 резекцию, их применение оправдано (II,B). При близком расположении метастатических очагов в печени к магистральным структурам, высоком риске их прогрессирования и перехода в нерезектабельное состояние на первом этапе лечения, по решению консилиума, возможно хирургическое вмешательство на печени (при условии отсутствия симптомов со стороны первичной опухоли). Для остальных пациентов тактика лечения зависит от исходной стадии cTN.
  - а. **cT1-2N0** – показано проведение системной химиотерапии двойными комбинациями с включением фторпиримидинов и оксалиплатина (FOLFOX, XELOX) или фторпиримидинов и иринотекана (FOLFIRI). После 4-6 циклов выполняется одновременное или последовательное удаление метастазов и первичной опухоли. Альтернативой может являться проведение хирургического этапа лечения (удаление метастазов и первичной опухоли). В

дальнейшем, при pT1-2N0 проводится адъювантная химиотерапия двойными комбинациями, с включением фторпиримидинов и оксалиплатина (FOLFOX, XELOX) до общей продолжительности 6 месяцев, а при pT3-4 / N1-2 – химиолучевая терапия РОД 2 Гр, СОД 44 Гр на зону регионарного метастазирования. СОД 54 Гр на первичную опухоль. Лечение ежедневно, 5 раз в неделю, фотонами 6-18 МэВ на фоне монокимиотерапии фторпиримидинами (см.раздел 5.3).

b. **cT1-3N1-2.** При **опухолях, расположенных в средне- и верхнеампулярном отделах** (6-15см) на первом этапе возможно применение следующих подходов:

а) предоперационной лучевой терапии в самостоятельном варианте (дистанционная конформная 3D CRT лучевая терапия РОД на первичную опухоль и зону регионарного метастазирования 5 Гр, 5 фракций до СОД 25 Гр (40 изоГр) с последующей химиотерапией двойными комбинациями на протяжении ~3 месяцев.

б) химиолучевой терапии (дистанционная конформная 3D CRT лучевая терапия РОД 2 Гр, СОД 44 Гр на зону регионарного метастазирования. СОД 54 Гр на первичную опухоль). Лечение ежедневно, 5 раз в неделю, фотонами 6-18 МэВ на фоне монокимиотерапии фторпиримидинами или в комбинации с оксалиплатином (еженедельно 50 мг/м<sup>2</sup> в/в в течение курса лечения) (С) с целью лучшего контроля отдаленных метастазов).

в) при высокорасположенных опухолях cT1-2 или T3 с инвазией не более 5 мм и единичных N+ можно отказаться от проведения лучевой терапии, ограничившись химиотерапией (до операции проводится 4-6 курсов лечения двойными комбинациями с включением фторпиримидинов и оксалиплатина (FOLFOX, XELOX) или фторпиримидинов и иринотекана (FOLFIRI).

г) При возможности выполнения симультанного вмешательства на прямой кишке и печени допустимо начинать с хирургического лечения. После завершения предоперационной терапии одновременно или последовательно с удалением первичной опухоли проводится хирургическое удаление метастазов. В дальнейшем проводится адъювантная химиотерапия двойными комбинациями, с включением фторпиримидинов и оксалиплатина (FOLFOX, XELOX) до общей продолжительности 6 месяцев.

При **низкорасположенных опухолях** (ниже 5 см) обязательно включение в план лечения дистанционной конформной 3D CRT лучевой терапии в комбинации с химиотерапией фторпиримидинами. Лучевая терапия РОД 2 Гр, СОД 44 Гр на зону регионарного метастазирования. СОД 54 Гр на первичную опухоль. Лечение ежедневно, 5 раз в неделю, фотонами 6-18 МэВ (см.раздел 5.3). Возможно начало терапии и с химиотерапии двойными комбинациями для контроля отдаленных метастазов (проводится 4-6 курсов лечения двойными комбинациями с включением фторпиримидинов и оксалиплатина (FOLFOX, XELOX) или фторпиримидинов и иринотекана (FOLFIRI), а лучевую терапию провести после нее. После завершения предоперационной терапии одновременно или последовательно с удалением первичной опухоли проводится хирургическое удаление метастазов. В дальнейшем проводится адъювантная химиотерапия двойными комбинациями, с включением фторпиримидинов и оксалиплатина (FOLFOX, XELOX) до общей продолжительности 6 месяцев.

c. **cT4** – показано проведение пролонгированной дистанционной конформной 3D CRT лучевой терапии РОД 2 Гр, СОД 44 Гр на зону регионарного

метастазирования, СОД 54 Гр на первичную опухоль. Лечение ежедневно, 5 раз в неделю, фотонами 6-18 МэВ на фоне химиотерапии фторпиримидинами или в комбинации с оксалиплатином (еженедельно 50 мг/м<sup>2</sup> в/в в течение курса лечения) с целью лучшего контроля отдаленных метастазов. Возможно начало терапии и с химиотерапии двойными комбинациями для контроля отдаленных метастазов, продолжив химиолучевую терапию после. В случае эффекта со стороны первичной опухоли показано, в зависимости от состояния больного и объема вмешательства, симультанное или последовательное хирургическое вмешательство. В случае осложненного течения со стороны первичной опухоли (кровотечение, непроходимость), перед химиолучевой терапией необходимо рассмотреть вопрос о возможности применения малотравматичных методик (предпочтение отдается формированию колостомы), как альтернативы паллиативной резекции прямой кишки.

7. Генерализованный рак прямой кишки с **нерезектабельными синхронными** метастазами. При наличии **нерезектабельных** (потенциально резектабельных) метастазов показано проведение максимально эффективной химиотерапии, задачей которой является достижение объективного эффекта и перевод нерезектабельных метастазов в резектабельные. Показано применение двойных комбинаций (FOLFOX, XELOX или FOLFIRI). В случае отсутствия мутации RAS возможно добавление к режимам химиотерапии FOLFIRI или FOLFOX (но не XELOX или FLOX) анти-EGFR моноклональных антител (цетуксимаб или панитумумаб), что позволяет увеличить частоту выполнения R0-резекций печени. Альтернативой является добавление бевацизумаба к любому двойному режиму химиотерапии (вне зависимости от мутации RAS), что повышает частоту выраженного лекарственного патоморфоза по сравнению с одной химиотерапией. Другой возможной опцией повышения резектабельности является применение «тройной» комбинации FOLFOXIRI, к которой возможно добавление моноклонального антитела, однако более высокая токсичность режима требует осторожности при его назначении. Внутривенная химиотерапия остается экспериментальным методом и не рекомендуется к рутинному применению в первой линии терапии. Различные методы эмболизации печеночной артерии (химиоэмболизация, радиоактивными микросферами) могут применяться у отдельных пациентов с изолированным или преобладающим метастатическим поражением печени при исчерпанности возможностей системной терапии. Больные, у которых ответ на лечение недостаточен для перевода в резектабельное состояние, подлежат паллиативному лекарственному лечению. Вопрос об удалении первичной опухоли решается индивидуально с учётом риска развития связанных с ней осложнений. При условии хорошего ответа на проводимую терапию проводится повторная оценка резектабельности метастатических очагов.
8. **Метахронные резектабельные или потенциально резектабельные метастазы рака прямой кишки в печень или лёгкие.** При исходной возможности выполнения R0 резекции метастазов рака прямой кишки в печень или лёгкие, а также при переходе метастатического поражения этих органов в резектабельное состояние в процессе химиотерапевтического лечения проведение хирургического лечения в объёме R0 может обеспечить 5-летнюю выживаемость у 30-50% пациентов. При исходной резектабельности метастатических очагов наиболее оправданной тактикой является проведение на первом этапе хирургического лечения с послеоперационной химиотерапией

двойными комбинациями препаратов (FOLFOX, XELOX) (II,B). Альтернативой данному подходу является проведение периоперационной химиотерапии (около 3 мес. терапии FOLFOX или XELOX до резекции печени и столько же после нее) (II,B).

При распространённом опухолевом процессе в печени, делающем невозможным/сомнительным выполнение R0 резекции, показано проведение максимально активной терапии с целью перевода данных метастазов в резектабельные. Для этих целей обычно применяются двойные комбинации с включением оксалиплатина (FOLFOX, XELOX) или иринотекана (FOLFIRI) с возможным добавлением моноклональных антител (принципы лечения указаны выше) (A). Другой возможной опцией повышения резектабельности является применение «тройной» комбинации FOLFOXIRI, к которой возможно добавление моноклонального антитела, однако более высокая токсичность режима требует осторожности при его назначении. При проведении периоперационной химиотерапии общая продолжительность химиотерапевтического лечения должна составлять 6 месяцев.

9. **Рак прямой кишки на фоне тяжёлой сопутствующей патологии** (функционально неоперабельный). Решение о наличии противопоказаний к хирургическому лечению может приниматься только на консилиуме с участием хирурга, терапевта, анестезиолога, реаниматолога в случаях, когда риск проведения операции превышает риск, связанный с прогрессированием онкологического заболевания. Больные данной группы подлежат паллиативному лекарственному лечению либо симптоматической терапии. Возможно рассмотрение вопроса о стентировании опухоли или разгрузочной колостомии если превалирует картина кишечной непроходимости.
10. **Рецидив рака прямой кишки.** Пациенты с рецидивом (если лучевая терапия не проводилась при лечении первичной опухоли) должны получать предоперационную дистанционную конформную 3D CRT лучевую терапию РОД 2 Гр, СОД 44 Гр на зону регионарного метастазирования, СОД 54 Гр на зону рецидива. Лечение ежедневно, 5 раз в неделю, фотонами 6-18 МэВ на фоне химиотерапии фторпиримидинами (см. раздел 5.3). Даже если у пациента ранее проводилась лучевая терапия, необходимо рассмотреть вопрос о возможности дополнительного облучения. Операция выполняется через 6-8 недель после химиолучевой терапии. В случае невозможности проведения лучевой терапии и выполнения хирургического вмешательства, проводится паллиативная химиотерапия.

**Выбор лечебной тактики осуществляется на мультидисциплинарном консилиуме с участием хирурга-проктолога, гепатохирурга, радиолога и химиотерапевта, на основании результатов дооперационного обследования с определением клинической стадии заболевания.**

## **5. Рекомендации по лечению больных.**

### **5.1 Эндоскопическое лечение раннего рака прямой кишки.**

Ключевую роль при отборе пациентов для выполнения органосохранных хирургических вмешательств играет правильная диагностика. Оптимально проведение трансректального УЗИ или МРТ малого таза. Точность трансректального УЗИ для диагностики T1 рака прямой кишки во многом определяется квалификацией специалиста и варьирует от 60% до 80%, при этом использование 10 МГц датчиков позволяет получить значительно лучшие результаты по сравнению с 7,5 МГц. Точность МРТ диагностики T1 рака прямой

кишки составляет около 80%, однако МРТ имеет значительные преимущества в диагностике поражения регионарных лимфатических узлов и не должно исключаться из плана обследования при раннем раке прямой кишки. Оптимальным методом лечения является трансанальная эндоскопическая микрохирургия с полностенным иссечением поражённого участка кишки. Показаниями к данной процедуре являются **(В)**:

- Тубуло-виллёзные аденомы с тяжёлой степенью дисплазии эпителия
- Аденокарциномы с инвазией в пределах слизистой/неполной толщины подслизистого слоя по данным УЗИ/МРТ
- Умеренная или высокая степень дифференцировки аденокарцином
- размеры опухоли до 3 см
- поражение не более 30 % окружности кишки
- подвижность образования

При выявлении после окончательного морфологического исследования удалённого препарата факторов негативного прогноза показано выполнение операции в объёме мезоректумэктомии:

- низкодифференцированная или слизистая аденокарцинома
- лимфоваскулярная инвазия
- периневральная инвазия
- стадия  $\geq pT1sm3$
- поражение краёв резекции

Возможными вариантами эндоскопического лечения при недоступности трансанальной эндоскопической микрохирургии являются:

\* эндоскопическая полипэктомия

\* эндоскопическая подслизистая резекция

Однако использование этих методик связано с большим риском положительного края резекции и рецидивов.

Наиболее частые осложнения эндоскопического лечения - это болевой синдром, кровотечение, перфорация. Большинство осложнений может быть устранено эндоскопически.

Риск поражения регионарных лимфатических узлов при T1sm1 опухолях составляет 0-3%, T1sm2 - 8-10%, T1sm3 - 23-35%, поэтому органосохранное лечение является допустимым только при T1sm1-2 опухолях с гистологическим строением высоко- или умереннодифференцированной аденокарциномы, за исключением пациентов, которым оперативные вмешательства большего объёма противопоказаны.

## **5.2 Хирургическое лечение.**

### **5.2.1. Предоперационная подготовка.**

Перед операцией у всех больных раком прямой 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)**.

### **5.2.2. Плановое хирургическое лечение.**

Стандартными объёмами операции являются чрезбрюшная резекция прямой кишки, низкая чрезбрюшная резекция прямой кишки, брюшно-анальная резекция прямой кишки,

операция Гартмана, брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки. Мобилизация прямой кишки должна выполняться только острым путём с соблюдением принципов тотальной или частичной мезоректумэктомии (необходимо удаление мезоректума не менее 5 см дистальнее опухоли) с сохранением тазовых вегетативных нервов (В). При распространении опухоли за пределы мезоректальной фасции показано экстрафасциальное удаление прямой кишки. Дистальная граница резекции должна составлять не менее 2 см по стенке кишки и не менее 5 см по мезоректальной клетчатке из-за риска ретроградного лимфогенного метастазирования.

Нижняя брыжеечная артерия должна быть лигирована непосредственно под местом отхождения левой ободочной артерии. Более высокая перевязка питающего сосуда не влияет на отдалённые результаты лечения, однако допускается, с отдельной высокой перевязкой нижней брыжеечной вены при необходимости мобилизации левого изгиба. При этом необходимо сохранять преаортальное и нижнебрыжеечное вегетативные нервные сплетения. Рутинное выполнение расширенной аорто-подвздошно-тазовой лимфодиссекции не рекомендуется. При выполнении тотальной мезоректумэктомии (локализация опухоли ниже 10 см от края ануса) рекомендуется формировать превентивную коло- или илеостому на усмотрение оперирующего хирурга. После тотальной мезоректумэктомии операция может завершаться формированием тазового толстокишечного резервуара или анастомоза «конец в бок» для улучшения функциональных результатов лечения.

Выполнение экстралеваторной экстирпации прямой кишки показано пациентам с подтверждённым МРТ вращением опухоли в висцеральную фасцию или мышцы тазового дна.

#### 5.2.3. Экстренное хирургическое лечение.

У пациентов с кишечной непроходимостью, вызванной раком прямой кишки, следует ограничивать хирургическое лечение формированием двухствольной трансверзо- или сигмостомы с целью проведения последующего хирургического лечения. У пациентов с кровотечением и перфорацией, вызванных раком прямой кишки, показано выполнение оперативного вмешательства с соблюдением принципов тотальной мезоректумэктомии. При этом предпочтение следует отдавать формированию временной или постоянной кишечной стомы. В отдельных случаях, при условии наличия в клинике должного опыта и оборудования, разрешение непроходимости возможно путём стентирования с последующей подготовкой пациента к плановому хирургическому или комбинированному лечению (С).

#### 5.2.4. Послеоперационное ведение

В течение 2–5 дней после операции при отсутствии осложнений осуществляют дренирование полости малого таза. Обычно устанавливают 2 дренажа, дренажи выводятся в области промежности. Возможно дренирование малого таза одним дренажом со стороны брюшной полости.

При отсутствии противопоказаний (нестабильная гемодинамика, нарушения ритма, дыхательная недостаточность) больным разрешают садиться в первые сутки после операции, вставать – со 2-х суток. С целью обезболивания предпочтение отдают неопиоидным анальгетикам в сочетании с эпидуральной анальгезией. Стимуляцию моторики кишечника проводят со 2-х суток. Со вторых суток после операции осуществляют кормление лечебным питанием/бульоном с постепенным расширением рациона.

Антибактериальную терапию препаратами широкого спектра действия проводят в течение 4–6 дней при отсутствии гнойно-септических осложнений. Возможно профилактическое

введение антибактериальных препаратов лишь в течение первых суток при технически безупречно выполненном оперативном вмешательстве.

Антикоагулянтную терапию с использованием низкомолекулярных гепаринов проводят в течение 10-14 дней после операции под контролем коагулограммы.

### 5.3 Комбинированное лечение.

При лечении рака прямой кишки сT3N0 или сT1-3N1-2 с локализацией в верхне- или среднеампулярном отделе и отсутствии поражения циркулярного края резекции по данным МРТ, оптимальным является проведение курса дистанционной конформной 3D CRT (или её вариантов) лучевой терапии. РОД на первичную опухоль и зону регионарного метастазирования 5 Гр, 5 фракций до СОД 25 Гр (40 изоГр) с последующим хирургическим лечением в течение 3 дней (I,A) или через 4-6 недель (B). При технической доступности возможно дополнение курса лучевой терапии использованием локальной гипертермии в дни 3,4,5 при температуре 41-43<sup>0</sup>С в течение 60 минут (C). При подозрении на вовлечение CRM по данным предоперационного обследования или низко расположенных опухолях, показано проведение пролонгированной химиолучевой терапии (дистанционной конформной 3D CRT (или её вариантов) лучевой терапии в комбинации с химиотерапией. Лучевая терапия РОД 2 Гр, СОД 44 Гр на зону регионарного метастазирования. СОД 54 Гр на первичную опухоль (I,A). Лечение ежедневно, 5 раз в неделю, фотонами 6-18 МэВ на фоне химиотерапии фторпиримидинами (табл.1)). При технической доступности возможно дополнение курса лучевой терапии использованием локальной гипертермии после СОД 16 Гр 2 раза в неделю с интервалом 72 часа при температуре 41-43<sup>0</sup>С в течение 60 минут, всего 4-5 сеансов (C). Хирургическое вмешательство проводится через 6-8 недель после завершения химиолучевой терапии. Объём облучения на зону регионарного метастазирования должен включать пресакральные, параректальные, obturatorные, внутренние подвздошные, нижние брыжеечные лимфоузлы. Верхняя граница поля облучения локализуется на уровне L5-S1 позвонков. Нижняя граница поля облучения в зависимости от пораженного отдела прямой кишки. Начинается дистанционная лучевая терапия с объемного 3D планирования и выполняется по технологии конформной лучевой терапии (3D CRT, IMRT или Rapid Arc). Предлучевая топометрическая подготовка включает в себя выполнение КТ и МРТ исследований, на основании чего формируется план облучения. Точность воспроизведения условий лучевой терапии контролируется с помощью системы порталной визуализации в мегавольтном пучке линейного ускорителя электронов – OBI (on board imager) и использования конического киловольтного пучка рентгеновского излучения – (СВСТ). Возможно проведение лучевой терапии на протонных ускорителях энергией 70-250 МэВ с использованием протонных комплексов. Добавление в режимы химиолучевой терапии оксалиплатина, иринотекана и моноклональных антител не улучшает результаты. При местно-распространенных **неоперабельных** опухолях (сT4N0-2) на первом этапе обязательно проводится одновременная химиолучевая терапия ( 50-54 Гр по 2 Гр за фракцию на фоне терапии фторпиримидинами (табл.1)). Хирургическое вмешательство проводится через 6-8 недель после завершения химиолучевой терапии в случае объективного ответа.

Таблица 1. Режимы фторпиримидинов, применяемые в одновременной химиолучевой терапии рака прямой кишки.

Схема	Препарат	Доза	Путь	Дни приема	Длительность	Количество
-------	----------	------	------	------------	--------------	------------



химиотерапии			введения		цикла, дни	циклов
Мейо	Лейковорин	20 мг/м <sup>2</sup>	в/в струйно	1-4	На 1-й и 5-й неделях лучевой терапии	2
	5-фторурацил	400 мг/м <sup>2</sup>				
	Непрерывная инфузия 5- фторурацила  225 мг/м <sup>2</sup>  в/в непрерывно			5 (в дни лучевой терапии) или 7 дней в неделю в зависимости от переносимости	на протяжении всей лучевой терапии	на протяжении всей лучевой терапии
	Капецитабин	1650 мг/м <sup>2</sup>	внутри			

В сравнении с **послеоперационной химиолучевой** терапией эффективность предоперационной химиолучевой терапии выше, а токсичность меньше, поэтому применение послеоперационной лучевой терапии (50-54 Гр по 2 Гр за фракцию на фоне терапии фторпиримидинами (табл. 1)) допустимо только у пациентов, которым по каким-либо причинам такое лечение не было выполнено на дооперационном этапе или при выявлении положительного циркулярного края резекции после хирургического лечения (II, A).

В случае, когда пациенту показано проведение и адъювантной химиотерапии (T1-4N1-2) возможны два варианта лечения: 1) (предпочтительнее) проведение 2 мес. адъювантной химиотерапии (см. раздел 5.4), далее химиолучевой терапии (50-54 Гр по 2 Гр за фракцию на фоне терапии фторпиримидинами (табл. 1)) с последующими 2 месяцами адъювантной химиотерапии. Общая продолжительность данного лечения должна составлять 6 месяцев.

#### **5.4 Адъювантная химиотерапия**

**Адъювантная химиотерапия** назначается пациентам с cT4N0 или cT1-4N+ (A). Даже если в результате проведенного предоперационного химиолучевого лечения имеет место уменьшение стадии вследствие объективного эффекта, необходимо проводить адъювантную химиотерапию, исходя из данных предоперационного стадирования. Общая продолжительность адъювантной химиотерапии, включая пред- или послеоперационную химиолучевую терапию, должна составлять 6 месяцев.

**Минимальный объем** химиотерапии при II-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). Струйные режимы 5-фторурацила обладают большей токсичностью, но не меньшей эффективностью в адъювантной терапии, чем инфузионные.

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

Режим	Схема
-------	-------

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

**Оптимальный объем** адъювантной химиотерапии при IIВ-III стадии включает в себя 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 ст. (степень 2: симптомы, ограничивающие работоспособность и физическую активность пациента) показана отмена оксалиплатина и продолжение монотерапии фторпиримидинами. У пациентов старше 75 лет не показано преимущество двойных комбинаций с оксалиплатином по сравнению с монотерапией фторпиримидинами (I,B). В адъювантной 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).

Табл. 3. Режимы оксалиплатина и фторпиримидинов, применяемые в лечении колоректального рака.

Модифицированный FOLFOX 6	Оксалиплатин 85 мг/м <sup>2</sup> 2-часовая инфузия в 1-й день, ЛВ 400 мг/м <sup>2</sup> в/в в течение 2 часов с последующим болюсом 5-ФУ 400 мг/м <sup>2</sup> в/в струйно и 46-часовой инфузией 5-ФУ 2400 мг/м <sup>2</sup> (по 1200 мг/м <sup>2</sup> в сутки). Начало очередного курса на 15-й день
---------------------------	---

XELOX	Оксалиплатин 130 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день, капецитабин 2000 мг/м <sup>2</sup> /сутки 1-14 дни. Начало очередного курса на 22-й день
FLOX	Оксалиплатин 85 мг/м <sup>2</sup> в течение 2 часов (дни 1, 15 и 29 каждого цикла) + ЛВ 20 мг/м <sup>2</sup> в/в струйно и с последующим болюсом 5-ФУ 500 мг/м <sup>2</sup> еженедельно в течение 6 недель с последующим 2-недельным перерывом.

### 5.5 Паллиативная химиотерапия

Задачей паллиативной химиотерапии при метастатическом раке прямой кишки является 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. Возможными вариантами являются:

- 1). непрерывная терапия до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности (В);
- 2). проведение лечения на протяжении не менее полугода с последующим наблюдением (С); либо
- 3) применение двойной комбинации в течение не менее 3-4 мес. с последующей поддержкой фторпиримидинами (стратегия «поддерживающей» терапии имеет преимущества перед полным прекращением лечения) (А). 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 фторпиримидинами (табл. 2) (I,A). 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,A).

Оксалиплатин в монотерапии малоэффективен и должен применяться в комбинации с фторпиримидинами (II,B). 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 проведение 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 назначается режим FOLFIRI или монотерапия иринотеканом, при рефрактерности к режиму FOLFIRI – FOLFOX (XELOX) (II,A) (табл.3,4).

В случае химиорезистентной опухоли (прогрессирование заболевания в процессе или ближайшее время после окончания химиотерапии с включением иринотекана, оксалиплатина и фторпиримидинов) проведение дальнейшей химиотерапии не показано. Ослабленным пациентам со статусом по шкале ECOG > 2 рекомендуется малотоксичная монокимиотерапия фторпиримидинами или симптоматическая терапия (II,B). Кроме вышеперечисленных режимов химиотерапии возможно добавление к ним моноклональных антител, блокирующих сосудистый эндотелиальный фактор роста (бевацизумаб) или эпидермальный фактор роста (цетуксимаб или панитумумаб). Добавление бевацизумаба к фторпиримидинам, двойным и тройным комбинациям приводит к достоверному удлинению времени до прогрессирования, а в некоторых исследованиях - увеличению частоты объективных эффектов и продолжительности жизни (I,A). В монотерапии бевацизумаб малоэффективен и может применяться в таком виде только в поддерживающей терапии (II,B). Рекомендуется продолжение терапии бевацизумабом в монотерапии или с фторпиримидинами до прогрессирования заболевания (II,A). В случае дальнейшего прогрессирования заболевания возможно продолжение бевацизумаба со сменой режима химиотерапии, что приводит к увеличению продолжительности жизни (II,B). 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,A) или иринотекана (III,B) во второй линии лечения достоверно увеличивает продолжительность жизни (II,A). Во второй линии терапии возможно применение другого антиангиогенного моноклонального антитела – афлиберцепта. Его добавление к режиму FOLFIRI привело к достоверному повышению продолжительности жизни (II,A).

В отличие от бевацизумаба моноклональные анти-EGFR антитела активны как в монотерапии, так и в комбинации с химиотерапией, но лишь у пациентов с отсутствием мутации RAS (KRAS и NRAS) (I,A). Добавление цетуксимаба и панитумумаба к режимам FOLFIRI или FOLFOX увеличивает частоту объективных эффектов, время до прогрессирования и продолжительность жизни больных (I,A). В тоже время их совместное применение с комбинациями оксалиплатина и капецитабина (XELOX) или оксалиплатина и струйного 5-фторурацила (FLOX) не рекомендовано, так как не приводит к улучшению как непосредственных, так и отдаленных результатов (I,A). Самостоятельная активность цетуксимаба и панитумумаба позволяет рекомендовать их в монотерапии у пациентов в третьей – четвертой линии (I,A). Совместное применение бевацизумаба и анти-EGFR антител ухудшает результаты лечения и не рекомендуется (I,A).

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

FOLFIRI	Иринотекан 180 мг/м <sup>2</sup> 90-минутная инфузия в 1-й день, ЛВ 400 мг/м <sup>2</sup> в/в в течение 2 часов с последующим болюсом 5-ФУ 400 мг/м <sup>2</sup> в/в струйно и 46-часовой инфузией 5-ФУ 2400 мг/м <sup>2</sup> . Начало очередного курса на 15-й день.
FOLFOXIRI*	Иринотекан 165 мг/м <sup>2</sup> 90-минутная инфузия в 1-й день, оксалиплатин 85 мг/м <sup>2</sup> 2-часовая инфузия в 1-й день, ЛВ 200 мг/м <sup>2</sup> в/в в течение 2 часов с последующей 46-часовой инфузией 5-ФУ 3200 мг/м <sup>2</sup> . Начало очередного курса на 15-й день.

XELIRI*	Иринотекан 200 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день, капецитабин 1600-1800 мг/м <sup>2</sup> /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 <sup>2</sup> в/в 1-часовая инфузия в первый день, далее по 250 мг/м <sup>2</sup> еженедельно.
панитумумаб	6 мг/кг в/в 1-часовая инфузия каждые 2 недели.

\*режим характеризуется более высокой, чем FOLFIRI, частотой развития диареи.

### 5.6 Лечение местных рецидивов

Пациенты с рецидивом (если лучевая терапия не проводилась при лечении первичной опухоли) должны получать предоперационную химиолучевую терапию (дистанционная конформная 3D CRT лучевая терапия в комбинации с химиотерапией. Лучевая терапия РОД 2 Гр, СОД 44 Гр на зону регионарного метастазирования, СОД 54 Гр на зону рецидива. Лечение ежедневно, 5 раз в неделю, фотонами 6-18 МэВ на фоне химиотерапии фторпиримидинами (см. раздел 5.3). Даже если у пациента ранее проводилась лучевая терапия, необходимо рассмотреть вопрос о возможности дополнительного облучения. Операция выполняется через 6-8 недель после химиолучевой терапии. Если пациент ранее не получал химиотерапию, либо она была завершена более года назад, то возможно рассмотреть вопрос об адъювантной химиотерапии в зависимости от факторов риска (см. раздел 5.3).

Если после химиолучевой терапии процесс остается неоперабельным, показано наблюдение.

В случае невозможности проведения лучевой терапии и выполнения хирургического вмешательства, проводится паллиативная химиотерапия.

### 5.7 Симптоматическая терапия

Целью так называемой «наилучшей поддерживающей терапии» (от англ. 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 прямой кишки меры, направленные на облегчение основных симптомов, способствуют увеличению продолжительности жизни.

#### ***Кровотечение***

Пациентам с острым кровотечением необходимо выполнить срочное эндоскопическое исследование, системная гемостатическая терапия. 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 (сигмостомия)

#### ***Лечение болевого синдрома***

- Дистанционная лучевая терапия
- Медикаментозная терапия
- Локорегионарная анестезия

#### ***Лечение асцита***

- Диуретики
- Лапароцентез

### **6. 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 поражения латерального края резекции (отрицательный результат также должен быть констатирован)
10. Расстояние от опухоли до латерального края резекции
11. Целостность мезоректальной фасции (при наличии дефектов указать глубину и отношение к опухоли)
12. Наличие лимфоваскулярной, периневральной инвазии (отрицательный результат также должен быть констатирован)
13. Степень регрессии опухоли по шкале Mandard или Dworak (при наличии предшествующего комбинированного лечения)
14. Поражение апикального лимфатического узла (отрицательный результат также должен быть констатирован)

### **7. 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 прямой кишки.

#### ***Периодичность наблюдения (II, A)***

В первые 1-2 года физикальный осмотр и сбор жалоб рекомендуется проводить каждые 3-6 месяцев, 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 прямой кишки)
- Онкомаркеры РЭА, СА 19.9 (если были повышены исходно) каждые 3 месяца первые 2 года и далее каждые 6 месяцев в последующие 3 года.
- колоноскопия через 1 и 3 года после резекции первичной опухоли, далее каждые 5 лет с целью 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, она производится через 3-6 месяцев после ее резекции
- УЗИ органов брюшной полости и малого таза каждые 3-6 месяцев в зависимости от риска прогрессирования;
- Рентгенография органов грудной клетки каждые 12 месяцев;
- КТ органов грудной и брюшной полости с внутривенным контрастированием однократно в сроки 12-18 месяцев после операции

### **7. Генетическое консультирование.**

У 5 %-10 % больных колоректальным раком развитие заболевания связано с наличием известных наследственных синдромов. Наиболее распространённые – синдром Линча и Семейный аденоматоз толстой кишки. У всех больных колоректальным раком 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 1 или 2 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 1 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 аутосомно-доминантный характер. При наличии яркого семейного анамнеза злокачественных заболеваний у пациентов с исключённым семейным аденоматозным полипозом и синдромом Линча показана консультация генетика для потенциального выявления более редких заболеваний: синдрома Пейтца-Егерса, Ли Фраумени, Блума, Коудена, Ювенильного полипоза, синдрома олигодонтии и колоректального рака **(В)**.