



**ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СОЮЗ ОБЩЕСТВЕННЫХ
ОБЪЕДИНЕНИЙ
АССОЦИАЦИЯ ОНКОЛОГОВ РОССИИ**

ПРОЕКТ

Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком ободочной кишки

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.**

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 ободочной кишки по системе TNM
 - 2.4 Стадирование по Kikuchi раннего рака ободочной кишки
 - 2.5 Стадирование по Haggitt полиповидного рака ободочной 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 ободочной 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. Адъювантная химиотерапия
 - 5.4. Паллиативная химиотерапия
 - 5.5. Симптоматическая терапия
6. Морфологическое исследование удалённого препарата
7. Динамическое наблюдение, рецидивы
8. Генетическое консультирование

Приложение 1. Алгоритмы диагностики и лечения больных раком ободочной 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
Градация рекомендаций	
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 ободочной кишки - злокачественная опухоль, развивающаяся из клеток эпителия ободочной кишки. Является одной из самых распространенных злокачественных опухолей человека. Ежегодно в РФ регистрируют около 32 тыс. новых случаев рака ободочной кишки и более 22 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 ободочной кишки.

2.1 Классификация МКБ-X

- С 18 Злокачественное новообразование ободочной кишки.
- С 18.0 Злокачественное новообразование слепой кишки.
- С 18.1 Злокачественное новообразование червеобразного отростка.
- С 18.2 Злокачественное новообразование восходящей ободочной кишки.
- С 18.3 Злокачественное новообразование печеночного изгиба ободочной кишки.
- С 18.4 Злокачественное новообразование поперечной ободочной кишки.
- С 18.5. Злокачественное новообразование селезеночного изгиба ободочной кишки.
- С 18.6 Злокачественное новообразование нисходящей ободочной кишки.
- С 18.7 Злокачественное новообразование сигмовидной кишки.
- С 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 (ВОЗ 2010)

Эпителиальные опухоли

- I. Доброкачественные опухоли
 - a. Тубулярная аденома
 - 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

*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% объёма** опухоли представлено внеклеточной слизью. Всегда расцениваются как низкодифференцированные.

*****устанавливается если >50% внутриклеточного объёма** 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 Т 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 по следующим критериям на основании данных МРТ и УЗ-колоноскопии:

T1sm1 – глубина инвазии подслизистого слоя до 1/3.

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

T1sm3 – полная инвазия опухолью всего подслизистого слоя
Окончательное стадирование по Kikuchi 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 T1sm1, а уровень IV может соответствовать T1sm1-3

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 (C))
- ☐ Ирригоскопия при невозможности выполнения тотальной колоноскопии
- ☐ 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 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).

Дополнительные исследования, выполняемые при наличии клинических показаний:

- ☐ Ирригоскопия при невозможности выполнения тотальной колоноскопии (B).
- ☐ УЗ-колоноскопия при планировании местного иссечения T1 опухолей ободочной кишки (B).
- ☐ 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 (B).
- ☐ 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 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). 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 была выполнена на дооперационном этапе, ее необходимо повторить через 3-6 мес. после резекции ободочной кишки.

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, отсутствие лучевой нагрузки, 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 ободочной 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. **(Ib).** **Эндоскопическое УЗИ** (эндосонография), позволяет с высокой достоверностью определить глубину инвазии опухоли (Т-стадия), особенно при ранних (Т1-Т2) стадиях заболевания.

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

Основным методом радикального лечения больных раком ободочной кишки является хирургическое вмешательство, дополняемое адъювантной/неoadъювантной терапией

согласно принятым критериям (см. ниже). Выбор лечебной тактики определяется распространённостью опухолевого процесса (стадией). Условно все больные могут быть разделены на следующие прогностические группы:

4.1. Ранний рак ободочной кишки 0-I стадии (Tis–T1sm1N0M0). Особенностью данной группы является 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 должны учитываться факторы прогноза. Факторами негативного прогноза являются стадия $\geq G3$, 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.

4.2. Резектабельный локализованный и местнораспространенный рак ободочной кишки II–III стадий (T2N1-2M0, T3-4N0-2M0). При отсутствии абсолютных противопоказаний всем пациентам этой группы на первом этапе рекомендуется проведение хирургического лечения, объём операции определяется локализацией и местным распространением опухоли (см. раздел 5.2). Адьювантная химиотерапия проводится при выявлении поражения регионарных лимфатических узлов, прорастания опухоли серозной оболочки и ряде других показаний (см. раздел 5.3).

4.3. Нерезектабельный рак ободочной кишки (T4N0-2M0). Рак ободочной кишки, врастающий в магистральные сосуды, костные структуры. Все пациенты с такими формами заболевания должны направляться в крупные хирургические центры для повторной оценки возможности удаления опухоли. При невозможности проведения хирургического лечения в объёме R0-1, операции должны выполняться только при высоком риске развития кишечной непроходимости и ограничиваться формированием обходных анастомозов/колостомы/илеостомы. В дальнейшем пациентам показана паллиативная химиотерапия (см. раздел 5.4).

4.4. Генерализованный рак ободочной кишки с резектабельными/потенциально резектабельными синхронными метастазами в печень или лёгкие (M1a). 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 лечения в объёме 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. Тактика лечения зависит от исходной резектабельности метастатических очагов. Хирургическое вмешательство 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 может применяться как дополнение к резекции печени для достижения радикальности вмешательства, так и самостоятельно при невозможности хирургического лечения. Внутриаартериальная химиотерапия остается экспериментальным методом и не рекомендуется к рутинному применению в первой линии терапии.

4.4.1. При исходно резектабельных метастатических очагах показано их хирургическое удаление, при функциональной переносимости предпочтение отдаётся

одномоментным хирургическим вмешательством. После успешного проведения R0 или R1 резекции показано проведение адъювантной химиотерапии (см. раздел 5.3). Альтернативой немедленному хирургическому лечению является проведение периоперационной системной химиотерапии двойными комбинациями с включением фторпиримидинов и оксалиплатина (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).

4.4.2. При потенциально резектабельных метастатических очагах 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. При наличии мутации RAS рекомендовано добавление к двойному режиму химиотерапии бевацизумаба, 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. После 4-6 циклов выполняется повторная оценка резектабельности, при отсутствии прогрессирования - одновременное или последовательное удаление метастазов и первичной опухоли. После успешного проведения R0 или R1 резекции показано проведение адъювантной химиотерапии до общей продолжительности 6 месяцев (см. раздел 5.3). В случае прогрессирования/невозможности удаления метастатических очагов лечение проводится по принципам, указанным в п. 4.5.

4.5. Генерализованный рак ободочной кишки с нерезектабельными синхронными метастазами. При наличии нерезектабельных метастазов целью лечения является 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 связанных с ней осложнений. Показано применение двойных комбинаций (FOLFOX, XELOX или FOLFIRI). Кроме вышеперечисленных режимов химиотерапии возможно добавление к ним таргетных препаратов, что позволяет увеличить частоту выполнения R0-резекций печени. Добавление бевацизумаба (вне зависимости от мутации RAS) повышает частоту выраженного лекарственного патоморфоза по сравнению с одной химиотерапией. 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).

Каждые 4-6 циклов показана повторная оценка резектабельности, при переходе в резектабельное состояние лечение проводится по принципам, описанным в п.4.4. 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 (см. раздел 5.4).

4.6. Метакхронные резектабельные или потенциально резектабельные метастазы рака ободочной кишки в печень или лёгкие. Если пациенту ранее проводилась адъювантная химиотерапия с включением фторпиримидинов и оксалиплатина, то при резектабельных метастазах показано хирургическое лечение. Роль периоперационной и адъювантной химиотерапии в такой ситуации спорная. В остальном лечение проводится по принципам, описанным в выше в пп 4.4.

4.7. Рак ободочной 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 формировании разгрузочной кишечной стомы если превалирует картина кишечной непроходимости.

4.8. Рецидив рака ободочной кишки. Всем пациентам с рецидивом рака ободочной кишки в первую очередь должна рассматриваться возможности повторного хирургического лечения. При невозможности хирургического удаления проводится системная химиотерапия (см. раздел 5.4).

В сложных клинических случаях выбор лечебной тактики осуществляется на мультидисциплинарном консилиуме с участием хирурга-колопроктолога, 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 ободочной кишки. Ключевую роль при отборе пациентов для выполнения органосохранных хирургических вмешательств играет правильная диагностика. Точность эндоскопического УЗИ для диагностики T1 рака ободочной 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. Показаниями к эндоскопическому удалению являются **(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
- При выявлении после окончательного морфологического исследования удалённого препарата факторов негативного прогноза показано выполнение операции в стандартном объёме:
- низкодифференцированная или слизистая аденокарцинома
 - лимфоваскулярная инвазия
 - стадия $\geq pT1sm1$
 - поражение краёв резекции

Возможными вариантами эндоскопического лечения 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 (резекция слизистой) является допустимым только при T1sm1 опухолях, за исключением пациентов, которым оперативные вмешательства большего объема противопоказаны.

5.2 Хирургическое лечение.

5.2.1. 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).

5.2.2. Плановое хирургическое лечение.

При локализации опухоли в слепой, восходящей ободочной кишке, печёночном изгибе ободочной кишки, проксимальной трети поперечной ободочной кишки допустимыми объёмами хирургического вмешательства являются правосторонняя гемиколэктомия, расширенная правосторонняя гемиколэктомия с обязательным лигированием питающих сосудов - a.ileocolica, a.colica dextra, a.colica media у основания.

При локализации опухоли в средней трети поперечной ободочной кишки решение об объёме хирургического вмешательства решается индивидуально с учётом возраста, сопутствующих заболеваний пациента, размеров и распространённости опухоли.

Допустимым является резекция поперечной ободочной кишки, однако, предпочтительным объёмом операции является субтотальная колэктомия.

При локализации опухоли в дистальной трети поперечной ободочной кишки, селезёночном изгибе ободочной кишки, нисходящей ободочной кишке, проксимальной трети сигмовидной кишки допустимыми объёмами операции являются левосторонняя гемиколэктомия, расширенная левосторонняя гемиколэктомия с лигированием a.colica sinistra, a.colica media у места отхождения.

При локализации опухоли в средней трети сигмовидной кишки допустимыми объёмами операции являются резекция сигмовидной кишки, операция типа Гартмана с лигированием нижней брыжеечной артерии.

При локализации опухоли в дистальной трети сигмовидной кишки допустимыми объёмами операции являются резекция сигмовидной кишки с чреобрюшной резекцией прямой кишки, операция типа Гартмана с лигированием нижней брыжеечной артерии непосредственно под уровнем отхождения левой ободочной артерии.

Лапароскопические резекции ободочной кишки имеют ряд преимуществ, включая раннюю реабилитацию пациентов, меньшее использование опиоидных анальгетиков, снижение сроков госпитализации, меньший риск развития послеоперационных грыж. В специализированных центрах, имеющих опыт выполнения подобных вмешательств, приоритет должен отдаваться операциям, выполняемым лапароскопическим доступом.

5.2.3. 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 операции Микулича, типа Гартмана. Допустимо формирование первичного анастомоза после декомпрессии толстой 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.

5.2.4. Послеоперационное ведение.

В течение 2–5 дней после операции при отсутствии осложнений осуществляют дренирование брюшной полости. Обычно устанавливают 1 дренаж у входа в малый таз. 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 аналгезией. 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 Адьювантная химиотерапия

Адьювантная химиотерапия назначается пациентам с pT4N0 или pT1-4N+ (A), а также пациентам с pT3N0M0 раком ободочной кишки с факторами негативного прогноза. К факторам негативного прогноза относятся: низкая степень дифференцировки, наличие лимфоваскулярной/перинеуральной инвазии, поражения краёв резекции, операция в условиях кишечной непроходимости/перитонита, операция с неадекватным объёмом лимфодиссекции (см. раздел «принципы хирургического лечения»). Общая продолжительность адьювантной химиотерапии (включая предоперационную химиотерапию у пациентов с резектабельными метастазами в печень) должна составлять 6 месяцев.

У пациентов с **pT3N0M0 группы высокого риска** оптимально проведение монокимиотерапии фторпиримидинами в различных вариантах: струйно (режим клиники Мейо, Roswell Park), инфузионный (режимы De Grammont, AIO) или перорально (капецитабин) (табл. 2). Струйные режимы 5-фторурацила обладают большей токсичностью, но не меньшей эффективностью в адьювантной терапии, чем инфузионные. Исключение составляют пациенты с установленной микросателлитной нестабильностью опухоли. При наличии микросателлитной нестабильности проведение адьювантной химиотерапии фторпиримидинами неэффективно, поэтому всем больным pT3N0M0 раком ободочной кишки группы высокого риска перед решением вопроса о назначении адьювантной химиотерапии показано проведение исследования на микросателлитную нестабильность (C).

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-й день.
капецитабин	2500 мг/м^2 в сутки внутрь 1-14 дни. Начало очередного курса на 22-й день.

Оптимальный объем адъювантной химиотерапии при 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 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.

5.4 Паллиативная химиотерапия

Задачей паллиативной химиотерапии при метастатическом раке ободочной 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). 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 ($\text{ECOG} \leq 2$). 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 $\text{ECOG} > 2$ 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 больных (I,A). В монотерапии бевацизумаб малоэффективен и может применяться в таком виде только в поддерживающей терапии при плохой переносимости фторпиримидинов (II,B). Рекомендуется продолжение терапии бевацизумабом в монотерапии или с фторпиримидинами (предпочтительнее) 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. 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 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.

5.5 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 ободочной 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 лимфоваскулярной, перинеуральной инвазии (отрицательный результат также должен быть констатирован)
10. Степень регрессии опухоли по шкале Mandard или Dworak (при наличии предшествующего комбинированного лечения)
11. 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 ободочной кишки.

Периодичность наблюдения (П, А)

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 ободочной 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 метастатической 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

8. 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)**.